

**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 22

Reavaliação dos medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

Cloroquina, Difosfato

Atualmente, todos os medicamentos incorporados pelo Ministério da Saúde (MS) no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) são disponibilizados pela Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS). Porém, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais. A própria normatização do CEAF permite que o ente federativo responsável faça a seleção dos medicamentos que serão ofertados, desde que não haja prejuízo na linha de cuidado da situação clínica em questão, definidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

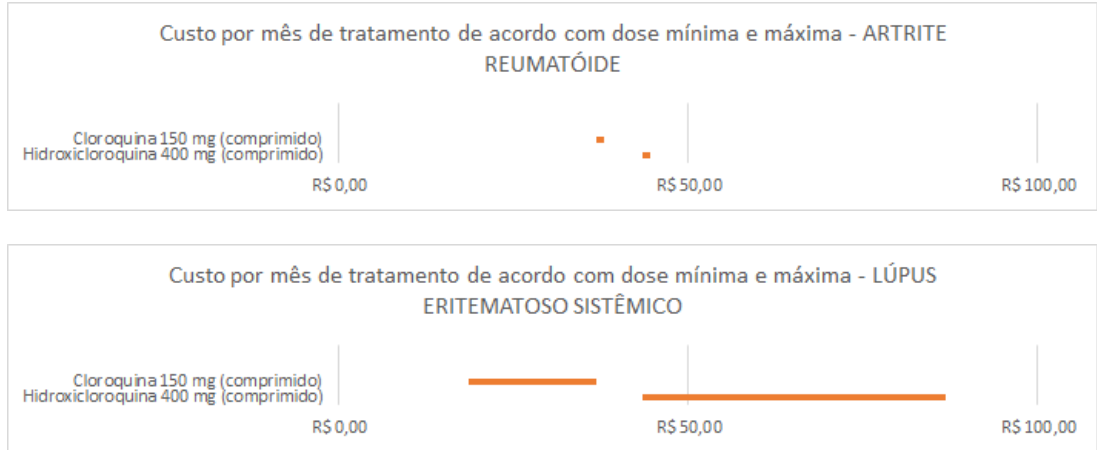
A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, baseado nas linhas de cuidado dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul.

A partir deste método, medicamentos de um mesmo grupo de financiamento do CEAF e que não possuem especificidades técnicas que o tornam indispensáveis dentro de cada linha de cuidado do PCDT são comparados às possíveis alternativas terapêuticas de mesma classe farmacológica e via de administração. Leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o medicamento abaixo deve ser avaliado pela CFT em relação à sua exclusão na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	Cloroquina (difosfato) 150 mg (comprimido)
Linhas de cuidado	Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico.
CID-10 contemplados	M05.0 Síndrome de Felty M05.1 Doença reumatóide do pulmão M05.2 Vasculite reumatóide M05.3 Artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas M05.8 Outras artrites reumatóides soro-positivas M06.0 Artrite reumatóide soro-negativa M06.8 Outras artrites reumatóides especificadas L93.0 Lúpus discóide

