Nota Técnica 349744

Data de conclusão: 19/05/2025 14:34:05

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Capão da Canoa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 349744

CID: L80 - Vitiligo

Diagnóstico: Vitiligo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: trioxsaleno

Via de administração: via oral

Posologia: trioxsaleno 10mg - 1 comprimido ao dia durante 90 dias

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: trioxsaleno

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: fármacos corticosteróides sistêmicos e tópicos (dexametasona, prednisona e prednisolona), fototerapia com radiação ultravioleta A e uso concomitante de fotossensibilizante (tópico ou sistêmico) (procedimento 03.03.08.011-6 da tabela SUS), fototerapia com radiação ultravioleta B (procedimento 03.03.08.010-82) e opções cirúrgicas, além de terapias complementares e de apoio, incluindo orientações sobre cosméticos de camuflagem e protetores solares. Ressalta-se que os procedimentos de fototerapia no SUS são realizados ambulatorialmente em serviço de referência em dermatologia de média complexidade.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: trioxsaleno

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: trioxsaleno

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: trioxsaleno

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trioxsaleno é uma substância naturalmente presente em plantas das famílias Apiaceae e Rutaceae. É classificado como um psoraleno, grupo de compostos com ação fototóxica natural, geralmente inativos, mas que na presença de luz solar ou radiação ultravioleta (UV) assumem a conformação de metabólito ativo. Sob a forma fotoativada são capazes de promoverem a apoptose celular do tecido doente, através da alquilação do DNA. No entanto, células com dano não letal atuam em uma reparação do DNA sujeita a erros, que pode desencadear os processos de mutagênese e fotocarcinogênese. O uso oral ou tópico do trioxsaleno em associação com radiação ultravioleta A é denominado fotoquimioterapia com psoraleno e radiação ultravioleta (também referida pelo acrônimo PUVA), comumente utilizada no manejo das doenças vitiligo, psoríase e eczema. Outra forma de uso do psoraleno é em associação com a exposição à luz solar, em horários de elevada radiação UVA. A ação terapêutica sugerida para a PUVA ou psoraleno+luz solar envolve inibição da proliferação celular, imunossupressão e melanogênese. É contraindicada em indivíduos com histórico de câncer de pele queratinócito e melanoma, gestantes e crianças menores de 10 (5). Atualmente o trioxsaleno é regulamentado pelo Food and Drug Administration (FDA), exclusivamente, para administração tópica, enquanto na Europa há regulamentação para o uso por via oral (7,8). Não há registro do trioxsaleno junto à Anvisa; há, contudo, registro de psoraleno metoxisaleno junto ao órgão, embora caducado em 2022 a pedido da fabricante que alegou motivações comerciais para descontinuar a produção e oferta do medicamento no país.

A PUVA, técnica herdada de povos antigos, foi considerada como fototerapia referência a partir da década de 1950, tornando-se consolidada nos anos posteriores pela evidência gerada em estudos científicos (5,9). Contudo, devido a ocorrência de efeitos colaterais de fototoxicidade e náuseas, assim como o aumento no risco de câncer de pele, desde o final da década de 1990, a fototerapia ultravioleta B de banda estreita (NBUVB), método que dispensa o uso de psoraleno, vem tornando-se a opção terapêutica prioritária para indivíduo com vitiligo em mais de 10% da superfície corporal (10). Dessa forma, a produção de estudos científicos conduzidos com essa tecnologia encontra-se em declínio.

