



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 423/2021

Vitória, 13 de abril de 2020

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado pelo
[REDACTED] em favor de
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Mimoso do Sul – sobre o medicamento: **Ciclosporina 100mg (Sandimmun neoral®)**.

RELATÓRIO

1. De acordo com à Petição inicial do [REDACTED] a requerente compareceu a Promotoria, relatando que apresenta quadro de urticária crônica espontânea, de provável causa autoimune e pré causa existente, necessitando do medicamento **Ciclosporina 100mg (Sandimmun neoral®)**.
2. Consta receituário de controle especial com prescrição do medicamento pleiteado.
3. Constam resultados de exames laboratoriais, Anti-TPO 33,97ui/mk e Anti-TG 160,84 ui/ml alterados.
4. Consta laudo médico emitido em 07/04/21, em papel timbrado do Hospital Apóstolo Pedro, onde médica assistente relata paciente com urticária crônica espontânea, de provável causa autoimune devido a presença de doença auto imune pré-existente e não responsiva à terapia convencional de urticária, o tratamento sugerido pela literatura é o uso de imunossupressor, sendo indicado a ciclosporina. CID L50.1.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

200/2013 de 02 de setembro de 2013, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A urticária é uma doença que acomete 15 a 25% dos indivíduos da população em geral, em algum momento da vida. Estima-se também que 0,1% da população examinada em consultas dermatológicas apresente urticária. Entre os pacientes com urticária, 50% apresentarão a doença por pelo menos um ano e 20% além de 20 anos.
2. Observa-se também que quando a urticária ocorre associada ao angioedema o prognóstico é pior, predispondo 75% destes pacientes a apresentar este quadro por um período superior a cinco anos.
3. Definimos **urticária crônica (UC)** como aquela que aparece pelo menos quatro vezes por semana, em um período não inferior a seis semanas. Embora a urticária seja comum em qualquer idade, observamos que a urticária aguda (UA) é mais frequente em crianças e adultos jovens, enquanto que a UC ocorre, em geral, na meia idade.
4. Entre as UC pelo menos 70% terão causa indefinida após uma investigação detalhada, ou seja, serão classificadas como **urticárias crônicas idiopáticas (UCI)**. A incidência da UCI é desconhecida, porém estima-se uma variação de 0,1% a 3% na população em geral, sendo mais comum nas mulheres, numa proporção de duas mulheres para cada homem. Acredita-se que o diagnóstico da UC como idiopática ocorra por impossibilidade de estabelecermos a sua etiologia, já que a mesma nem sempre está associada a uma etiologia única, expressando uma manifestação cutânea



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de diversas doenças subjacentes.

5. A **urtica** apresenta três características típicas: (i) edema central de tamanho variado, quase que invariavelmente circundado por um eritema reflexo; (ii) prurido associado e às vezes sensação de queimação; (iii) natureza efêmera, com a pele retornando ao seu aspecto normal geralmente dentro de uma a 24 horas. Outro aspecto relevante é a cor da urtica. As urticas induzidas pela histamina são de cor clara, circundadas por um eritema róseo. As urticas de eritema vermelho acentuado, purpúricas ou violáceas levam a suspeita clínica de urticária vasculite, pelo dano vascular intenso e escape capilar em associação com a formação da urtica. O **angioedema** é definido por: (i) edema súbito e pronunciado da derme profunda e subcutâneo; (i i) maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido; (iii) acometimento frequente das membranas mucosas, e (iv) resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação à urticas.
6. O diagnóstico etiológico da urticária/angioedema crônico (UAC) é complexo, exigindo sempre uma anamnese bem elaborada e detalhada, com objetividade, para a qual recomendamos sempre o auxílio de um protocolo orientador. Contudo, como observado anteriormente, a maioria dos casos de UAC permanecem sem causa definida, sendo então classificados como idiopáticos, apesar dos esforços da anamnese, do exame físico detalhado e dos exames complementares dirigidos.

