



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0376/2019

Rio de Janeiro, 06 de maio de 2019.

Processo nº 5026584-83.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 5º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos e formulário da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro provenientes do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento1_ANEXO4_págs. 11, 12, 32 e 33; ANEXO5_págs. 4 a 8; ANEXO7_pág. 2), emitidos em 22 de fevereiro e 15 de março de 2019, e data não especificada, pelas médicas [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) (CREMERJ [REDACTED]) a Autora, 63 anos, apresenta **esclerose sistêmica** na forma difusa com **pneumopatia intersticial, hipertensão pulmonar, polimiosite e fibromialgia**. Necessitou de **ciclofosfamida** – total 13 ciclos, pois a doença não havia sido controlada com o uso prévio de **metotrexato** e **azatioprina**. Precisa do medicamento imunossupressor **Micofenolato de Mofetila**, 3g ao dia. A situação configura urgência e a ausência do tratamento implica em piora da pneumopatia e hipertensão pulmonar, com evolução para insuficiência respiratória, além de progressão da doença esofágica e da miosite, podendo ocasionar óbito. Relata que a **eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim, pois a Autora foi refratária ao uso de prednisona, metotrexato, azatioprina e ciclofosfamida**. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **M34 – Esclerose sistêmica, M33.2 – Polimiosite e M79.7 – Fibromialgia**. Desta forma, foi prescrito:

- **Micofenolato de Mofetila 500mg** – três comprimidos de 12/12h.

II – ANÁLISE DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **esclerose sistêmica (ES)**, também conhecida como **esclerodermia**, é uma doença difusa do tecido conjuntivo, de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos e caracterizada por graus variáveis de fibrose tecidual e vasculopatia de pequenos vasos. Diversos órgãos podem ser acometidos, com destaque para pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal, sendo a expressão fenotípica heterogênea e o prognóstico da esclerose sistêmica determinado pelo acometimento visceral dominante¹.
2. A **esclerose sistêmica progressiva** é caracterizada por um processo auto-imune de etiologia desconhecida que resulta em vasculopatia fibrótica e acúmulo difuso de proteínas na matriz extracelular. No envolvimento pulmonar há inflamação e fibrose do interstício, alvéolos e tecido peribrônquico. A vasculopatia pode ocasionar hipertensão pulmonar mesmo na ausência de fibrose significativa².
3. A **hipertensão arterial pulmonar (HAP)** é uma síndrome clínica e hemodinâmica, que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação,

¹ BRASIL. Ministério Da Saúde. Portaria Conjunta nº 09, de 28 de agosto de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Sistematica.05-09-2017.pdf> >. Acesso em: 06 mai. 2019.

² GASPARETTO, E.L., et al. Esclerose Sistêmica Progressiva: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. Revista Radiologia Brasileira, v. 38, n. 50, p. 329-32, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rb/v38n5/a04v38n5>>. Acesso em: 06 mai. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. A **HAP** é definida como pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25mmHg em repouso ou maior que 30mmHg ao fazer exercícios, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão de átrio direito menor ou igual a 15mmHg, medidas por cateterismo cardíaco³. A morbidade e mortalidade da hipertensão pulmonar são causadas pela disfunção e falha do ventrículo direito. Nos casos de hipertensão leve/moderada, o impacto na função ventricular pode ser controlado por medicamentos ou por meio de intervenções direcionadas à doença primária. Nos casos de hipertensão pulmonar severa, os níveis pressóricos são semelhantes àqueles presentes na circulação sistêmica, causando insuficiência cardíaca e alta mortalidade meses após o diagnóstico inicial⁴.

4. **Polimiosite** e dermatomiosite são doenças reumáticas raras caracterizadas por alterações degenerativas e inflamatórias em músculos (**polimiosite**) ou na pele e nos músculos (dermatomiosite). As manifestações incluem fraqueza sistêmica, alguma sensibilidade e atrofia posterior, principalmente dos músculos proximais das cinturas pélvica e escapular. As complicações podem incluir envolvimento visceral e neoplasia⁵.

5. A **fibromialgia** é uma das doenças reumatológicas mais frequentes, cuja característica principal é a dor musculoesquelética difusa e crônica. Além do quadro doloroso, estes pacientes costumam queixar-se de fadiga, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias de extremidades, sensação subjetiva de edema e distúrbios cognitivos. É frequente a associação a outras comorbidades, que contribuem com o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes pacientes. Dentre as comorbidades mais frequentes podemos citar a depressão, a ansiedade, a síndrome da fadiga crônica, a síndrome miofascial, a síndrome do cólon irritável e a síndrome uretral inespecífica⁶.

DO PLEITO

1. O **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Está indicado em bula para a profilaxia da rejeição aguda de órgãos e para o tratamento da primeira rejeição ou da rejeição refratária de órgãos em pacientes adultos receptores de transplantes renais alogênicos; na profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico; na profilaxia da rejeição aguda de órgãos em pacientes adultos

³ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 35, de 16 de janeiro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf> >. Acesso em: 06 mai. 2019.

⁴ TUDER, R. M. Hipertensão pulmonar: caracterização baseada na experiência de centros de referência. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 52, n. 3, p. 127-129, São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302006000300003&script=sci_arttext>. Acesso em: 06 mai. 2019.

⁵ MANUAL MSD. Versão para profissionais de saúde. Polimiosite e dermatomiosite. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BARbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-autoimunes/polimiosite-e-dermatomiosite>>. Acesso em: 06 mai. 2019.