Uma revisão sistemática (RS) com metanálise conduzida para avaliar a eficácia das terapias não cirúrgicas de repigmentação para o tratamento do vitiligo, localizou 10 ensaios clínicos randomizados (ECRs) para cada um dos dois tipos da doença, localizado (VL) e generalizado (VG) (11). Apenas 2 ECRs, sobre o tratamento do VG, utilizaram trioxsaleno + luz solar como terapia. Foi considerado tratamento bem-sucedido, aquele capaz de repigmentar mais de 75% das áreas despigmentadas. O tempo de tratamento variou conforme a terapia, entretanto, os períodos não foram relatados. Para o tratamento do VL, apenas o uso da terapia com corticosteroide de classe 3 apresentou chance de repigmentação > 75%, quando comparada ao uso de placebo (odds ratio (OR) 14,32; IC95% 2,45 a 83,72). Outras terapias que não apresentaram diferença comparada ao uso de placebo foram corticosteroides de classe 4 (OR 1,00; IC95% 0,16 a 6,21), corticosteroides intralesionais (OR 1,42; IC95% 0,31 a 7,78), khellin

tópico (2%-3%) + fototerapia com radiação UVA (FUVA) (OR 1,18; IC95% 0,38 a 3,62) ou khellin tópico (5%) + FUVA OR 1,00; IC95% 0,39 a 2,54). Para o tratamento do VG, as terapias com metoxsalano oral + luz solar (OR 23,37; IC95% 1,33 a 409,93), psoraleno oral (PO) + luz solar (OR 19,87; IC 95%, 2,37 a 166,32) e trioxsaleno oral + luz solar (OR 3,75; IC 95% 1,24 a 11,29) foram superiores ao uso do placebo, enquanto o uso de fenilalanina + FUVA e khellin oral + luz solar não apresentaram diferença. Efeitos colaterais (não especificados) relacionados ao tratamento foram relatados durante o uso de psoraleno tópico, corticosteroides intralesionais e de classe 4 para indivíduos com VL e para metoxsalano oral + FUVA e PO + FUVA no VG.
Outra RS de ECRs conduzida pela colaboração Cochrane e atualizada em 2015, avaliou o efeito de diversas terapias utilizadas no tratamento do vitiligo para diferentes desfechos (12). O fotossensibilizante que compôs a terapia PUVA dos estudos incluídos foi descrito de forma geral como psoraleno. Acerca dos resultados pertinentes para esta avaliação técnica, no desfecho repigmentação >75%, obtido através de metanálise, não foi observado diferença significativa entre a terapia com PUVA e NBUVB (risk ratio (RR) 1,60; IC95% 0,74 a 3,45; n=3 estudos). No entanto, houve evidência de redução nos sintomas adversos de náusea (RR 0,13; IC95% 0,02 a 0,69) e eritema (RR 0,73; IC 95% 0,55 a 0,98), mas não em prurido (RR 0,57; IC95% 0,20 a 1,60) em indivíduos que receberam NBUVB, quando comparado a PUVA. Cabe ressaltar que, estes achados não tratam especificamente da tecnologia pleiteada e sim da classe de compostos psoraleno, limitando a generalização dos achados para o caso em tela.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Total do tratmento
Trioxsaleno	10mg	90 cápsulas	R$ 1,50	R$ 135,00

*Conforme orçamento de menor valor juntado pela parte autora aos autos processuais (Evento 1 ORÇAM5, Página 2).
O trioxsaleno na forma farmacêutica cápsulas para administração oral trata-se de uma formulação magistral preparada em farmácia de manipulação. Por esse motivo, na?o existe base oficial de valor para a estimação do custo. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde, em agosto de 2024, não foram localizados registros de compras públicas nos últimos 12 meses, que tiveram como objeto a tecnologia pleiteada. Dessa forma, considerou-se o orçamento de menor valor (Evento 1 ORÇAM5, Página 2) e os dados de prescrição (Evento 1 RECEIT4) juntados aos autos processuais para a elaboração da tabela acima. Esta apresenta o custo total de tratamento para o período de 90 dias, conforme prescrição.
Não foram localizados estudos de custo-efetividade sobre o uso da tecnologia pleiteada no tratamento do vitiligo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: repigmentação das lesões de vitiligo, quando comparado ao uso de placebo. Tamanho de efeito inferior àquele observado no uso de corticoesteroides de alta potência (classe 3) comparado ao uso de placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: trioxsaleno

