



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1748/2023

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 2023.

Processo nº 0846547-57.2023.8.19.0001
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Juizado Especial de Fazenda Pública da Comarca da Capital** do Estado do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Micofenolato de Mofetila 500 mg**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste parecer técnico, foram considerados os documentos médicos em impressos do Policlínica Piquet Carneiro -UERJ (Num. 54199651 - Pág. 5 e 6), emitidos em 11 de abril de 2023, pelo médico .
2. Em síntese, trata-se de Autora, 73 anos, com quadro clínico de poliartralgia inflamatória, evoluindo para dispneia aos esforços, doença do refluxo gastroesofágico Raynaud, **doença intersticial pulmonar**, iniciou tratamento com Metotrexato, apresentando piora progressiva da dispneia. Em 2022, foi diagnosticada com **esclerose sistêmica**, após evidência de doença intersticial pulmonar. Após exame de tomografia apresentou piora na prova de função pulmonar com evidências de progressão clínica. Sendo indicado imunossupressão com **Micofenolato de Mofetila 500mg** – 3 comprimidos de 12 em 12h, uso contínuo.

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 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS 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. O **fenômeno de Raynaud (FRy)**, como descrito em 1862 por Maurice Raynaud, caracteriza-se por episódios reversíveis de vasoespasmos de extremidades, associados a alterações de coloração típicas que ocorrem após exposição ao frio ou em situações de estresse. Geralmente ocorre em mãos e pés e em casos mais graves pode também acometer o nariz, orelhas ou língua. As alterações de coloração são classicamente descritas em três fases sucessivas: palidez (fase isquêmica), cianose (causada por venoestase e desoxigenação) e rubor (hiperemia reativa/reperfusão). Dor e/ou parestesias podem também estar associadas aos ataques, causando desconforto ao indivíduo. O FRy é uma desordem relativamente comum e, na grande maioria dos casos, caracteriza-se por ser um evento funcional benigno, não havendo qualquer doença subjacente, sendo assim chamado de FRy primário ou idiopático. O FRy pode, no entanto, ser secundário a uma série de condições locais ou sistêmicas, destacando-se as doenças reumáticas autoimunes, o que torna esse tema de especial interesse para o reumatologista.¹
2. A **Fibrose** representa a consequência final de dano celular ou de sua matriz por mecanismos diversos, incluindo trauma, danos por temperatura, danos químicos, hipóxia e danos imunomediados, entre outros. A **Fibrose pulmonar** é causada pela lesão seguida da cicatrização do tecido pulmonar. Essas lesões são irreversíveis. No parênquima pulmonar, danos sequenciais ao tecido alveolar levam a pneumopatia intersticial fibrosante (PIF), que é um fenômeno comum a várias doenças. A fibrose no pulmão pode ter inúmeras causas, incluindo as mais comuns como a fibrose pulmonar idiopática (FPI), PIF associada à doença do tecido conjuntivo (PIF+DTC) e pneumonite por hipersensibilidade (PH) fibrótica (PHF) e outras causas menos comuns, como pneumonia intersticial não específica (PINE) idiopática, histiocitose de células de Langerhans, doenças relacionadas ao uso de tabaco, sarcoidose, doença de Erdheim-Chester, síndrome de Hermansky-Pudlak, asbestose, silicose, reações a drogas, doença esclerosante relacionada a IgG, Covid-19, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia. Entre essas causas/doenças, algumas evoluem com piora sustentada, sendo denominadas PIF com fenótipo progressivo (PIFP), que apresentam em comum uma redução progressiva da função pulmonar, piora na qualidade de vida e, em última instância, mortalidade precoce. Os sinais e sintomas da fibrose pulmonar são:

¹ KAYSER C. CORREA M. J. Q. ANDRADE L. E. C. Fenômeno de Raynaud. Rev. Bras. Reumatol., v. 49, m. 1, 2009. Disponível em <http://www.sciclo.dr/pdf/rbe/v49n1/06.pdf> Acesso em: 08 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

dispneia, tosse seca, fadiga, perda de peso inexplicável, dores musculares e articulares, alargamento e arredondamento das pontas dos dedos das mãos ou dos pés^{2,3}.

3. As **doenças pulmonares intersticiais**, também chamadas doenças pulmonares parenquimatosas difusas, resultam de danos nas células que rodeiam os alvéolos (sacos de ar), o que leva a inflamação alargada e a formação de cicatrização fibrótica nos pulmões. Há mais de 300 doenças diferentes que se classificam como doenças pulmonares intersticiais. A maioria é muito rara; mas as doenças pulmonares intersticiais mais frequentes incluem: sarcoidose, fibrose pulmonar idiopática, alveolite alérgica extrínseca, doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo, pneumoconiose, doença pulmonar intersticial causada por determinados medicamentos utilizados para tratar outras doenças⁴.

