



NOTA TÉCNICA NÚMERO 359

Solicitante: Juiz Dr. Cesar de Barros Lima
da 01ª Vara de São Gonçalo do Amarante

Número do processo:

0040003-84.2019.8.06.0164

Data: 13/12/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	6-7
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
10. Custo da medicação-----	7
11. Conclusões-----	7-11
12. Referências-----	12-13



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de um paciente pediátrico E.de A.Veras, DN: 26 de dezembro de 2012 com diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca (CID 10: L-50.0) e anafilaxia (CID 10: T 78.0) acompanhado no Ambulatório de Alergia e Imunologia do Hospital Infantil Albert Sabin em Fortaleza que necessita do medicamento adrenalina (auto) injetável – EpiPen junior® 0,15mg – 2 canetas por ano por tempo indeterminado para uso em caso de emergência conforme solicitação da médica alergista e imunologista pediátrica.

2) Considerações teóricas

Existe uma Nota Técnica (71) prévia do NAT-JUS/CE sobre o uso de adrenalina autoinjetável em situação de anafilaxia:

Anafilaxia é uma reação alérgica aguda grave, ameaçadora à vida cujos alérgenos desencadeantes mais comuns são alimentos (no caso em questão, a proteína do leite) picada de insetos e medicamentos.

No Brasil, no lactente e na criança pré-escolar, leite de vaca e ovo, seguidos de legumes e frutas, são os principais alimentos causadores de anafilaxia.

A reação anafilática representa uma manifestação de hipersensibilidade dramática e potencialmente catastrófica que afeta várias partes do corpo notadamente os sistemas pulmonar, circulatório, cutâneo, neurológico e gastrointestinal ao mesmo tempo e requer tratamento imediato. Se houver retardo ou o tratamento for feito de forma inapropriada a anafilaxia pode ser fatal.



Segundo o Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar (2007) as reações de hipersensibilidade aos alimentos mediadas por IgE decorrem de sensibilização à alérgenos alimentares com formação de anticorpos específicos da classe IgE, que se fixam a receptores de mastócitos e basófilos. Contatos subseqüentes com este mesmo alimento e sua ligação com duas moléculas de IgE próximas determinam a liberação de mediadores vasoativos, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata. São exemplos de manifestações mais comuns: reações cutâneas (dermatite atópica, urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarréia), respiratórias (asma, rinite) e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque).

3) Eficácia do medicamento

A adrenalina injetável é o padrão ouro no tratamento da anafilaxia e tem indicação de primeira linha por várias sociedades médicas nacionais e internacionais como a *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* que recomendam o uso imediato de injeção (auto aplicável) de adrenalina e a ida a uma emergência mais próxima o mais rápido possível nos casos de choque anafilático.

EpiPen® e EpiPen Jr® contém o medicamento epinefrina (adrenalina), um agonista dos receptores alfa, indicado no tratamento de emergência de reações alérgicas (Tipo I) incluindo anafilaxia. Os medicamentos são aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)*, agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos e estão indicados no tratamento de emergência de reações alérgicas como



anafilaxia à alimentos e em pacientes com risco aumentado para anafilaxia e também com história prévia de reação anafilática.

O tratamento com adrenalina autoinjetável (Epipen®) deve ser instituído de forma imediata suportiva enquanto se encaminha o paciente para o tratamento médico de emergência. O retardo no tratamento pode ocasionar risco de morte ao paciente em questão.