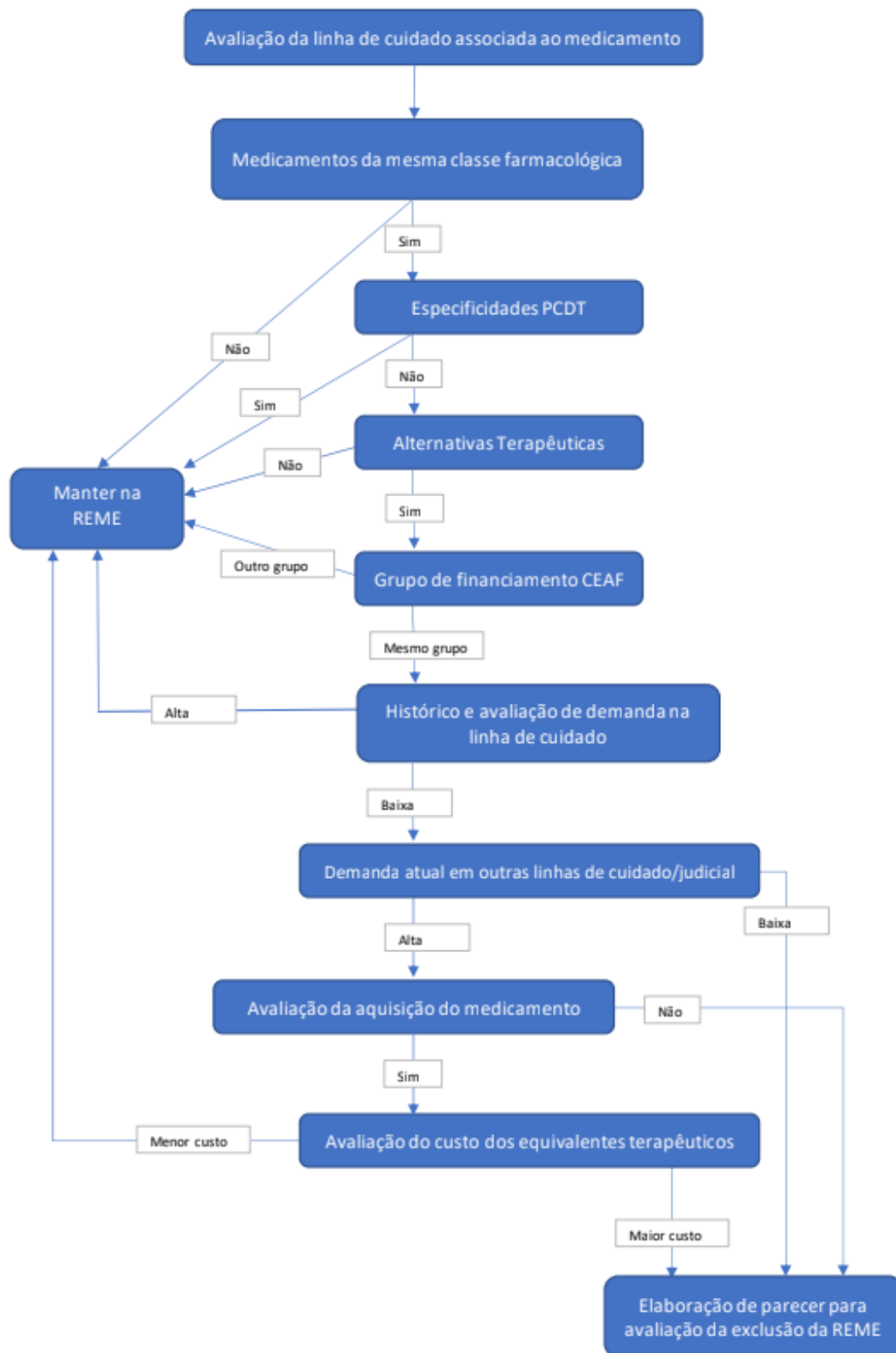
	L93.1 Lúpus cutâneo subagudo M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico).																														
Mesma classe farmacológica na linha de cuidado	Medicamento de mesma classe farmacológica nas linhas de cuidado: Grupo 2: ■ Hidroxicloroquina (sulfato) 400 mg (comprimido).																														
Especificidades PCDT	Artrite Reumatoide (AR) Medicamento da classe de aminoquinolinas, medicamento antimalárico. A terapia isolada com aminoquinolinas é considerada pouco efetiva. <u>Posologia:</u> 4mg/kg/dia, por via oral. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) Medicamento da classe de aminoquinolinas, medicamento antimalárico. Associar azatioprina ou metotrexato para paciente em uso de antimalárico que não consiga atingir dose de manutenção de 7,5 mg/dia de prednisona ou sua retirada. Antimaláricos e glicocorticoides podem ser utilizados independentemente do órgão ou sistema afetado. <u>Posologia:</u> 2-4 mg/kg/dia, por via oral.																														
Alternativas terapêuticas	A alternativa terapêutica disponível no SUS, para a mesma indicação de tratamento, da mesma classe farmacológica e via de administração, pertencente ao mesmo grupo de financiamento do CEAF, é a Hidroxicloroquina (sulfato) 400 mg (comprimido).																														
Demanda na linha de cuidado – alternativas terapêuticas	A demanda atual (número de pacientes) da Cloroquina e sua alternativa terapêutica, com suas respectivas concentrações, segue abaixo: Tabela 1. Demanda atual dos medicamentos (número de pacientes)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido)</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)</td> <td>4.311</td> <td>397</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>4.317</td> <td>402</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)	JUDICIAL	Cloroquina 150 mg (comprimido)	6	5	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	4.311	397	Total	4.317	402																		
	ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)	JUDICIAL																													
Cloroquina 150 mg (comprimido)	6	5																													
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	4.311	397																													
Total	4.317	402																													
Demanda em outras linhas de cuidado	Não há demanda dos medicamentos em outras linhas de cuidados, além das citadas anteriormente.																														
Histórico de demanda de anos anteriores	Tabela 2. Demanda histórica dos medicamentos (número de pacientes) entre 2017 e 2020																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2017</td> <td>2</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2018</td> <td>0</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2019</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2020</td> <td>7</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2017</td> <td>1.964</td> <td>433</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2018</td> <td>1.216</td> <td>415</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2019</td> <td>893</td> <td>429</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2020</td> <td>4.033</td> <td>397</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>8.115</td> <td>1.693</td> </tr> </tbody> </table>		ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)	JUDICIAL	Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2017	2	5	Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2018	0	5	Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2019	0	4	Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2020	7	5	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2017	1.964	433	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2018	1.216	415	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2019	893	429	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2020	4.033	397	Total	8.115	1.693
	ADMINISTRATIVO (em ambas as linhas de cuidado)	JUDICIAL																													
Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2017	2	5																													
Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2018	0	5																													
Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2019	0	4																													
Cloroquina 150 mg (comprimido) - 2020	7	5																													
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2017	1.964	433																													
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2018	1.216	415																													
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2019	893	429																													
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) - 2020	4.033	397																													
Total	8.115	1.693																													
Situação de	Todos os medicamentos possuem Ata de Registro de Preço.																														