DO TRATAMENTO

1. Nas urticárias crônicas o tratamento deve compreender orientações gerais e a farmacoterapia. Várias intervenções farmacológicas e não-farmacológicas são possíveis, contudo nenhuma é invariavelmente de sucesso. O tratamento deve ser individualizado às características do doente.
2. **Orientações gerais ao doente:**
 - Remover a causa, se identificada;



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Orientar sobre o curso da doença e natureza autolimitada;
- Reduzir o estresse emocional, o aquecimento do corpo e a ingestão alcoólica;
- Evitar o uso do ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não-hormonais, codeína e morfina. Os analgésicos agravam a urticária crônica em 30% dos doentes. Os pacientes que utilizam aspirina em baixa dose com finalidades antitrombóticas, podem geralmente continuar o tratamento regular, embora alternativas à aspirina, tais como o clopidogrel estejam disponíveis;
- Pacientes com angioedema devem evitar o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA). O angioedema pode se apresentar vários meses após o início do tratamento.
- As dietas de exclusão deverão ser realizadas apenas se a anamnese sugerirnexo causal. Cabe ressaltar que as proteínas alimentares são mais causadoras de urticárias agudas. Um fator que auxilia é a execução de um diário alimentar por 15 dias²⁹. Se no diário obtivermos associação de dieta rica em alimentos liberadores de histamina ou aditivos se pode então proceder a dieta excluindo aditivos alimentares como conservantes, salicilatos naturais e corantes e mais importante, os alimentos liberadores de histamina, como por exemplo, em determinados peixes (atum, sardinha, anchova), queijos (parmesão, emental, Gouda), salame, linguiça, certos vegetais (tomate), vinhos e cervejas; ou alimentos geradores de histamina¹⁸ (Nível de evidência B). Devemos lembrar que as alergias alimentares verdadeiras são causas de urticária aguda sendo muito raras na urticária crônica.

2. Tratamento farmacológico:

Tratamento farmacológico de primeira linha:

- Os anti-histamínicos orais são as drogas fundamentais no tratamento da urticária crônica, os não sedativos ou pouco sedativos são mais indicados, pois



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não causam sonolência ou sintomas colinérgicos. Caso a resposta não seja satisfatória com os anti-H1 não-sedantes, alguns autores optam pela associação de um anti-histamínico não sedante e a cetirizina ou podemos introduzir um anti-H1 clássico à noite, em virtude das suas propriedades mais sedativas, como a hidroxizina 25 a 100 mg dia, podendo ser fracionada em duas ou quatro tomadas. Quando a dose não excede 50mg damos preferência pelo uso à noite principalmente em pacientes adultos; quando há angioedema associado optamos também pelo uso do anti-H1 clássico. São ainda opções a clemastina, a dexclorfeniramina e a ciproheptadina. A associação de antagonistas dos receptores H1 e H2 (cimetidina, ranitidina) tem respaldo teórico, porém eficácia discutida na literatura. Os receptores H2 na pele influenciam a vasodilatação e a vasopermeabilidade, porém não determinam prurido nem eritema. Podemos como alternativa utilizar a doxepina, que é um antidepressivo tricíclico, com potente efeito anti-histamínico (não deve ser associada a cimetidina). A dose a ser utilizada é de 10 a 100 mg/dia fracionada em até duas tomadas. Cabe lembrar que a doxepina tem um potente efeito sedante.

Tratamento farmacológico de segunda linha:

- Os corticosteroides orais podem ser necessários sob a forma de curtos períodos de uso (7 a 14 dias) em exacerbações importantes da urticária crônica, que não responde completamente aos anti-histamínicos. O uso por períodos prolongados deve ser evitado se possível pela introdução de terapêuticas “poupadoras de corticosteroides”, embora a evidência sobre estas terapêuticas “poupadoras de corticosteroides” resume-se a pequenas séries de casos na literatura ou de relatos isolados, nossa experiência pessoal mostrou-se altamente promissora. Esta experiência é compartilhada por Tedeschi et al, que publicaram excelente revisão sobre o uso de drogas imunomoduladoras no tratamento da urticária crônica.
- Tedeschi e cols. encontraram boa resposta aos antileucotrienos (montelucaste) em cerca de 20% a 50% dos doentes que não respondiam à



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

terapêutica, apenas com anti-histamínicos (grau B de recomendação).