4. A **esclerose sistêmica (ES)** é uma doença rara, sistêmica, imunomediada e crônica que compromete principalmente a pele, os vasos sanguíneos, o trato gastrointestinal, o sistema musculoesquelético, os pulmões, os rins e o coração. A etiologia da ES é desconhecida e sua patogênese é complexa, desafiadora e envolve a tríade: disfunção imune, vasculopatia e fibrose. A ES inclui as seguintes manifestações clínicas: Cutâneas: caracterizada por três fases - edematosa (puffy fingers), a fase indurativa e a atrófica, na qual a pele se torna seca, descamativa e aderida a planos profundos; leucomelanodermia e calcinose também são frequentes; Vasculares: o fenômeno de Raynaud geralmente é a primeira manifestação da doença; úlceras isquêmicas digitais; telangiectasias; Musculoesqueléticas: artrite, tendinite, atrito de tendão e contraturas articulares; Gastrointestinais: dismotilidade esofágica e intestinal, refluxo gastroesofágico, síndrome disabsortiva, supercrescimento bacteriano; Pulmonares: pneumopatia intersticial, fibrose e hipertensão pulmonar; Cardíaco: todos os domínios anatômicos do coração podem ser afetados, incluindo o miocárdio, pericárdio e sistema de condução; Renais: crise renal esclerodérmica; Neuromuscular: atrofia muscular (sarcopenia), fraqueza muscular e miopatia, estas últimas são cada vez mais reconhecidas como os principais contribuintes para a morbidade da ES e Geniturinários. A ES é classificada com base na extensão do acometimento cutâneo, sendo os diferentes subtipos associados a manifestações clínicas e laboratoriais e a histórias naturais distintas. Os três subtipos de ES e as principais manifestações que os pacientes geralmente apresentam são: Esclerose sistêmica cutânea limitada; Esclerose sistêmica cutânea difusa; Sine escleroderma⁵.

DO PLEITO

1. O **Micofenolato de Mofetila (MMF)** é um inibidor potente, seletivo, não-competitivo e reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH). Em associação com ciclosporina A e corticosteroide está indicado para: 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; profilaxia da rejeição

² Agência Brasília. Pesquisa aponta para forma de tratamento da fibrose pulmonar - Disponível em: <<https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/2021/07/22/pesquisa-aponta-para-forma-de-tratamento-da-fibrose-pulmonar/>>. Acesso em: 08 ago.2023.

³ TEIXEIRA E SILVA TORRES1, Pedro Paulo; FOUAD RABAH2, Marcelo; DO CARMO MOREIRA2, Maria Auxiliadora; *et al.* Importance of chest HRCT in the diagnostic evaluation of fibrosing interstitial lung diseases. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, p. e20200096, 2021. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/GS6rsVQsRN5zhLmjwzNpM4v/?lang=pt>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁴ EUROPEAN LUNG FOUNDATION. Doença pulmonar intersticial. Disponível em: <<https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/doenca-pulmonar-intersticial/>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁵ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 10 de agosto de 2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220926_pcdt_esclerose_sistematica.pdf >. Acesso em: 08 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico; profilaxia da rejeição aguda de órgãos, em pacientes adultos receptores de transplante cardíaco alogênico. Está indicado para terapia de indução e manutenção de pacientes adultos com nefrite lúpica classe III à V, diagnosticados de acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Nefrologia/Sociedade de Patologia Renal⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autora com quadro clínico de **poliartralgia inflamatória, Raynaud, doença intersticial pulmonar e esclerose sistêmica** com indicação médica de **Micofenolato de Mofetila**.
2. Inicialmente, informa-se que o medicamento **Micofenolato de Mofetila não apresenta indicação descrita em bula⁶** para o quadro clínico da Autora, conforme documento médico (Num. 54199651 - Pág. 5 e 6). Assim, **sua indicação, nesse caso, configura uso off-label**.
3. Uso **off label** é a prática de uso do medicamento para uma indicação ou faixa etária diferentes daquelas autorizadas pelo órgão regulatório em um país, além de outra via de administração, dose e posologia, para as quais não existem bases científicas adequadas. Diante de todos os aspectos, evidencia-se que o uso de alguns medicamentos com indicações **off label** ocorre em situações muito graves do ponto de vista patológico onde o risco de óbito do paciente pode estar associado à ineficiência da terapêutica convencional ou falta de opções terapêuticas aprovadas. Nestas situações específicas o uso **off label** pode encontrar amparo, **se existir alta qualidade de evidência para seu uso⁷**.
4. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013⁸. Contudo, atualmente, não há autorização excepcional pela ANVISA para o uso **off label** do medicamento **Micofenolato de Mofetila** no tratamento das doenças que acometem à Autora.
5. Todavia, a **Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022⁹, autoriza o uso off-label de medicamento em que a indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro na Anvisa**, desde que seu uso tenha sido **recomendado pela CONITEC**, demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.
6. Cabe ressaltar, que medicamento **Micofenolato de Mofetila** até o momento não **foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento de **doença intersticial pulmonar e esclerose sistêmica**.
7. Contudo, destaca-se que o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da Esclerose Sistêmica⁵** no qual está descrito que recentemente foram publicados os dados do primeiro estudo a avaliar a

⁶Bula do medicamento Micofenolato de Mofetila por EMS S.A. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MICOFENOLATO%20DE%20MOFETILA>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁷PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010.

Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁸BRASIL. Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em:

<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm>. Acesso em: 08 ago. 2023.

⁹DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.313-de-21-de-marco-de-2022-387356896>> Acesso em: 08 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

eficácia do uso do **Micofenolato de Mofetila (MMF)** na Doença Pulmonar Intersticial (DPI) em pacientes com **Esclerose Sistêmica (ES)**, que revelou que esse medicamento apresentou resultados comparáveis ao uso de Ciclofosfamida oral (considerado primeira linha no tratamento dessa condição) por 12 meses seguido de placebo por mais 12 meses, sendo mais bem tolerado e associado com menor toxicidade. Atualmente, diversos autores e *guidelines* recomendam que o **MMF seja considerado como opção no tratamento, tanto na indução quanto na manutenção, da DPI em pacientes com ES.**

8. Contudo, tendo em vista que o medicamento em questão não apresenta indicação em bula para o tratamento da esclerose sistêmica, este **não foi considerado no protocolo clínico do SUS.**

9. Cabe destacar que estudos realizados demonstraram que o **Micofenolato de Mofetila**, associado a baixas doses de corticoide, mostrou-se efetivo, bem tolerado e seguro, podendo ser considerado uma alternativa no tratamento do envolvimento pulmonar da **esclerose sistêmica**¹⁰.

10. Ressalta-se que, segundo estudo, o **Micofenolato de Mofetila** tem sido utilizado na **esclerose sistêmica** tanto em pacientes com acometimento cutâneo quanto pulmonar. O Metotrexato (*já usado pela Autora*) é a primeira opção terapêutica para o espessamento cutâneo progressivo nos pacientes com esclerose sistêmica. A Ciclofosfamida, o **Micofenolato de Mofetila** e o Rituximabe podem representar opções terapêuticas nos casos não responsivos ao tratamento com Metotrexato¹¹.

11. O **Micofenolato de Mofetila 500mg** é **disponibilizado** 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 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.

12. Elucida-se que a dispensação do medicamento **Micofenolato de Mofetila 500mg, não está autorizada** para **Esclerose sistêmica com manifestação pulmonares**. Portanto, o acesso a este medicamento, **por vias administrativas, neste caso, é inviável.**

13. No que tange à existência de substitutos terapêuticos ofertados pelo SUS, cabe relatar que o PCDT/ES, para **esclerose sistêmica com manifestações pulmonares** (caso da Autora), o protocolo preconiza o uso dos seguintes medicamentos: Ciclofosfamida (considerada a primeira linha terapêutica) e **Azatioprina**. Contudo, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, disponibiliza os medicamentos Azatioprina, metotrexato, sildenafil.

14. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS), verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no CEAF para recebimento de medicamentos.

15. Após feitos os esclarecimentos e considerando o relato médico, este Núcleo conclui que embora a Demandante apresentou refratariedade ao uso do **Metotrexato, não há**

¹⁰ Lioussis SNC, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 45:1005-1008, 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/rheumatology/article/45/8/1005/1784534>>. Acesso em: 08 ago. 2023.

¹¹ SAMPAIO-BARROS, P.D. et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53 (3): 258-275. Disponível em: < https://observatorio.fm.usp.br/bitstream/OPI/4420/2/art_SAMPAIO-BARROS_Recommendations_for_the_management_and_treatment_of_systemic_2013_por.PDF >. Acesso em: 08 ago. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

como afirmar que, no caso da Autora, houve esgotamento das opções padronizadas no SUS em consonância ao PCDT-Esclerose Sistêmica.

16. Recomenda-se, portanto, avaliação médica acerca do uso dos demais medicamentos padronizados pelo SUS para o quadro da Autora. Sendo o uso dos medicamentos supracitados autorizado, para acesso aos medicamentos disponibilizados pelo CEAF, a Autora deverá realizar cadastro na Riofarma Rua Júlio do Carmo, 175 – Cidade Nova (ao lado do metrô da Praça Onze), portando a seguinte documentação: Documentos Pessoais: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/ SUS, Cópia do comprovante de residência. Documentos médicos: Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido a menos de 90 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida a menos de 90 dias. O Laudo de Solicitação deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido a menos de 90 dias e Exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.

17. O medicamento pleiteado **possui registro ativo** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

18. Por fim, quanto ao pedido da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (Num. 42487697 - Pág. 15, item “VII – Do Pedido”, subitem “b”) referente ao provimento do medicamento pleiteado “... *bem como outros medicamentos e produtos complementares e acessórios que, no curso da demanda, se façam necessários ao tratamento da moléstia da autora*”, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

À 2ª Juizado de Fazenda Pública da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

MILENA BARCELOS DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 9714
ID. 4391185-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02