

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, a requerente tem 38 anos (DN: 05/06/1983), reside em Bodoquena, é portadora Insuficiência Adrenal Primária (Doença de Addison) (CID10: E27.1 – Insuficiência adrenocortical primária). Não foram apresentados resultados de exames complementares laboratoriais, bem como receituário médico. Solicita os medicamentos Prednisolona 5mg c/ 20 capsulas (Predsim), Protodioscina 280mg c/ 15 capsulas por mês (Androsten Uno) para o seu tratamento.

A Insuficiência Adrenal (IA) é caracterizada pela falência da glândula adrenal na produção do hormônio cortisol (um glicocorticoide), podendo também afetar a produção de aldosterona (um mineralocorticoide). É uma condição grave e potencialmente fatal devido ao papel central desses hormônios na regulação do metabolismo e da homeostase hidroeletrolítica, A IA pode ser dividida em primária (também chamada de **doença de Addison**, quando o defeito da produção está localizado na própria glândula adrenal), secundária (quando o defeito está localizado na hipófise) ou terciária (quando o defeito está localizado no hipotálamo). Essas duas últimas também podem ser agrupadas e chamadas de Insuficiência Adrenal Central (IAC).

Cabe ressaltar que somente na IA primária haverá deficiência de mineralocorticoide, hormônio essencial para o equilíbrio hidroeletrolítico. A IA Primária (IAP) é considerada uma doença rara, com prevalência crescente na Europa: de 39 a 221 casos por 1.000.000 habitantes.

Dados de seguros de saúde da Alemanha também relatam uma prevalência crescente, principalmente no sexo feminino.

Em outras partes do mundo, os dados são escassos e parecem indicar uma prevalência menor. Inexistem dados epidemiológicos disponíveis no Brasil. Após a introdução de terapia antituberculosa eficaz, a autoimunidade tornou-se a principal causa de IAP em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por cerca de 70% a 90% dos casos, seguida por doenças infecciosas (como tuberculose), adrenalectomia, neoplasia e várias doenças genéticas.

No Brasil, um 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%)¹⁰. Outra etiologia importante e crescente de IAP é a relacionada ao uso de medicamentos, como hemorragia adrenal relacionada à anticoagulação; inibição da síntese de cortisol por etomidato; e aumento do catabolismo do glicocorticoide por anticonvulsivantes – como fenitoína ou fenobarbital – ou por antibióticos, como rifampicina.

Uma forma específica de IAP é a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), que é decorrente de defeitos enzimáticos na síntese de hormônios adrenais. Pelas especificidades na sua investigação e tratamento, esta doença é abordada em PCDT específico. Na IA secundária, qualquer doença que envolva a hipófise e interfira na secreção de corticotrofina (ACTH) pode estar envolvida na sua etiologia. A deficiência de ACTH pode ser isolada ou ocorrer em conjunto com outras deficiências hormonais hipofisárias (pan-hipopituitarismo). Geralmente, o ACTH é o último hormônio a ser perdido e isso, possivelmente, está relacionado à importância do eixo do cortisol para a sobrevivência. No entanto, deve-se lembrar que, em certas lesões da hipófise, como na hipofisite linfocítica, a deficiência de ACTH pode ocorrer isoladamente.

Mais recentemente, essa condição tem sido descrita com o uso de novos antineoplásicos que atuam no sistema imune (imunoterapia).

A IA terciária refere-se a causas relacionadas a anormalidades hipotalâmicas que reduzem a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). As causas mais comuns são aquelas relacionadas a diminuição abrupta de quadro de excesso de cortisol, seja ele exógeno, com interrupção de glicocorticoides em altas doses, ou endógeno, com a correção de hipercortisolismo na síndrome de Cushing.

Além disso, qualquer processo que envolva o hipotálamo e interfira na secreção de CRH poderá causar IA terciária: tumores, doenças infiltrativas (como sarcoidose) e radiação craniana.

A manifestação da IA pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade com que a perda da produção hormonal ocorre. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardo no diagnóstico da doença. Frequentemente, o diagnóstico da IA é realizado durante uma crise de IA aguda, chamada crise addisoniana. A crise addisoniana é ocasionada pela repentina falha na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), que podem ser decorrentes de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores.

A crise pode resultar em uma situação de risco de vida, quando não tratada. Além disso, o diagnóstico tardio parece ser o principal determinante da qualidade de vida desses pacientes.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos caso (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Insuficiência Adrenal regido pela Portaria Conjunta nº 20, de 24 de novembro de 2020**).

