

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo laudo médico, o requerente tem 80 anos, é portador de Insuficiência adrenal primária (CID10: E27.1 – Insuficiência adrenocortical primária). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Acetato de Fludrocortisona 0,1mg para o seu tratamento.

A insuficiência adrenal primária (doença de Addison) corresponde à insuficiência do córtex da glândula adrenal em produzir os hormônios cortisol (um glicocorticoide) e aldosterona (um mineralocorticoide). É considerada uma doença rara, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes. Após a introdução de terapia antituberculosa eficaz, a autoimunidade tornou-se a principal causa de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por 68%-94% dos casos. No Brasil, estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune é a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidiodomicose (28%), tuberculose (11%) e adrenoleucodistrofia (7,3%). Outras causas de insuficiência adrenal primária são infecções virais, histoplasmose, neoplasias malignas metastáticas, hemorragia adrenal, medicamentos e hiperplasia adrenal congênita.

A manifestação da doença pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade com que a perda de córtex adrenal funcional ocorre. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardo no diagnóstico da doença. Frequentemente, o próprio diagnóstico da insuficiência adrenal é realizado durante uma crise de insuficiência adrenal aguda, chamada crise addisoniana.

A crise addisoniana é ocasionada pela repentina falha na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), que pode ser decorrente de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores. A crise pode pôr a vida em risco, quando não tratada.

O diagnóstico precoce e o tratamento medicamentoso adequado são fundamentais para salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária. Além disso, o diagnóstico tardio parece ser o principal determinante da qualidade de vida desses pacientes.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Primária, Portaria SAS/MS nº 1172 de 20/11/2015)**

**II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;**

O tratamento de pacientes com insuficiência adrenal primária tem por objetivo suprir a deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, a prescrição de glicocorticoide e fludrocortisona é baseada em séries de casos de pacientes com a doença. O tratamento de reposição de glicocorticoide deve ter posologia prática, mimetizando o ritmo

circadiano de secreção do cortisol e minimizando assim os efeitos adversos.

As buscas realizadas nas bases de dados MEDLINE e Embase não identificaram comparações diretas entre os diferentes esquemas de reposição de glicocorticoide no tratamento da insuficiência adrenal primária.

No tratamento crônico, a preferência é pelo uso de prednisona ou prednisolona, glicocorticoides com pequeno efeito mineralocorticoide e menor incidência de miopatia do que os glicocorticoides fluorados (como a dexametasona).

O tratamento com glicocorticoide deve ser feito com a menor dose possível para manter o controle de sintomas. Muitos pacientes conseguem controle satisfatório dos sintomas com doses de 2,5 a 3,75 mg/dia de prednisona ou prednisolona.

O ajuste da dose dos glicocorticoides deve considerar situações de estresse, nas quais a dose deve ser duplicada ou triplicada. Essas situações ocorrem nos casos de doença febril (temperatura igual ou acima de 38,5 °C), gastroenterite com desidratação, parto normal ou operação cesariana, cirurgia acompanhada de anestesia geral e grandes traumas. Não é recomendado o uso de doses maiores de glicocorticoide em estresse emocional e antes de exercício físico. Os pacientes devem evitar jejum durante doenças agudas; suplementação de glicose e eletrólitos deve ser indicada devido ao risco de hipoglicemia e de desequilíbrio hidroeletrólítico.

O uso da fludrocortisona como medicamento mineralocorticoide em associação aos glicocorticoide é baseado em relatos de casos que demonstraram a efetividade daquele medicamento em salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária. O papel da fludrocortisona como tratamento padrão de insuficiência adrenal primária data do primeiro relato do uso desse medicamento, publicada em 1955 por Dr. Hamwi et al. Em outro estudo, o uso da então recém sintetizada fludrocortisona em uma série de 10 pacientes mostrou claramente o benefício e a efetividade clínica e laboratorial do uso do medicamento para a insuficiência adrenal primária.

Os pacientes que apresentarem manifestação aguda devem receber tratamento intra-hospitalar objetivando corrigir os distúrbios hidroeletrólíticos, metabólicos e hormonais. A infusão de solução salina deve ser tão rápida quanto o estado cardiovascular permita.

Nestes casos, a reposição hormonal deve ser feita com hidrocortisona EV nas seguintes doses:

- Dose de ataque: para recém-nascidos 20 mg EV; para lactentes e pré-escolares, 50 mg EV; para escolares, adolescentes e adultos, 100 mg EV.
- Dose de manutenção: após a dose de ataque, a hidrocortisona deverá ser mantida na dose de 50-100 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal/dia EV, em administração contínua.

Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão periférica, a reposição de glicocorticoide deverá ser administrada por via oral e deve-se iniciar a reposição de mineralocorticoide. Como a hidrocortisona apresenta atividade glico e mineralocorticoide na dose preconizada para situações de crise adrenal, não é necessária a manutenção do uso de fludrocortisona concomitante à hidrocortisona EV/IM.

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal normalmente funcionando também produz andrógenos. O principal andrógeno sintetizado pela adrenal é a deidrohepiandrosterona (DHEA). A base teórica dá suporte à proposição de tratamento com DHEA para pacientes com doença de Addison. Apesar de resultados promissores em dois ensaios clínicos randomizados de curta duração com poucos pacientes, que mostraram melhora na qualidade de vida dos pacientes com insuficiência adrenal tratados com DHEA, estudos com maior número de pacientes e com seguimento de mais longa duração (um ano de seguimento) mostraram que os benefícios da

suplementação de DHEA em pacientes com insuficiência adrenal são limítrofes, necessitando ainda estudos para justificar sua recomendação.