4) Evidências científicas

A anafilaxia é uma reação alérgica grave que é rápida no início e pode causar a morte. Geralmente é desencadeada por um alimento, picada de inseto, medicamento ou látex de borracha natural. A reação geralmente ocorre sem aviso prévio e pode ser uma experiência assustadora e com risco de vida para aqueles em risco e para suas famílias e amigos. A adrenalina (epinefrina) é amplamente defendida como o principal tratamento em pessoas que sofrem de anafilaxia e, para muitas pessoas em risco de anafilaxia são prescritos auto-injetores de adrenalina (como o Adrenaclick®, Anapen®, Epipen®, Jext® e Twinject®), para que eles ou suas famílias possam, se necessário, administrar adrenalina em ambiente extra-hospitalar, na comunidade. Os problemas potenciais com o uso do injetor automático de adrenalina incluem a falha em transportar o injetor automático o tempo todo; falha em usá-lo porque os sinais e sintomas da anafilaxia podem não ser reconhecidos; uma preferência para usar um anti-histamínico oral; ou medo e pânico em situação de emergência. Além disso, em muitos países, os auto-injetores de adrenalina, como no Brasil, não estão disponíveis ou não são acessíveis.

Segundo **Luiz Antonio G. Bernd e cols.** em artigo de atualização da Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI) com o tema guia prático para



o manejo da Anafilaxia, a adrenalina aquosa, concentração 1/1000, na dose de 0,2 a 0,5 mL (0,01 mg/kg em crianças, máximo de 0,3mg) por via intramuscular (preferencial, por apresentar nível sérico mais elevado e maior rapidez que a aplicação subcutânea) na face anterolateral da coxa a cada cinco a dez minutos, é a primeira medicação a ser administrada ao paciente. Segundo **Sampson** a aplicação de adrenalina IM na coxa (vasto lateral) determina absorção mais rápida e níveis séricos mais altos do que a aplicação em outros músculos, tanto em crianças quanto em adultos.

Simons et al. demonstraram que a adrenalina deve ser feita por via intramuscular (IM) no músculo vasto lateral da coxa onde a concentração sérica de adrenalina é consideravelmente maior por esta via e neste local. A dose padronizada para crianças é 0,01 mg/kg (máximo 0,3 mg), e para adultos 0,2 a 0,5 mg (também dependendo do peso) de adrenalina milesimal (1 mg em 1mL de diluente). Essa dose pode ser repetida a cada 5-15 minutos, se necessário, dependendo da gravidade do quadro e da resposta do paciente.

A base de evidências sobre a eficácia dos auto-injetores de adrenalina não é clara. **Sheikh A, Simons FR, Barbour V, Worth A** realizaram uma revisão sistemática da literatura, pesquisando nas principais bases de dados materiais publicados e inéditos de alta qualidade sobre o uso de auto-injetores de adrenalina durante episódios de anafilaxia na comunidade. Foram contactadas as empresas farmacêuticas relevantes para verificar se elas possuíam essas informações sobre o assunto. Os autores encontraram muitos estudos relacionados ao uso de auto-injetor de anafilaxia e adrenalina, mas nenhum estudo controlado randomizado sobre esse assunto. A revisão conclui que o uso de auto-injetores de adrenalina na anafilaxia é baseado nas melhores informações disponíveis atualmente. Não há evidências de ensaios clínicos randomizados para a eficácia dos auto-injetores de adrenalina no tratamen-



to de emergência da anafilaxia na comunidade. Tais ensaios envolveriam idealmente comparação de adrenalina com placebo; no entanto, **o uso de um placebo no tratamento de anafilaxia seria antiético**. Portanto, a revisão da Cochrane recomenda que os auto-injetores continuem sendo a medicação de primeira escolha no tratamento da anafilaxia na comunidade.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza corticosteroides, anti-histamínicos e broncodilatadores além de adrenalina (epinefrina), porém não na apresentação autoinjetável.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

A adrenalina autoinjetável (Epipen Junior®) não tem liberação pela ANVISA conforme consulta realizada no banco de registro de medicamentos da ANVISA **este medicamento ainda não tem registro no Brasil** sendo adquirido apenas por processo de importação.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há até o momento, nenhum relatório de recomendação do uso de adrenalina autoinjetável (Epipen®) no tratamento da anafilaxia pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento adrenalina (auto) injetável – Epipen Junior® 0,15mg **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público. A adrenalina (epinefrina) é fornecida pelo SUS, consta na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico como epinefrina 01 mg/mL solução injetável geralmente de uso parenteral hospitalar.