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento dos pacientes com IA, de uma maneira geral, tem como principal objetivo suprir a deficiência de glicocorticoides na IAP e IAC, além de suprir a deficiência mineralocorticoide, na IAP. Visando a descrever melhor as diferenças terapêuticas, conforme a origem da doença, será apresentado o tratamento em três subdivisões: IAP, IAC e crise addisoniana

Insuficiência Adrenal Primária (IAP)

Atualmente, ainda são escassos ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, que estudem a IA e, dessa forma, a prescrição de glicocorticoide e mineralocorticoide é baseada em estudos observacionais, bem como em consensos das sociedades especializadas.

A reposição de glicocorticoide é a medida de maior importância para o tratamento da doença e melhoria da qualidade de vida do paciente. Essa reposição deve ser prática, mimetizando o ritmo circadiano de secreção do cortisol, com o objetivo de diminuir o aparecimento de efeitos adversos. A reposição de glicocorticoide deve ainda ser feita utilizando-se a menor dose possível para o controle de sintomas.

No tratamento crônico, a preferência é pelo uso da hidrocortisona oral, mas que não é disponível no Brasil. Dessa forma, utiliza-se prednisona ou do fosfato sódico de prednisolona, glicocorticoides com pequeno efeito mineralocorticoide e menor incidência de miopatia do que os glicocorticoides fluorados (como a dexametasona, que não é preconizada). A dose habitual de prednisona ou prednisolona para tratamento da IAP é de 5,0-7,5 mg/dia. Pacientes com IAC podem necessitar de doses menores de reposição de corticoide (2,5 a 5,0 mg/dia).

O ajuste da dose do glicocorticoide deve considerar situações de estresse, quando se deve pelo menos dobrar a dose habitual. São consideradas situações de estresse a síndrome febril ($\geq 38,5$ °C), gastroenterite com desidratação, partos normais ou por cesariana, cirurgia com anestesia geral e grandes traumas. Não se preconiza o uso de doses maiores de glicocorticoide exclusivamente por estresse emocional e antes de exercício físico habitual. No entanto, a dose de glicocorticoide pode ser fracionada em duas tomadas de acordo com o horário da atividade física para melhor controle de sintomas.

O uso da fludrocortisona em associação ao glicocorticoide é de extrema importância na IAP, devido à incapacidade adrenal de produção mineralocorticoide. Estudos demonstraram a efetividade do medicamento em salvar a vida dos pacientes com IAP.

Insuficiência Adrenal Central (IAC)

A principal diferença entre o tratamento da IAP e a IAC é a ausência de necessidade da reposição mineralocorticoide nesta última. Da mesma forma que na IAP, pacientes com IAC necessitam de terapia de reposição glicocorticoide ao longo da vida. Considerações quanto ao tipo e a dose de glicocorticoide a ser usado são as mesmas aplicadas na IAP. A dose média de prednisona ou prednisolona para tratamento da IA central é de 5,0 mg/dia. Uma vez que é possível haver secreção residual de ACTH em pacientes com IA central, alguns pacientes apresentam controle clínico com a dose de 2,5 mg/dia de prednisona.

Crise addisoniana

A IA aguda ou crise addisoniana é uma condição relativamente rara em urgências, mas se não for diagnosticada e tratada adequadamente, pode evoluir para o óbito. É um diagnóstico difícil, devido à falta de sinais e sintomas específicos.

Em pacientes que buscam serviços de urgência com queixas de dor abdominal, hipotensão que não responde a volume ou vasopressores, essa condição deve ser investigada. Pacientes hemodinamicamente estáveis podem ser submetidos a métodos diagnósticos mais precisos para confirmar ou descartar uma crise addisoniana. Pacientes instáveis devem ser imediatamente tratados com glicocorticoide intravenoso (succinato sódico de hidrocortisona), pelo risco de vida, mesmo antes de testes de confirmação.

Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão periférica, a reposição de glicocorticoide deverá ser administrada por via oral e a reposição de mineralocorticoide iniciada. Como a hidrocortisona apresenta atividade glicocorticoide e mineralocorticoide na dose preconizada para situações de crise adrenal, não é necessária manutenção do uso de fludrocortisona concomitante à hidrocortisona intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Insuficiência Adrenal regido pela Portaria Conjunta nº 20, de 24 de novembro de 2020**).

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico sugestivo e que apresentarem diagnóstico laboratorial confirmado ou provável de IAP ou IAC,

Segundo laudo médico a paciente faz uso de medicamento antidiabético Metformina (Glifage 500mg).