Recentemente têm sido estudados diferentes esquemas de administração de glicocorticoides, em especial de hidrocortisona. Em um primeiro ensaio clínico, 15 pacientes foram randomizadas para uso de hidrocortisona duas vezes por dia ou quatro vezes por dia. O desfecho de interesse foi o controle da doença (medido pelo nível sérico de ACTH). O grupo que utilizou o medicamento quatro vezes por dia apresentou melhor controle e uma tendência a melhores resultados em questionários de qualidade de vida.

Um segundo ensaio clínico randomizado testou se a administração contínua de hidrocortisona através de bomba de infusão atingia melhor controle (medido pelo nível sérico de ACTH) quando comparada com o uso de hidrocortisona por via oral três vezes por dia. Os pacientes que utilizaram a bomba de infusão apresentaram melhor controle da insuficiência adrenal primária, avaliado por meio de medidas de ACTH e de outros diversos marcadores. Apesar disso, o significado clínico dessa intervenção ainda permanece incerto, apesar de o estudo ter demonstrado também melhora em questionário de qualidade de vida. A indicação rotineira dessa tecnologia necessita de estudos maiores e com maior tempo de seguimento, que possibilitem a avaliação do seu real impacto sobre desfechos clínicos. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Adrenal Primária, Portaria SAS/MS nº 1172 de 20/11/2015)**

### **III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O **Acetato de Fludrocortisona** (princípio ativo) é um esteroide adrenocortical sintético que possui potentes propriedades mineralocorticoides e marcante atividade glicocorticoide; é utilizado somente por seus efeitos mineralocorticoides. A ação fisiológica do acetato de fludrocortisona é semelhante à da hidrocortisona, mas o efeito glicocorticoide é 15 vezes maior e o efeito mineralocorticoide é 125 vezes maior. A reabsorção de sódio nos túbulos distais dos rins parece contribuir para a ação fisiológica característica dos mineralocorticoides. Os mineralocorticoides agem sobre os túbulos distais dos rins. Em pequenas doses, o acetato de fludrocortisona produz marcante retenção de sódio e aumenta a excreção urinária de potássio e hidrogênio. Proporciona elevação da pressão sanguínea, aparentemente decorrente de sua ação sobre os níveis de eletrólitos. Em altas doses, o acetato de fludrocortisona inibe a secreção endógena do córtex adrenal, a atividade tímica e a excreção da corticotrofina hipofisária; proporciona depósito de glicogênio no fígado e, se não houver ingestão adequada de proteína, poderá provocar balanço negativo de nitrogênio. Fludrocortisona é indicado como terapia de substituição parcial nos casos de insuficiência adrenocortical (Doença de Addison) primária e secundária, e para o tratamento da síndrome adrenogenital de perda de sal. Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão sanguínea, retenção hidrossalina e aumento da excreção de potássio. A maioria das reações adversas são causadas pela atividade mineralocorticoide da droga e incluem hipertensão, edema, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, perda de potássio e alcalose hipocalêmica. Também foram relatados: anorexia, convulsões, diarreia, cefaleia, atrofia muscular, miastenia, síncope, alterações do paladar, alucinações.

### **IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe**

**medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

O Acetato de Fludrocortisona (mineralocorticoides) está registrado na ANVISA.

**V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados que indiquem risco iminente à vida do requerente.

**VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

O paciente está sendo atendido por médico particular.

**VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

O Acetato de Fludrocortisona está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), disponibilizado através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Adrenal Primária, Portaria SAS/MS nº 1170, de 20/11/2015 para os CID10 E25.0, E27.1, E27.4.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

O Estado é responsável pelo fornecimento dos medicamentos dos Protocolos Clínicos. O Acetato de Fludrocortisona, conforme Portaria GM/MS nº 1554, faz parte do grupo 2, medicamentos financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Insuficiência Adrenal Primária, Portaria SAS/MS nº 1170, de 20/11/2015, oferece medicamentos Glicocorticoides: Dexametasona: elixir de 0,1 mg/ml; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml; Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg; Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/ml; Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg. Mineralocorticoide: Fludrocortisona comprimido de 0,1 mg.

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

O Acetato de Fludrocortisona não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- FLORINEFE (ASPEN PHARMA) 0,1 MG X 100. PF: R\$ 213,68, PMC: R\$ 295,40.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que Acetato de Fludrocortisona está padronizado na RENAME

2020, sob o CEAF, disponibilizado através do PCDT da Insuficiência Adrenal Primária, Portaria SAS/MS nº 1170, de 20/11/2015, para os portadores de CID10 E25.0, E27.1, E27.4, sendo que o paciente não está cadastrado e as informações médicas apresentadas não atendem os critérios de inclusão (não foram apresentados resultados de exames de dosagem de cortisol, ACTH, renina, aldosterona);

Em face ao exposto, Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao Estado fornecer Acetato de Fludrocortisona 0,1mg através do PCDT, desde que o paciente atenda aos critérios de inclusão, conforme Portaria vigente.