Tratamento de terceira linha (imunossupressores/ imunomoduladores):

- Nos casos de doença grave e curso persistente, com falência terapêutica às medidas anteriores, ou onde a investigação demonstrou ter a urticária base autoimune, a terapia imunossupressora tem-se tornado uma opção. Estes tipos de tratamento por serem baseados em níveis de evidência C e D devem ser reservados a centros onde se realizam estudos de urticária pelo potencial risco de efeitos colaterais. Há estudos com a ciclosporina (2,5 a 5 mg/kg/dia), com intuito de efeito poupador de corticosteroides, plasmaferese e imunoglobulina intravenosa. Outra opção terapêutica, para os pacientes portadores de auto-anticorpos contra a tireoide em títulos elevados, mesmo que eutireoideos, é o uso sob supervisão de um endocrinologista, da levotiroxina: dose inicial de 1,7 µg/kg/dia por oito semanas; se a urticária melhorar após as oito semanas, pode-se descontinuí-la; iremos reintroduzi-la se a urticária/angioedema recorre.
- Outras drogas imunomoduladoras sem estudos controlados de casuística relevante e sem eficácia comprovada como a colchicina, a dapsona, a sulfassalazina, a hidroxicloroquina, o metotrexato e o varfarina são empregadas de forma alternativa ao insucesso da terapêutica convencional.
- Em uma revisão de diversos trabalhos da literatura, Heymann WR concluiu que há uma associação entre alguns casos de urticária crônica e/ou angioedema com autoimunidade da tireoide e que um subgrupo destes pacientes pode responder, com remissão do quadro da urticária crônica e/ou angioedema, de forma eficaz à administração de hormônio tireoidiano.

3. Atualmente, os diferentes consensos para o diagnóstico e tratamento das urticárias recomendam o omalizumabe em seus algoritmos de tratamento como terceira ou quarta etapas de tratamento, juntamente com a ciclosporina, quando não há resposta ao uso de anti-histamínicos em doses elevadas. É importante ressaltar que as melhores evidências se referem ao omalizumabe no tratamento da UCE, embora a maior parte dos consensos



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

apresente um algoritmo de tratamento que não exclui as urticárias induzidas.