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 **Predsim** (nome comercial) **Prednisolona** (princípio ativo) é um glicocorticoide sintético com as propriedades gerais dos corticosteroides. Comparado à hidrocortisona, a prednisolona possui uma atividade glicocorticoide e anti-inflamatória três vezes mais potente, porém é consideravelmente menos ativa no que diz respeito à sua atividade mineralocorticoide. A prednisolona, assim como a hidrocortisona, é um potente agente terapêutico que influencia a atividade bioquímica da maioria dos tecidos corpóreos. O mecanismo de ação dos corticosteroides parece ser por controle da síntese das proteínas. Os corticosteroides reagem com os receptores de proteínas no citoplasma das células sensíveis na maioria dos tecidos para formar um complexo receptor-esteróide. Fosfato sódico de prednisolona está indicado nas seguintes condições: Desordens Endócrinas: insuficiência adrenocortical primária ou secundária (hidrocortisona ou cortisona na primeira escolha; os análogos sintéticos poderão ser utilizados em associação com mineralocorticoides quando necessário; em lactentes a

suplementação mineralocorticoide é de particular importância): hiperplasia adrenal congênita; hipercalcemia associada ao câncer; tireoidite não supurativa. Desordens reumáticas: como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para o paciente superar um episódio agudo ou exacerbação) em: artrite psoriásica; artrite reumatoide, inclusive artrite reumatoide juvenil (casos selecionados poderão necessitar de terapia de manutenção em doses baixas); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenosinovite inespecífica aguda; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovite osteoartrítica; epicondilite. Colagenoses: durante uma exacerbação ou como terapia de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite (polimiosite) sistêmica; cardite reumática aguda. Doenças dermatológicas: pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase severa; dermatite seborreica severa. Condições alérgicas: controle de condições alérgicas severas ou incapacitantes não responsivas aos meios convencionais de tratamento em: rinite alérgica sazonal ou perene; asma brônquica; dermatite de contato; dermatite atópica; doença do soro; reações de hipersensibilidade a fármacos. Doenças oculares: graves processos inflamatórios e alérgicos, agudos ou crônicos envolvendo o olho e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica; ceratite; úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; irite e iridociclite; corioretinite; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; neurite ótica, oftalmia simpática. Doenças respiratórias: sarcoidose sintomática; síndrome de Loëffler não controlável por outros meios; berliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando utilizado concomitantemente à quimioterapia antituberculosa adequada; pneumonite por aspiração. Desordens hematológicas: púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica (eritroide) congênita. Neoplasias: para o tratamento paliativo de: leucemias e linfomas em adultos; leucemia aguda na infância. Estados edematosos: para induzir a diurese ou remissão da proteinúria da síndrome nefrótica idiopática, sem uremia, ou aquela devida ao lúpus eritematoso. Doenças gastrintestinais: para auxiliar o paciente a superar um período crítico da doença em: colite ulcerativa, enterite regional. Sistema nervoso: exacerbações agudas de esclerose múltipla. Miscelânea: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio eminente, quando utilizada concomitantemente à quimioterapia antituberculosa apropriada; triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico. Os efeitos adversos associados ao uso dos corticosteroides em doses elevadas necessárias para produzir a resposta terapêutica são resultantes da ação excessiva sobre o balanço de eletrólito: ação excessiva em outros aspectos do metabolismo incluindo gliconeogênese; ação sobre a reconstituição tecidual e cicatrização e efeito inibitório da secreção de corticotropina pela glândula pituitária anterior. A alteração do balanço hidroeletrólítico manifesta-se na retenção de sódio com edema e hipertensão e na excreção aumentada de potássio com o desenvolvimento de alcalose hipopotassêmica. Em casos extremos, pode induzir insuficiência cardíaca. Alterações no balanço eletrólítico são naturalmente comuns com corticotropinas, cortisona, desoxicortona e hidrocortisona, mas ocorrem menos frequentemente com derivados sintéticos como a prednisona e prednisolona. Outros efeitos metabólicos incluem mobilização de cálcio e fósforo, com osteoporose e fraturas espontâneas; depleção de nitrogênio e hiperglicemia, com acentuação ou precipitação de estado diabético. As necessidades de insulina dos pacientes diabéticos são aumentadas e frequentemente ocorre aumento do apetite. Os efeitos sobre a reconstituição tecidual manifestam-se como ulceração péptica com hemorragia e perfuração, retardando a cicatrização de feridas e aumentando a predisposição para infecção. Foi relatado aumento na suscetibilidade para todos os tipos de infecções, incluindo septicemia, infecções fúngicas e virais. Doses elevadas de corticosteroides ou corticotropinas podem produzir sintomas típicos de hiperatividade do córtex adrenal, como "cara de lua", "corcova de búfalo", estrias e acne, algumas vezes levando ao desenvolvimento

completo da síndrome de Cushing. Se a administração do hormônio for imediatamente descontinuada na presença destes sintomas, eles são geralmente reversíveis, mas a brusca descontinuação pode ser perigosa. A dose de corticosteroide necessária para causar diminuição ou ausência da corticotropina no sangue, com consequente atrofia do córtex adrenal e o tempo necessário para isto ocorrer são variáveis. A insuficiência adrenal aguda, com perda de consciência, pode ocorrer durante o tratamento prolongado ou na interrupção do tratamento e pode ser precipitada por infecção ou trauma.

