



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0011/2020

Rio de Janeiro, 27 de janeiro de 2020.

Processo nº 5013604-47.2019.4.02.5120,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal** de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Azatioprina 50mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, formulário do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e formulário médico da Defensoria Pública da União Núcleo Regional da Baixada Fluminense (Evento 1_OUT3, págs. 1 a 3; 9 a 13), emitidos em 12 e 22 de novembro de 2019, pela médica (CREMERJ) a Autora, com história do surgimento de lesões bolhosas pelo corpo com biópsia cutânea compatível com **penfigóide bolhoso**, em uso de corticoide oral em altas doses, refratária a corticoterapia tópica, sistêmica e Dapsona. Realizou tratamento prévio com Prednisona e Metotrexato. Necessita do uso de **Azatioprina 50mg** – 03 vezes ao dia, para controlar a doença. O medicamento não pode ser substituído por outro medicamento disponível no SUS porque essa é a melhor opção para o caso. A não realização do tratamento ocasiona a Autora risco de morte. O prazo máximo de espera pela assistida sem que haja complicação do quadro é de 3 meses. Foi mencionada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **L12.0 - Penfigóide bolhoso**, e prescrito, em uso contínuo, o medicamento:

- **Azatioprina 50mg** – tomar 01 comprimido de 8/8 horas até retorno (iniciar durante a consulta a médica).

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.
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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. No tocante ao Município de Duque de Caxias, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Duque de Caxias, publicada no Portal da Prefeitura de Duque de Caxias, <<http://www.duquedecaxias.rj.gov.br/portal>>.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **penfigoide bolhoso (PB)** é uma doença autoimune crônica, autolimitada, com formação de bolhas e que acomete principalmente idosos com mais de 70 anos, sem predileção étnica, racial ou sexual. Caracteriza-se por erupção vesicobolhosa generalizada, sendo as bolhas tensas, de conteúdo seroso e/ou hemático. O distúrbio é autoimune, sendo que autoanticorpos da classe IgG dirigem-se contra antígenos (230 KD e 180 KD, designados como BP 230 Ag1 e BP 180 Ag2) localizados na placa hemidesmossômica, provocando o surgimento de lesões vesicobolhosas subepidérmicas. Clinicamente, as bolhas são tensas, de conteúdo seroso e/ou hemático e se assentam sobre pele eritematosa ou normal. Nos membros a distribuição das lesões é predominantemente flexural. As mucosas oral, nasal e conjuntival são atingidas em cerca de 30% dos casos. Inicialmente, a doença pode se manifestar com prurido, placas eritematosas que evoluem para grandes bolhas tensas, por vezes com conteúdo hemorrágico. Os corticosteroides sistêmicos são a base do tratamento (prednisona ou prednisolona 1 a 2mg/kg/dia). Sulfapiridina, dapsona e **azatioprina** podem ser usados como poupadores de corticoide. O transtorno regride dentro de 1 ano (média de cinco meses) e tem excelente prognóstico. As recorrências, de menor intensidade que o episódio inicial, são frequentes¹.

DO PLEITO

1. A **Azatioprina** é um derivado imidazólico da mercaptopurina. É usada como antimetabólito imunossupressor isolado ou, com mais frequência, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteroides), em procedimentos que influenciam a resposta imunológica. O efeito terapêutico pode ser evidente apenas após semanas ou meses, assim como pode compreender um efeito poupador de esteroide, reduzindo, dessa forma, a toxicidade associada com altas doses e o uso prolongado de corticosteroides. Em combinação com corticosteroides e/ou outros agentes ou em procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco ou hepático, e na redução da quantidade de corticosteroides necessária aos pacientes que receberam transplante renal. Isolada ou mais comumente em combinação com corticosteroides e/ou em outros procedimentos, tem sido usada com benefício clínico (que pode abranger redução de dose e/ou descontinuação do uso de

¹SOUSA, A.C.M; SILVA, A.P. Penfigoide bolhoso - Relato de caso. Residência Pediátrica; 2018: Ahead of Print DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8n2-03. Disponível em: < <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/residenciapediatria.com.br/pdf/aop177.pdf> >. Acesso em: 23 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

corticosteroides) para certo número de pacientes com as seguintes patologias: artrite reumatoide Ssevera; lúpus eritematoso sistêmico; dermatomiosite/polimiosite; hepatite autoimune crônica ativa; pênfigo vulgar; poliarterite nodosa; anemia hemolítica autoimune; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica².

III - CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Azatioprina 50mg possui indicação clínica, que não consta em bula**⁴ aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – **s Penfigóide bolhoso**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_OUT3, págs. 1 e 3; 9 a 13). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

2. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar³.

3. Destaca-se que O objetivo do tratamento do **Penfigóide bolhoso** é o controle sintomático com o mínimo possível de efeitos adversos. A decisão depende das circunstâncias individuais do paciente, particularmente da severidade do PB e da presença de comorbilidades. Os corticosteroides sistêmicos são o melhor tratamento estabelecido (Força de Recomendação A), com supressão da inflamação e das bolhas em uma a quatro semanas. As doses de prednisolona recomendadas são 0,75-1mg/kg/dia na doença severa, 0,5mg/kg/dia na doença moderada e 0,3mg/kg/dia na doença leve ou localizada. A proteção gástrica está recomendada, assim como a minimização da perda de densidade óssea, principalmente em mulheres pós-menopausa, homens com mais de 50 anos, casos de risco aumentado de fratura de fragilidade e doses previstas de prednisolona superiores a 7,5mg/dia pelo menos durante três meses. Os efeitos adversos metabólicos e imunossupressores severos ocorrem e são dose-dependente. O aumento da dose para além de 1mg/kg/dia tem mais toxicidade com pouco benefício. Os corticosteroides tópicos, quando factíveis, devem ser considerados a terapêutica de primeira linha (Força de Recomendação A), principalmente na doença localizada e moderada. Outros tratamentos como **Azatioprina**, antibióticos anti-inflamatórios, metotrexato, micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, clorambucilo, rituximab, entre outros, podem ser considerados⁴.

²Bula do medicamento Azatioprina por Fundação pra o Remédio Popular - FURP. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6631582019&pIdAnexo=11332687> Acesso em: 23 jan. 2020.

³ANVISA - 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=352702&_101_typed=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 23 jan. 2020.

⁴SIMOES, Isabel Maria Gama; FERREIRA, Olga. Rev Port Med Geral Fam, Lisboa, v. 34, n. 2, p. 96-100, abr. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732018000200006>. Acesso em: 23 jan. 2020.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

4. No que tange à disponibilização através do SUS, **Azatioprina 50mg** é disponibilizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Contudo, os medicamentos deste Componente somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (Título IV) e na Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Com este esclarecimento, elucida-se que a dispensação do medicamento **Azatioprina 50mg, não está autorizado** para a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) informada nos documentos médicos acostados aos autos: **L12.0 - Penfigóide bolhoso** (Evento 1_OUT3, págs. 1 e 3; 9 a 13). Portanto, o acesso a este medicamento, por vias administrativas, neste caso, é inviável.
5. Acrescenta-se que até o momento o Ministério da Saúde não publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁵ que verse sobre **Penfigóide bolhoso**. Portanto, não foram publicadas listas de medicamentos que possam ser aplicadas nestas circunstâncias.
6. Elucida-se ainda que o medicamento **Azatioprina 50mg não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora - **Penfigóide bolhoso**⁶.
7. Por fim, elucida-se que **Penfigóide bolhoso** é uma **doença rara**, nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁷ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

É o parecer.

A 2ª Vara Federal de Duque de Caxias, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA MOURA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

⁵Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#P>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

⁷BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 23 jan. 2020.