DO PLEITO

1. **Ciclosporina 100mg (sandimun neural®):** A ciclosporina pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como agentes imunossupressores. Estes medicamentos são utilizados para diminuir as reações imunológicas do organismo.
- Indicações de transplantes- Transplantes de órgãos sólidos Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes alogênicos de rim, fígado, coração, coração-pulmão, pulmão ou pâncreas; Tratamento da rejeição de transplantes em pacientes que receberam anteriormente outros agentes imunossupressores. - Transplantes de medula óssea Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes de medula óssea; Prevenção ou tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD). Indicações que não sejam relacionadas à transplante.
 - Uveíte endógena: Uveíte intermediária ou posterior ativa que ameace a visão, de etiologia não infecciosa, quando a terapia convencional não der resultado ou causar efeitos colaterais inaceitáveis. Tratamento de uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina.
 - Síndrome nefrótica Síndrome nefrótica esteroide-dependente e esteroide-resistente, em adultos e crianças, causada por doenças glomerulares como nefropatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose focal e segmentar ou glomerulonefrite membranosa. Sandimmun Neoral® pode ser utilizado para induzir e manter remissões. Também pode ser usado para manter remissão induzida por esteroide, permitindo a retirada dos esteroides.
 - Artrite reumatoide Tratamento da artrite reumatoide ativa grave.
 - Psoríase Tratamento de pacientes com psoríase grave, nos quais a terapia convencional é ineficaz ou inadequada.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Dermatite atópica Sandimmun Neoral® é indicado a pacientes com dermatite atópica grave, quando for necessária terapia sistêmica.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento pleiteado **Ciclosporina 100mg (sandimun neural®)** é um medicamento imunossupressor que faz parte da Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo dispensada usualmente pelo componente especializado da assistência farmacêutica através das Farmácias Cidadãs Estaduais, para o tratamento de diversas patologias.
2. **No entanto, não consta juntado aos autos, comprovante de que a requerente tenha buscado o fornecimento do medicamento pela via administrativa junto às Farmácias Cidadãs Estaduais antes de recorrer a via judicial.**
3. Apesar de não ser uma doença alérgica verdadeira, a base do tratamento da urticária crônica espontânea (UCE) é o uso de antialérgicos do tipo anti-histamínicos (bloqueadores H₁) de segunda geração. Estes, inicialmente, devem ser utilizados em doses padrão, de maneira contínua. Se houver falha, pode-se tentar aumentar a sua posologia para até 4x a dose padrão. Nos casos em que a UCE não responde a essas medidas, pode-se tentar associar anti-histamínicos de segunda geração com anti-histamínicos de primeira geração, ou associar drogas antileucotrienos aos anti-alérgicos (evidência fraca). Se mesmo assim a doença permanecer ativa, ela deve ser considerada refratária, e, nesses casos, as duas principais opções terapêuticas são a **ciclosporina** e o omalizumabe.
4. Esclarecemos que como alternativas de tratamento de primeira e segunda linha para a urticária crônica espontânea, estão disponíveis na rede municipal de saúde os medicamentos **anti-histamínicos e corticóides (loratadina, prednisona e ranitidina)**, que possuem evidências científicas robustas quanto a segurança e eficácia do seu uso.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. **A ciclosporina pleiteada é considerada droga de terceira/quarta linha de tratamento, indicada nos casos em que não há controle com doses elevadas dos anti-histamínicos não clássicos.**
6. A ciclosporina (CCP) é um imunossupressor da classe dos inibidores da calcineurina que se mostrou eficaz no tratamento da UCE, podendo ter efeito rápido e induzir remissão prolongada após sua suspensão. Vena et al, em ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, comparou a CCP com placebo no tratamento da UCE, tendo mostrado redução estatisticamente significativa nos escores de sintomas nos pacientes tratados com CCP em relação àqueles que usaram placebo. Revisão sistemática e metanálise publicada em 2018 que incluiu um total de 18 estudos (909 participantes), entre eles dois estudos randomizados e controlados, mostrou taxas de resposta com a CCP em doses baixas (2-4mg/kg/dia) e moderadas (4-5mg/kg/dia) no tratamento da UCE nas semanas 4, 8 e 12 de 54%, 66% e 73%, respectivamente. O que limita o uso da CCP são seus potenciais efeitos colaterais, entre eles hipertensão, insuficiência renal e hipercalemia. No entanto, tais efeitos são menos comuns com as doses de CCP usadas no tratamento da UCE, que em geral são menores que as utilizadas para as outras indicações da CCP.
7. De acordo com as últimas recomendações da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)/European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization (WAO)*, o objetivo do tratamento de todos os tipos de urticária deve ser o controle total dos seus sintomas. Para tal, as causas subjacentes devem ser investigadas e se possível eliminadas e tratamento sintomático deve ser instituído de acordo com a sua gravidade.
8. De modo a uniformizar os critérios de avaliação destes doentes na prática clínica, nomeadamente a **gravidade da urticária**, as recomendações **sugerem a utilização do urticaria activity score (UAS)**, no qual são somados pontos atribuídos à intensidade do prurido (0-nenhum a 3-intenso) e número de pápulas (0-nenhumas a 3-mais de 12), num total de 0 a 6 valores diários.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

9. Assim, esclarecemos que no presente caso, a médica assistente relata em laudo, a utilização prévia de tratamento convencional, todavia, esta não detalha a gravidade do quadro apresentado, quais foram especificamente os medicamentos utilizados, assim como não informa as dosagens utilizadas, o período de tratamento e as associações utilizadas que pudessem caracterizar a refratariedade ao tratamento instituído.
10. **Frente ao exposto, considerando que não foram anexados aos autos comprovação de solicitação administrativa prévia ou a negativa de fornecimento, considerando as informações pouco detalhadas sobre a gravidade e os esquemas de tratamento utilizados pela paciente (medicamentos utilizados, dose, período de uso, associações, tentativa de dose máxima); apesar de se constituir em uma alternativa terapêutica em casos de falha terapêutica, este Núcleo entende que, com base apenas nos documentos anexados aos autos, não ficou demonstrada de forma técnica pormenorizada a refratariedade da paciente frente a todas as opções de tratamento disponíveis na rede pública de saúde.**
11. Caso se comprove a gravidade da doença e a falha terapêutica da paciente frente a todas as opções de tratamento de primeira e segunda linha, nas suas doses máximas, sugere-se que a paciente ou seu representante se dirija à Farmácia Cidadã para abertura de processo e solicitação administrativa do medicamento pretendido.

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

CRIADO, Roberta F. J. et al. Urticárias. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** – Vol. 28, Nº 6, 2005.

SILVA, Pedro Morais et al. Eficácia de omalizumab na urticária crônica espontânea. **Revista SPDV** 72(2) 2014.

Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. **Ann Allergy Asthma Immunol.** 2007; 99(2):190-3.

Vena et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):705.

Kulthanan et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586