Androsten® (nome comercial) **Protodioscina** (princípio ativo) é indicado para melhora do desequilíbrio hormonal e aumento da produção de espermatozoides em pacientes que apresentam alterações das funções sexuais devido a uma baixa concentração do hormônio dehidroepiandrosterona (DHEA) no organismo. Androsten® possui como princípio ativo a protodioscina, a qual realiza as seguintes ações no organismo: • Eleva os níveis de dehidroepiandrosterona (DHEA); • Simula a ação da enzima 5- α -redutase, a qual converte a testosterona na sua forma ativa dehidrotestosterona (DHT). O DHT possui um importante papel na formação das células sanguíneas e no desenvolvimento muscular. • Estimula as células germinativas e de Sertoli, resultando no aumento na produção de espermatozoides em pacientes que apresentam alterações das funções sexuais devido a uma baixa concentração do hormônio dehidroepiandrosterona (DHEA) no organismo. Reações adversas: Pode ocorrer irritação da mucosa gástrica e refluxo. Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico do aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor. Precauções e advertências: Portadores de hiperplasia benigna de próstata somente devem utilizar este produto após avaliação médica. Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

A Prednisolona (glicocorticoide sistêmico), Protodioscina (fitoterapico simples androgenos simples) estão registrados na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados que indiquem risco iminente à vida a **VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

A paciente está sendo atendida por médico particular e pelo SUS.

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;

A Prednisolona 5mg e Protodioscina não estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS.

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 pelos medicamentos dos PCDTs.

Prednisolona 5mg e Protodioscina não estão padronizados, portanto não é possível indicar o ente público responsável, segundo as normas do SUS.

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) de Insuficiência Adrenal regido pela Portaria Conjunta nº 20, de 24 de novembro de 2020 oferece medicamentos Glicocorticoides: Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg. Fosfato sódico de prednisolona: solução oral de 1 mg/mL (equivalente a 1,34 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona e 1 mg de prednisolona base) e 3 mg/mL (equivalente a 4,02 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona e 3 mg de prednisolona base). Succinato sódico de hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 e 500 mg. Mineralocorticoide - Acetato de fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg.

A RENAME tem padronizado no CBAF corticoides sistêmicos (Dexametasona, Prednisona e Fosfato Sódico de Prednisolona solução oral).

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

Prednisona 5mg tem genérico. Protodioscina não tem genérico. Não foi apresentado receituário médico. Preços conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo). (**) Medicamento liberado dos critérios de estabelecimento e ajuste de PF, mas sujeito ao monitoramento do PMC, nos termos da Resolução CMED nº 2, de 20 de março de 2019.

- PREDNISOLONA (ALTHAIA S.A) 5 MG COM CT BL AL AL X 30
PF: R\$ 15,30, PMC: R\$ 21,15, PMVG: R\$ 12,0
- ANDROSTEN (HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO) 280 MG
COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 (***) PF: R\$ 98,55, PMC: R\$ 131,36 ,
PMVG: 77,33

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular e pelo SUS.

Considerando que Prednisolona 5mg e Protodioscina não estão padronizados na RENAME 2020.

Considerando que o PCDT de Insuficiência Adrenal regido pela Portaria Conjunta nº 20, de 24 de novembro de 2020 oferece medicamentos Glicocorticoides: Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg. Fosfato sódico de prednisolona: solução oral de 1 mg/mL (equivalente a 1,34 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona e 1 mg de prednisolona base) e 3 mg/mL (equivalente a 4,02 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona e 3 mg de prednisolona base). Succinato sódico de hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 e 500 mg. Mineralocorticoide - Acetato de fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg para os portadores de CID10 E23.0 - E23.3 - E27.1 - E27.2 - E27.3 - E27.4, sendo que a paciente não está cadastrada no PCDT, bem como a solicitação é diferente da apresentação padronizada.

Considerando que a RENAME tem padronizado no CBAF corticoides sistêmicos (Dexametasona, Prednisona e Fosfato Sódico de Prednisolona solução oral).

Considerando que não foram apresentados resultados de exames complementares, bem como receituário médico.

Em face ao exposto, Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Prednisolona 5mg e Protodioscina. Sugerimos que o tratamento seja realizado de acordo com o Protocolo Clínico.