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Segundo Diretrizes da AMB e CFM no tratamento da anafilaxia de autoria da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia a primeira linha de tratamento utiliza a **epinefrina (adrenalina)** precocemente após o reconhecimento potencial de anafilaxia. A via de administração deve ser a **intramuscular (IM)**, o que proporciona a sua absorção mais rápida e minimiza os efeitos adversos quando utilizada em doses adequadas. Essa via de administração necessita menor treinamento do pessoal de pronto atendimento e apresenta grande margem de segurança. Segundo **Adriana de Azevedo Mafra e cols.** em Protocolos de Atenção à saúde: Anafilaxia da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte a adrenalina é a principal medicação para o tratamento da anafilaxia e deve ser fornecida **o mais precocemente possível, nos 30 primeiros minutos.**

10) Custo da medicação

Segundo dados de Drugs.com o custo do medicamento Epipen Jr. 2-Pak® 0,15mg o Kit com 02 canetas custa US\$644,00 (seiscentos e quarenta e quatro dólares).

11) Conclusões

A adrenalina autoinjetável (Marcas Epipen®, Anapen®, Jext® e Emerade®) é um **medicamento determinante e fundamental** em caso de ingestão ou contato acidental com a proteína do leite, no tratamento de emergência da anafilaxia no paciente em questão. A reação anafilática pode ocorrer em minutos e a aplicação de adrenalina autoinjetável o mais rápido possível conforme orientação médica pode ser salvadora. A apresentação em forma



de “caneta”, já preparada e de fácil execução, requer treinamento mínimo inclusive por leigos e pode ser salvadora em casos de exposição ao alérgeno e o desenvolvimento de reação grave como a anafilaxia, com risco de morte. O medicamento EpiPen® não é disponível no SUS, não tem registro no Brasil pela ANVISA e necessita importação por não ser disponível a adrenalina/epinefrina nessa apresentação em nosso país. O prazo médio de compra (importação) é em torno de 30 dias e o medicamento custa cerca de R\$2.500,00 (dois mil e quinhentos reais).

Questionamentos do Magistrado:

1. O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA? Em caso afirmativo qual o número do registro?

ADRENALINA AUTOINJETÁVEL é a forma genérica do produto adrenalina/epinefrina através de autoaplicador injetável; não é disponibilizado pela ANVISA e não possui registro no Brasil.

EpiPen® é a epinefrina auto injetável mais conhecida porém outras marcas existentes no mercado como AnaPen®, Auvi-Q®, AdrenaClik®, Jext®, Emerade®, etc possuem ação semelhante e são confiáveis. EpiPen® é um produto da Meda Pharmaceuticals®, de origem alemã, fabricado no Reino Unido, com autorização do Laboratório Mylan dos Estados Unidos.

2. O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é fornecido pelo SUS?

A adrenalina solução injetável (1mg/mL) encontra-se disponível na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da



Assistência Farmacêutica (RENAME 2017). Embora se disponha de adrenalina(epinefrina)no país, **não se dispõe de adrenalina(epinefrina) auto-injetável no Brasil.**

3. Em caso negativo, há protocolo de inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia do requerente?

Não consta no site da CONITEC.

4. O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

ADRENALINA AUTOINJETÁVEL não é disponibilizada pela ANVISA e não possui registro no Brasil. EpiPen[®], AnaPen[®], Auvi-Q[®] e AdrenaClik[®], Jext[®], Emerade[®] são algumas marcas existentes no mercado com ação semelhante e confiável. A Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA(FDA) aprovou em 2018 a primeira versão genérica dos autoinjetores EpiPen[®] e EpiPen Jr[®] (epinefrina) para o tratamento de emergência de reações alérgicas, incluindo aquelas com risco de vida (anafilaxia), em adultos e pacientes pediátricos que pesam mais de 33 libras. EpiPen[®] é um produto da Meda Pharmaceuticals, de origem alemã, fabricado no Reino Unido, com autorização do Laboratório Mylan dos Estados Unidos.

5. Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?



O prazo de entrega é de 20 a 30 dias e não está somente ligado ao envio do medicamento, mas também a todo procedimento operacional realizado pela ANVISA e Receita Federal do Brasil, necessários para garantir a legalidade dos produtos enviados.

6. Qual o custo médio do fármaco solicitado?

O custo de 2 canetas de EpiPen® e 1 caneta de treinamento fica em torno de US\$ 644,00 (seiscentos e quarenta e quatro dólares) com variações para mais ou para menos.

7. Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?

Quais são eles?

O SUS disponibiliza adrenalina de forma injetável, porém não através de autoaplicador.

8. O fármaco fornecido pelo SUS é eficaz para o tratamento da moléstia do requerente?

A adrenalina fornecida pelo SUS não é disponível por dispositivo autoinjeter, não sendo, portanto, a forma mais eficaz de ser utilizada em situação de risco de vida causada pela anafilaxia.

9. Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?

A adrenalina por via intramuscular é a medicação de primeira escolha para o tratamento da anafilaxia, pois atinge concentrações no plasma e nos tecidos rapidamente. Segundo a Sociedade



Brasileira de Pediatria é essencial que os pacientes estejam equipados com um ou mais dispositivos autoinjetores de adrenalina. A administração imediata de adrenalina a um paciente com anafilaxia diminui o risco de morte e pode salvar vidas. A apresentação autoinjetável é essencial pela fácil aplicação em situações onde a anafilaxia, reação alérgica grave, de forma abrupta e de início rápido que pode causar a morte imediata, muitas vezes não há tempo para aguardar socorro, sendo essencial que o paciente ou responsável disponha de forma fácil e imediata o aplicador de adrenalina para autoinjeção.

Existem evidências científicas de que o uso precoce de adrenalina na anafilaxia está associado com desfecho clínico mais favorável.

As diretrizes internacionais da **American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)**, **ASCIA (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy)**, **International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)**, **World Allergy Organisation (WAO)** assim como da Sociedade Brasileira de Pediatria, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Sociedade Brasileira de Anestesiologia recomendam a injeção intramuscular de adrenalina através de autoinjetor na região da coxa sem demora como primeira linha de tratamento da anafilaxia.

12) Referências



Luiz Antonio G. Bernd, Dirceu Solé, Antônio C. Pastorino, Evandro A. do Prado, Fábio F. Morato Castro, Maria Cândida V Rizzo, Nelson A. Rosário Filho, Wilson T. Aun, Anafilaxia: guia prático. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 29, Nº 6, 2006.

B.S.Bochnerand & L.M.Lichtenstein. Anaphylaxis. NEJM. Vol.324. No 25.1991

Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 805-19.

Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108:871-3.

PROTOCOLOS DE ATENÇÃO À SAÚDE Anafilaxia AUTORES Adriana de Azevedo Mafra Maria Elaine da Silva Paula Martins ELABORAÇÃO Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

Epipen® FDA em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-generic-version-epipen>

Epipen®. Bula <https://www.epipen.com/en/>

Nota Técnica No. 71. NAT-JUS/CE

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Depar-



tamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 suppl):S1-S58.

Pastorino AC, Rizzo MC, Rubini N, Di Gesu RW, Di Gesu GMS, Rosário Filho N, Tebyriça JN, Solé D, Bernd LAG, Espindola A, Simões R. Anafilaxia: Tratamento. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina Autoria: Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia & Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 19 de outubro de 2011.

Andrw PC McLean-Tooke et al. Adrenaline is the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*. 2003 Dec 6;327(7427):1332-1335.

ANVISA. http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/rconsulta_produto_internet.asp.

Sheikh A, Simons FER, Barbour V, Worth A. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD008935. DOI: 10.1002/14651858. CD008935.pub2