⁶ HEYMANN, R.E., et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Revista Brasileira de Reumatologia, v.50, n.1, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a06.pdf>>. Acesso em: 06 mai. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

receptores de transplante hepático alogênico; deve ser usado em associação com ciclosporina A e corticosteroides⁷.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cumpre elucidar que o medicamento pleiteado **Micofenolato de Mofetila 500mg possui indicação clínica, que não consta em bula⁷**, para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **esclerose sistêmica associada a pneumopatia intersticial** (Evento1 ANEXO4 págs. 11 e 12 e ANEXO5 págs. 4 a 8). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off label".
2. O uso *off label* de qualquer medicamento, é por definição não autorizado por uma agência reguladora, ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada enfermidade. Isso não implica, porém, que seu uso seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivada por uma analogia do quadro clínico apresentado pelo indivíduo com outro semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Informa ainda que o uso *off label*, em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁸.
3. Ressalta-se que o **Micofenolato de Mofetila** tem sido utilizado na **esclerose sistêmica** tanto em pacientes com acometimento cutâneo quanto pulmonar e tem-se obtido boas respostas. Foi observado que a Ciclofosfamida, o Micofenolato de Mofetila e o Rituximabe podem representar opções terapêuticas nos casos não responsivos ao tratamento com Metotrexato⁹.
4. Convém destacar ainda que no PCDT para tratamento da **esclerose sistêmica** foi descrito que o uso do **micofenolato de mofetila (MMF)** tem sido avaliado em alguns estudos abertos e observacionais. Dois estudos pequenos e abertos mostraram significativa melhora cutânea em pacientes com ES na forma cutânea difusa. Recente ensaio clínico randomizado (ECR) para avaliação do **MMF no tratamento da doença pulmonar intersticial (DPI) em comparação ao tratamento com ciclofosfamida**, demonstrou uma melhora no escore cutâneo, sem diferença significativa entre os grupos. Atualmente alguns guidelines recomendam que o **MMF** seja considerado como segunda linha de tratamento para as manifestações cutâneas da ES. O uso não foi recomendado nesse PCDT pelo fato de o MMF não possuir essa indicação em bula aprovada pela ANVISA¹.
5. Um recente artigo de revisão (2019), demonstrou uma visão geral do manejo da doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica, e descreveu que estudos

⁷ Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por EMS S/A. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1730712019&pldAnexo=11036281>. Acesso em: 06 mai. 2019.

⁸ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso *off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_uriTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 06 mai. 2019.

⁹ SAMPAIO-BORGES, P. D. Recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n3/v53n3a04.pdf>>. Acesso em: 06 mai. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

recentes apoiam o uso de ciclofosfamida ou **micofenolato de mofetila** como primeira linha de tratamento e, para os pacientes não responsivos, é considerado rituximabe como terapia de resgate¹⁰. Em outro estudo recente (2019), o **micofenolato de mofetila** é apontado como medicamento comumente utilizado no tratamento de pacientes com **doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica**, sendo mais utilizado que ciclofosfamida em alguns países¹¹.

6. Diante do exposto, informa-se que, neste caso, o medicamento pleiteado Micofenolato de Mofetila configura uma opção terapêutica para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – esclerose sistêmica associada a pneumopatia intersticial (Evento1 ANEXO4 págs. 11 e 12; ANEXO5 págs. 4 a 8).

7. Quanto à disponibilização por meio do SUS, o **Micofenolato de Mofetila 500mg** é **disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, bem como suas atualizações, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS.

8. Com base no exposto acima, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas.

9. Assim, observa-se que a dispensação do **Micofenolato de Mofetila 500mg não está autorizada** para as CID-10 declaradas para a Autora (Evento1_ANEXO4 págs. 11 e 12; ANEXO5 págs. 4 a 8), a saber: **M34 – Esclerose sistêmica**, **M33.2 – Polimiosite** e **M79.7 – Fibromialgia**. Portanto, neste caso, o acesso ao referido medicamento por vias administrativas, é inviável.

10. Acrescenta-se que para o tratamento da **esclerose sistêmica**, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo deste quadro clínico (Portaria Conjunta SAS/SCTIE n. 09, de 28 de agosto de 2017)¹. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), os medicamentos **Metotrexato 25mg/mL** (injetável) e **Azatioprina 50mg** (comprimido).

11. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME), da SES-RJ, verificou-se que a Autora **esteve cadastrada** no CEAF para retirada do medicamento **Azatioprina 50mg (comprimido)**, tendo efetuado a última retirada em 13 de outubro de 2014, no Polo Riofarms.

12. Pontua-se que a Autora já utilizou os medicamentos previstos no PCDT para tratamento da esclerose sistêmica, Metotrexato 25mg/mL (injetável) e Azatioprina 50mg

¹⁰ ROOFEH, D., et al. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Current Opinion in Rheumatology, v. 31, n. 3, p. 241-249, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30870216>>. Acesso em: 06 mai. 2019.

¹¹ COTTIN, V.; BROWN, K. K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respiratory Research, v. 20, n. 13, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339436/pdf/12931_2019_Article_980.pdf>. Acesso em: 06 mai. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

(comprimido)¹ em seu tratamento, além de prednisona e ciclofosfamida, com eficácia ruim (Evento1_ANEXO4_págs. 11 e 12; ANEXO5_pág. 7).

13. Por fim, salienta-se que **Micofenolato de Mofetila 500mg** até o momento **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora¹².

É o parecer.

Ao 5º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCIA LUZIA TRINDADE MARQUES
Farmacêutica
CRF-RJ 13615
ID. 5.004.792-2

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC Disponível em: < <http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 06 mai. 2019.