



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO
Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0340/2021

Rio de Janeiro, 23 de abril de 2021.

Processo nº 5053778-24.2020.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Dupilumabe 300mg/2mL** (Dupixent®).

I – RELATÓRIO

1. Em Evento 14_PARECER1_Páginas 1/5 encontra-se o PARECER TÉCNICO Nº 0641/2020 de 31 de agosto de 2020, no qual foram esclarecidos aspectos relativos às legislações vigentes, ao quadro clínico que acomete à Autora – **dermatite atópica**, quanto à indicação e ao fornecimento do medicamento pleiteado **Dupilumabe 300mg/2mL** (Dupixent®).

2. Após a emissão do parecer supradito, foram acostados novos documentos do Hospital Federal dos Servidores, emitido no dia 05 de abril de 2021, pelos médicos [REDACTED] [REDACTED] (Evento 62, ANEXO1, Páginas 1/2) e ao *Evento 30, LAUDO2, Página 1*, foi acostado laudo médico sem unidade hospitalar identificada, não datado, emitido também pelas médicas [REDACTED]

[REDACTED] Tais documentos informam que a Autora apresenta infecções cutâneas secundárias de repetição, com deficiência na barreira cutânea e a terapêutica com imunossuppressores. Apresenta **dermatite atópica grave** e **deficiência seletiva de IgA**, que traduz ineficácia de produção de anticorpos desta classe, ocasionando maior predisposição a infecções secundárias, principalmente infecções cutâneas. Apresenta também os seguintes diagnósticos: **obesidade e baixa estatura**. Assim, não se trata apenas de um quadro de **dermatite atópica** grave, mas um quadro de erro inato da imunidade outrora chamado de imunodeficiência primária. Na história patológica pregressa necessitou de múltiplas internações para o tratamento de infecções secundárias com antibióticos de largo espectro, antifúngicos e antivirais sistêmicos.

3. Está em uso de Ciclosporina há 06 meses (início em outubro de 2020) na dose de 200mg/dia, **sem resposta desejada**. Já fez uso regular de anti-histamínicos (Loratadina, Fexofenadina, Desloratadina, Cetirizina), corticoides sistêmicos (Prednisona e Prednisona), hidratantes cutâneos, corticoides tópicos (Betametasona, Mometasona e Dexametasona) associados ou não a antibióticos e/ou antifúngicos e Metrotexato, todos sem resposta clínica. A evolução clínica inicial com Ciclosporina se mostrou favorável, **mas na atualidade, a Autora apresenta lesões cutâneas extensas associadas a infecções secundárias**, o que fortalece a necessidade de um tratamento mais direcionado para o defeito imunológico que conduz à **dermatite atópica**. Foi ressaltado pelos médicos assistentes que o uso de Ciclosporina durante a pandemia da COVID-19 gera insegurança quanto ao curso clínico da doença caso a Autora seja infectada.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO
Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

4. Considerando a gravidade da doença e o impacto na qualidade de vida, os médicos assistentes recomendam tratamento com **Dupilumabe** em caráter de urgência, com risco de agravamento do quadro físico e psíquico da Autora. Desse modo, foi prescrito:

- **Dupilumabe** -- dose de ataque: 02 frascos de **300mg** por via subcutânea; e
- **Dupilumabe** – dose de manutenção: 01 frasco de **300mg** a cada 14 dias por via subcutânea.

5. A Autora seguirá em acompanhamento ambulatorial para reavaliação contínua da terapêutica. Foram mencionadas as Seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): L20.9 – Dermatite atópica, não especificada, D80.2 – Deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA), E66 – Obesidade e E34 – Outros transtornos endócrinos.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Conforme abordado no Parecer Técnico nº 0641/2020, de 31 de agosto de 2020 (Evento 14_PARECER1_Páginas 1/5).