compra atual																																											
Custo	<p>O custo atual para compra da Cloroquina 150 mg (comprimido) e da Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) segue abaixo:</p> <p>Tabela 3. Valores dos medicamentos</p> <table border="1" data-bbox="355 376 1455 734"> <thead> <tr> <th></th> <th>Valor unitário SES/RS (última ARP)</th> <th>Valor unitário BPS</th> <th>Valor unitário CMED ICMS 0% (menor valor)</th> <th>Custo tratamento/mês* (posologia mínima**)</th> <th>Custo tratamento/mês* (posologia máxima**)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Artrite Reumatoide (considerando peso de 70 kg)</td> </tr> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido)</td> <td>R\$ 0,4700</td> <td>R\$ 0,4897</td> <td>R\$ 0,6140</td> <td>R\$ 36,8400</td> <td>R\$ 36,8400</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)</td> <td>R\$ 1,3950</td> <td>R\$ 1,6626</td> <td>R\$ 1,4460</td> <td>R\$ 43,3980</td> <td>R\$43,3980</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Lúpus Eritematoso Sistêmico (considerando peso de 70 kg)</td> </tr> <tr> <td>Cloroquina 150 mg (comprimido)</td> <td>R\$ 0,4700</td> <td>R\$ 0,4897</td> <td>R\$ 0,6140</td> <td>R\$ 18,4200</td> <td>R\$ 36,8400</td> </tr> <tr> <td>Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)</td> <td>R\$ 1,3950</td> <td>R\$ 1,6626</td> <td>R\$ 1,4466</td> <td>R\$ 43,3980</td> <td>R\$ 86,7960</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legenda: ARP = Ata de Registro de Preços; BPS = Banco de Preços em Saúde; PMVG-CMED = Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS = Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços. *Valores calculados pelo Valor Unitário CMED ** Posologia conforme PCDT.</p> <p>Gráfico 1: Comparação entre o custo mínimo e máximo das alternativas terapêuticas para Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico</p> 		Valor unitário SES/RS (última ARP)	Valor unitário BPS	Valor unitário CMED ICMS 0% (menor valor)	Custo tratamento/mês* (posologia mínima**)	Custo tratamento/mês* (posologia máxima**)	Artrite Reumatoide (considerando peso de 70 kg)						Cloroquina 150 mg (comprimido)	R\$ 0,4700	R\$ 0,4897	R\$ 0,6140	R\$ 36,8400	R\$ 36,8400	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	R\$ 1,3950	R\$ 1,6626	R\$ 1,4460	R\$ 43,3980	R\$43,3980	Lúpus Eritematoso Sistêmico (considerando peso de 70 kg)						Cloroquina 150 mg (comprimido)	R\$ 0,4700	R\$ 0,4897	R\$ 0,6140	R\$ 18,4200	R\$ 36,8400	Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	R\$ 1,3950	R\$ 1,6626	R\$ 1,4466	R\$ 43,3980	R\$ 86,7960
	Valor unitário SES/RS (última ARP)	Valor unitário BPS	Valor unitário CMED ICMS 0% (menor valor)	Custo tratamento/mês* (posologia mínima**)	Custo tratamento/mês* (posologia máxima**)																																						
Artrite Reumatoide (considerando peso de 70 kg)																																											
Cloroquina 150 mg (comprimido)	R\$ 0,4700	R\$ 0,4897	R\$ 0,6140	R\$ 36,8400	R\$ 36,8400																																						
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	R\$ 1,3950	R\$ 1,6626	R\$ 1,4460	R\$ 43,3980	R\$43,3980																																						
Lúpus Eritematoso Sistêmico (considerando peso de 70 kg)																																											
Cloroquina 150 mg (comprimido)	R\$ 0,4700	R\$ 0,4897	R\$ 0,6140	R\$ 18,4200	R\$ 36,8400																																						
Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido)	R\$ 1,3950	R\$ 1,6626	R\$ 1,4466	R\$ 43,3980	R\$ 86,7960																																						
Discussão	<p>A demanda da Cloroquina 150 mg comprimido é considerada baixa dentre as alternativas terapêuticas (0,14%). Como alternativa terapêutica há a Hidroxicloroquina 400 mg na forma de comprimido, (com demanda administrativa de 99,86%). Além disso, na comparação da demanda histórica, no período de 2017 a 2020, a Hidroxicloroquina comprimido na dose 400 mg correspondeu a 99,9% da demanda administrativa (8.106 pacientes), sendo apenas 0,1% da demanda administrativa da Cloroquina comprimido na dose de 150 mg (9 pacientes).</p> <p>Em relação aos custos, o valor do tratamento com Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) é superior ao de Cloroquina 150 mg (comprimido) para Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), especialmente nas doses de posologia máxima permitida. Porém, dos 2.722 pacientes que utilizam Hidroxicloroquina 400 mg comprimido pela via administrativa, somente 5 pacientes (0,18%) utilizam 3 comprimidos ao dia, 19 pacientes (0,70%) fazem terapia com 2 comprimidos ao dia e 1 paciente (0,04%) com uso de 1,5 comprimido ao dia. Além disso, temos apenas 2 pacientes de LES que utilizam cloroquina 150 mg comprimido pela via administrativa. O custo da Cloroquina não representa benefício relevante para considerar mantê-lo</p>																																										

