



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Nota Técnica N° 04 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **alfa-1-antitripsina.**

Nomes Comerciais¹: **Prolastin®, Trypsone®, Ventia®.**

Sumário

- | | | |
|----|--|---|
| 1. | O que é a alfa-1-antitripsina? | 2 |
| 2. | O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... | 2 |
| 3. | O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? | 3 |
| 4. | Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? | 3 |
| 5. | Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... | 4 |
| 6. | O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? | 5 |

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a alfa-1-antitripsina?

A alfa-1 antitripsina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos.

A alfa-1 antitripsina (AAT) é uma enzima produzida pelas células hepáticas para proteger as elastinas (substâncias proteicas responsáveis pela estruturação de diversos órgãos, principalmente os pulmões) das agressões de enzimas elastases produzidas pelo organismo ou por agentes agressores. As pessoas com deficiência de alfa-1 antitripsina nascem com uma alteração genética e produzem quantidades insuficientes desta enzima para a proteção contra as agressões. Com esta deficiência, as elastases não são inativadas e agredem as elastinas pulmonares, gerando o enfisema pulmonar nestas pessoas. O enfisema pulmonar é uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que se caracteriza pela destruição dos alvéolos que formam os pulmões.

Sua forma de apresentação é em solução injetável 1000mg, fornecido em frascos de vidro estéreis, contendo 50ml de uma Alfa1-Antitripsina a 2%.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

1. Terapia de reposição crônica de indivíduos que possuem deficiência congênita de alfa-1 antitripsina com enfisema clinicamente demonstrável.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Revisão sistemática realizada por Gøtzsche & Johansen, 2010 avaliou o uso de alfa-1 antitripsina (AAT) em pacientes com deficiência de AAT e doença pulmonar. Esta revisão

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ANVISA. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzJlPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDlxVAQa7-yfGA!!/?1dm&urle=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao+-+pos++uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03... Acesso em: 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em:<
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fb4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

incluiu dois estudos randomizados, controlados com placebo (total 140 pacientes) e decorreu durante dois a três anos. Todos os pacientes eram ex-fumantes ou nunca fumaram e carregavam variantes genéticas com um risco muito elevado de desenvolver doença pulmonar obstrutiva crônica. Os dois estudos eram pequenos e só mediram os seguintes desfechos: Volume expiratório forçado em um segundo, difusão de monóxido de carbono e tomografia computadorizada, além da **qualidade de vida, que não foi afetada pelo medicamento.** Medida como volume expiratório forçado em um segundo pareceu declinar mais rapidamente com o tratamento ativo do que com placebo, diferença média -19,92 (IC 95% -40,86 a 1,02) e a densidade pulmonar por tomografia computadorizada sugeriu o contrário, que o tratamento ativo pode diminuir a perda do tecido pulmonar, diferença média 1,14 (IC 95% 0,14-2,14). Para a difusão de monóxido de carbono, a diferença foi -0,06 mmol / min / kPa por ano. Em uso clínico, as reações graves têm sido descritas em 1% dos pacientes na forma de dispneia, deterioração da insuficiência cardíaca grave e reações alérgicas graves. **Essa revisão sistemática concluiu que a terapia de reposição com alfa-1 antitripsina não pode ser recomendada, tendo em vista a falta de evidência de benefício clínico e o custo do tratamento.**⁵

Um relatório canadense de saúde também concluiu que não há evidências de melhoria da saúde em pacientes recebendo terapia de reposição com alfa-1 antitripsina.⁶

De acordo com Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012, que trata sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, informa-se:

“Não há comprovação da efetividade da terapia de reposição de alfa-1 antitripsina.”⁷

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os indivíduos com deficiência de imunoglobulina A (IGA) seletiva com anticorpos demonstráveis ou indivíduos com um histórico de sensibilidade a proteínas plasmáticas não

⁵ [Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane Database Syst Rev.](#) 2010 Jul 7;(7):CD007851.