DO QUADRO CLÍNICO

1. Em complemento ao Parecer Técnico nº 0641/2020, de 31 de agosto de 2020 (Evento 14_PARECER1_Páginas 1/5), tem-se:

2. A **deficiência da imunoglobulina A (IgA)** é a mais comum dentre as imunodeficiências congênitas conhecidas, e sua prevalência média é de 1:700 nascidos vivos. Os pacientes podem apresentar-se clinicamente assintomáticos, com quadros de infecções de repetição graves principalmente em vias aéreas superiores e inferiores e, também, aparelho gastrointestinal. A incapacidade de produzir a IgA pode ser parcial ou total. Consideramos deficiência de IgA total quando seu nível sérico é menor do que 5 mg/dl, não há produção de IgAS, e os níveis séricos de IgM e IgG são normais. Na deficiência parcial, o nível sérico é maior do que 5 mg/dl, porém, dois desvios-padrões menores do que o valor normal para a idade. Essa última tende a ser transitória, aumenta seus níveis com a idade e apresenta níveis detectáveis de IgAS¹.

3. A **obesidade** é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o grau de armazenamento de gordura no organismo associado a riscos para a saúde, devido à sua relação com várias complicações metabólicas. Recomenda-se o índice de massa corporal (IMC) para a medida da obesidade em nível populacional e na prática clínica. O IMC é estimado pela relação entre a massa corporal e a estatura, expresso em kg/m². Assim, a obesidade é definida como um IMC igual ou superior a 30 kg/m², sendo subdividida em termos de severidade em: IMC entre 30-34,9 – obesidade I, IMC entre 35-39,9 – obesidade II e IMC igual ou superior a 40 – obesidade III².

4. A diminuição do crescimento durante a infância, considerando o aparecimento de **baixa estatura**, pode ser resultado de anormalidades cromossômicas ou outros defeitos genéticos, nutricionais, sistêmicas ou endócrinas. No entanto, em muitas crianças não é possível estabelecer a causa específica dessa baixa estatura, o que é habitualmente designado como Baixa Estatura Idiopática (BEI), sendo definida como a condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo

¹ RÚPOLO, B.S.; MIRA, J.G.S; ORLEI, K.J. Deficiência de IgA. Jornal de Pediatria - Vol. 74, Nº6, 1998. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/98-74-06-433/port.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

² BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Obesidade. Cadernos de Atenção Básica nº 12, Brasília -- DF, 2006, 110p. Disponível em: <https://www.nestle.com.br/nestlenutrisaude/Conteudo/diretriz/Atencao_obesidade.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO
Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

de -2 Desvios-Padrão (DP) ou abaixo do percentil 3 da altura média para a idade, sexo e grupo populacional³. Considera-se crescimento lento a velocidade de crescimento inferior ao percentil 25, especialmente quando apresentar aspecto cumulativo em períodos subsequentes. Dessa forma, crianças com velocidade de crescimento reduzida, mas com estatura ainda normal, podem ter seu diagnóstico retardado até que a estatura fique evidentemente comprometida⁴. A diminuição do crescimento durante a infância, considerando o aparecimento da baixa estatura, pode ser resultado de anomalias cromossômicas ou outros defeitos genéticos, má-nutrição, doença sistêmica crônica ou privação psicológica. No entanto, em muitas crianças não é possível estabelecer a causa específica dessa baixa estatura, o que é habitualmente designado como BEI. Na decisão terapêutica de pacientes com BEI diversos aspectos devem ser considerados, entre os quais a gravidade da baixa estatura, o prognóstico da estatura final, bem como os aspectos psicossociais que envolvem o paciente e a família⁵.