	<p>ou substituí-lo pela dose padrão de Hidroxicloroquina 400 mg (comprimido) na linha de cuidado da Artrite Reumatoide, onde percebe-se, na via administrativa, que 4 pacientes que utilizam Cloroquina 150 mg e 1.589 pacientes utilizam Hidroxicloroquina 400 mg. Desses 1.589 pacientes, somente 4 pacientes (0,25%) usam 2 comprimidos ao dia de Hidroxicloroquina 400 mg comprimido.</p> <p>A segurança da Hidroxicloroquina (metabólico menos tóxico da cloroquina) é maior do que a Cloroquina, pois essa última tem um risco maior de causar maculopatia. A maculopatia começa com alteração pigmentar, ou seja, uma área de hiperpigmentação rodeada por uma área de hipopigmentação, podendo evoluir para estreitamento vascular, perda de visão periférica e visão noturna ⁽³⁻⁵⁾. A toxicidade retiniana às aminoquinolinas tem sido reportada entre 0,5 e 3,5% nos pacientes sob uso de doses terapêuticas de hidroxicloroquina e 10-25% nos pacientes em uso de cloroquina ⁽³⁻⁵⁾. Além disso, não há nenhuma especificidade que justifique a obrigatoriedade da Cloroquina 150 mg comprimido dentro das linhas de cuidado avaliadas.</p> <p>Apesar do custo superior da Hidroxicloroquina em relação à Cloroquina, percebe-se uma maior toxicidade no uso da Cloroquina. Com objetivo de racionalizar o uso de medicamentos e otimizar o processo de compra, considera-se excluir da REME Cloroquina (Difosfato) 150 mg (comprimido).</p>
Recomendação	<p>Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 26 de abril de 2021, deliberaram recomendar a exclusão de Cloroquina, Difosfato 150 mg comprimido como opção terapêutica para Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema Único de Saúde no âmbito da SES/RS.</p>
Referências	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 14, de 31 de agosto de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2. Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico. 3. Ponchet MRNC, Vilela MAC, Sinahara KKS Dotto PF. Avaliação dos efeitos adversos desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina, com ênfase na retinotoxicidade, em 350 doentes com lúpus eritematoso. An Bras Dermatol. 2005;80 (Supl 3):S275-82. 4. Fishman GA, Sokol S. Toxic conditions. In: Fishman GA, Sokol S. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; c1990. p. 60-1. 5. Shinjo SK, Maia OO Jr, Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY, Laurindo IM. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? Clin Rheumatol. 2007;26(8):1248-53.

Porto Alegre, abril de 2021.

Anexo 1. Fluxograma do método de avaliação dos medicamentos



Anexo 2. Tabela de avaliação das linhas de cuidado - Artrite Reumatóide.

https://drive.google.com/file/d/1crWLtoXhmKz5NRZ_bgx35IEhKjDU4PvG/view?usp=sharing

Anexo 3. Tabela de avaliação das linhas de cuidado – Lúpus Eritematoso Sistêmico.

<https://drive.google.com/file/d/1T-dBVU0kDwKpNjegE6k3kBnWwTuV3uZv/view?usp=sharing>