⁶ Chen S, Farahati F, Marcinik D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human α1-proteinaseinhibitor for patients with α1-antitrypsin deficiency [Technology report no 74]. 2007

⁷ Disponível em :< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_04_dproc_2012.pdf>. Acesso em 27/06/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

devem receber AAT, já que esses indivíduos podem demonstrar reações severas ou mesmo anafilaxia à IGA. **Este medicamento é feito de plasma humano. Os produtos de plasma humano podem conter agentes infecciosos, como vírus, que podem causar doença.⁸**

6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos: **dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, hidrocortisona, budesonida (corticoides); brometo de ipratrópio; sulfato de salbutamol (broncodilatador agonista beta2), o insumo cloreto de sódio solução nasal 0,9%, e o fitoterápico guaco (*Mikania glomerata*)** por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pontuação nas respectivas CIB.

Para tratamento da **DPOC** (CID 10: **J44.0** - Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior; **J44.1** - Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada; e **J44.8** - Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica), o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica –

⁸ Bulas Ventia®. Disponível em :<http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CFIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fbmfarma.com.br%2Fpublicacoes%2Fhemoderivados%2Fcatalogo%2F2&ei=rzq6T_WcAoOq8ATl8bTVCg&usq=AFQjCNHpbYxt2jBqr9uwikIXABUTxbLEfQ>. Acesso em 21/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

CEAF⁹, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁰.

Os medicamentos disponibilizados são: **budesonida** (corticoides), **fenoterol**, **formoterol** (agonista beta2), a associação de **formoterol + budesonida**, e **salmeterol** que pertencem ao Grupo 2 cujo financiamento, aquisição e dispensação destes medicamentos à população é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde – SES.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 609, 6 DE JUNHO DE 2013(*), onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.¹¹

De acordo com o referido protocolo, cabe transcrever:

"Devido às particularidades da evolução da doença em deficientes de alfa-1-antitripsina, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação/acompanhamento em serviço especializado em pneumologia. A reposição enzimática não tem sua efetividade em longo prazo comprovada em estudos em estudos de nível I (1,9,10,12), de forma que não está recomendada neste Protocolo."

A solicitação de medicamentos para atendimento pelo **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica** corresponde ao pleito do paciente ou seu responsável na unidade designada pelo gestor estadual. Para a solicitação dos medicamentos, o paciente ou seu responsável deve cadastrar os seguintes documentos em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades públicas designados pelos gestores estaduais.

- a) Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- b) Cópia de documento de identidade;
- c) Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde – MS. Portal da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_2981_3439_ceaf.pdf [Acesso: 14/06/2013].

¹⁰ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹¹ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_dpc_retificado_2013.pdf>. Acesso em 17/06/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- d) Prescrição Médica devidamente preenchida;
- e) Documentos exigidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, conforme a doença e o medicamento solicitado; e
- f) Cópia do comprovante de residência.

Esta solicitação deve ser tecnicamente avaliada por um profissional da área da saúde designado pelo gestor estadual e, quando adequada, o procedimento deve ser autorizado para posterior dispensação.

O cadastro do paciente, avaliação, autorização, dispensação e a renovação da continuidade do tratamento são etapas de execução do CEAF, a logística operacional destas etapas é responsabilidade dos gestores estaduais. Todos os medicamentos dos Grupos 1 e 2 devem ser dispensados somente de acordo com as recomendações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e para as doenças (definidas pelo CID-10) contempladas no CEAF.

Acrescenta-se que o Ministério da Saúde constituiu, sob a coordenação operacional da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), grupo formado por técnicos (GT) dessa Secretaria, do Departamento de Assistência Farmacêutica/SCTIE, do Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE e da Comissão para a Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC/SCTIE), para a elaboração de novos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e para a atualização daqueles já existentes. Após elaboração, os Protocolos são submetidos à Consulta Pública para que a comunidade científica, profissionais de saúde, usuários do SUS e demais interessados possam colaborar em sua construção. Após o período da Consulta Pública, publica-se a versão final do Protocolo que terá vigência nacional e servirá como conduta diagnóstica, terapêutica e de acompanhamento da doença em questão no âmbito do SUS.