DO PLEITO

1. Conforme abordado no PARECER TÉCNICO Nº 0641/2020 de 31 de agosto de 2020 (Evento 14_PARECER1_Páginas 1/5).

III -- CONCLUSÃO

1. Inicialmente, cumpre-se resgatar que no Parecer Técnico nº 0641/2020 (Evento 14_PARECER1_Páginas 1/5) foi informado que, o uso de **Dupilumabe** em associação com corticosteróides tópicos para o tratamento da **dermatite atópica** grave é recomendável somente em casos em que o paciente não respondeu a outras terapias sistêmicas, como, Ciclosporina, Azatioprina, Micofenolato de Mofetil e Metotrexato. Entretanto, dentre os estudos e publicações sobre o tema, destacou-se o posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, onde o medicamento Ciclosporina, ainda não havia sido utilizado pela Autora. Assim, este Núcleo sugeriu que o médico assistente avaliasse a abordagem terapêutica apresentada no posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, para o manejo da doença da Autora, quanto ao tratamento da dermatite atópica com o medicamento Ciclosporina.

2. Nesse sentido, narram os novos documentos médicos que a Autora está em uso de Ciclosporina há 06 meses (início em outubro de 2020) na dose de 200mg/dia, sem resposta desejada. Já tendo efetuado uso regular de anti-histamínicos (Loratadina, Fexofenadina, Desloratadina, Cetirizina), corticoides sistêmicos (Prednisona e Prednisolona), hidratantes cutâneos, corticoides tópicos (Betametasona, Mometasona e Dexametasona) associados ou não a antibióticos e/ou antifúngicos e Metotrexato, todos sem resposta clínica.

3. Foi participado que a evolução clínica inicial com Ciclosporina se mostrou favorável, mas na atualidade, a Autora apresenta lesões cutâneas extensas associadas a infecções

³ COHEN, P. et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 11, p. 4210-4217, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782877>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

⁴ SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação. Departamento de Nutrologia. – São Paulo, 2009. 112 p. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2021.

⁵ FERREIRA, I. M. R. de C. Abordagem diagnóstica e terapêutica da baixa estatura idiopática. Universidade do Porto. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21071/2/Abordagem%20diagnostica%20e%20terapeutica%20da%20baixa%20estatura%20idiopatica.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO
Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

secundárias, e que apresenta deficiência da imunoglobulina A (IgA), o que fortalece a necessidade de um tratamento mais direcionado para o defeito imunológico que conduz à dermatite atópica. Foi ressaltado ainda, pelos médicos assistentes que o uso de Ciclosporina por um longo período pode causar hepatotoxicidade.

4. Considerando o quadro de deficiência da imunoglobulina A (IgA) associado ao agravamento da dermatite atópica apresentada pela Autora, segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI, insta dizer que a deficiência da imunoglobulina A (IgA) cursa com diferentes fenótipos clínicos como infecções leves ou graves, atopia, doenças autoimunes e neoplasias⁶.

5. Quanto à hepatotoxicidade, de acordo com a bula do medicamento ciclosporina, há relatos pós-comercialização de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas⁷.

6. Assim, considerando que o Dupilumabe está indicado para o tratamento de pacientes a partir de 12 anos [a Autora tem atualmente 14 anos] com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados⁸, e considerando ainda que as terapias existentes, localizadas nas bases de dados científicas mencionadas no parecer anterior já foram utilizadas pela Autora sem a resposta desejada, informa-se que o medicamento pleiteado configura uma nova intervenção terapêutica ao tratamento da Autora, sendo pertinente seu uso.

7. Considerando as características da doença da Autora, sugere-se que, após o uso do medicamento Dupilumabe, haja reavaliação do quadro clínico visando observar os benefícios do uso do medicamento pleiteado.

8. Por fim, reiteram-se as informações prestadas no parecer anterior quanto a disponibilização e preço CMED do medicamento pleiteado,

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro,
para ciência.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ 21.047

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

⁶ LIMA, P. C. S.; et al. Alterações imunofenotípicas de populações linfocitárias na deficiência seletiva de IgA (DIgA) - ASBAI ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA - Arq Asma Alerg Immunol. 2019;3(Supl 1):S236.. Disponível em: <<http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v3s1a31.pdf>> Acesso em: 23 abr 2021

⁷ Bula do medicamento Ciclosporina por Germed Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510157360015/?substancia=1999>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

⁸ Bula do medicamento Dupilumabe (Dupixent®) por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>>. Acesso em: 23 abr. 2021.