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do uso de trioxsaleno associado à radiação UVA ou exposição solar ser

descrito como alternativa de tratamento de repigmentação para o vitiligo, as evidências disponíveis são limitadas e demonstram superioridade comparada apenas ao uso de placebo. Quando os estudos consideraram a classe de compostos psoraleno, a qual a tecnologia pleiteada faz parte, foi observado eficácia inferior à fototerapia ultravioleta B de banda estreita (procedimento que dispensa o uso de agente fotossensibilizantes) e maior risco de eventos adversos como náusea e eritema.
É importante observar que, a escolha do tratamento para o vitiligo é influenciado pela extensão, gravidade e atividade da doença, de forma que indivíduos que apresentam lesões estáveis e em menos de 10% da superfície corporal possuem recomendação para tratamento com corticoides tópicos de média e alta potência. No caso em tela, não há elementos suficientes para dimensionar a extensão e gravidade da doença. Além disso, mesmo frente à hipótese de haver doença extensa e grave, tanto a fototerapia com radiação UVA + agente fotossensibilizante oral ou tópico, quanto a fototerapia com radiação UVB são tratamentos disponíveis na rede pública de saúde para indivíduos acometidos por vitiligo. De acordo com as informações disponíveis nos autos do processo, não é possível afirmar que estas alternativas já foram esgotadas no caso em tela. Ressalta-se que, para a parte autora ter acesso a tais terapias, esta deverá ser referenciada, pela Atenção Primária à Saúde, ao serviço de referência em dermatologia da sua região de saúde.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015;386(9988):74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7

2. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. World J Clin Cases. 2015;3(3):221-230. doi:10.12998/wjcc.v3.i3.221

3. Grimes PE. Vitiligo: Management and prognosis. UpToDate. 2024. Available in : https://www.uptodate.com/contents/vitiligo-management-and-prognosis?search=vitiligo&topicRef=105109&source=see_link

4. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res. 2003;16(3):208-214. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x

5. Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB, et al. Consensus on the treatment of vitiligo - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):70-82. doi:10.1016/j.abd.2020.05.007

6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias. 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html

7. Richard EG. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy. UpToDate. 2022.

Available in: https://www.uptodate.com/contents/psoralen-plus-ultraviolet-a-puva-photochemotherapy?search=TRIOXSALENO&source=search_result&selectedTitle=1%7E1&usage_type=default&display_rank=1

8. Sharma V, Sharma A, Wadje BN, Bharate SB. Benzopyrone, a privileged scaffold in drug discovery: An overview of FDA-approved drugs and clinical candidates. Med Res Rev. 2024. doi:10.1002/med.22032

9. Nimkar P, Wanjari A. Vitiligo and the Role of Newer Therapeutic Modalities. Cureus. 2022;14(11):e31022. doi:10.7759/cureus.31022

10. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2017;153(7):666-674. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002

11. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 1998;134(12):1532-1540. doi:10.1001/archderm.134.12.1532

12. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(2):CD003263. doi:10.1002/14651858.CD003263.pub5

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico a parte autora foi diagnosticada com vitiligo há 23 anos, sem especificação sobre tipo de vitiligo e atual extensão da doença. Não são descritos quais tratamentos já foram utilizados, suas respectivas doses, tempo de uso e resposta terapêutica alcançada. Também não fica claro sob qual tratamento a parte autora encontra-se atualmente (Evento 1 INIC1, Página 2-3; LAUDO2). Nesse contexto, é pleiteado tratamento com trioxsaleno.
O vitiligo é um distúrbio crônico da pigmentação caracterizado pelo desenvolvimento de lesões cutâneas de hipopigmentação (manchas brancas na pele) devido à perda de melanócitos epidérmicos (1). A prevalência mundial estimada varia de 0,1 a 2% em adultos e crianças (2). As áreas despigmentadas são, freqüentemente, simétricas e, geralmente, aumentam de tamanho com o tempo; dado o contraste entre as manchas brancas e as áreas da pele normal, a doença é mais desfigurante em tipos de pele mais escura e tem um impacto profundo na qualidade de vida do indivíduo. Existem dois tipos principais de vitiligo, o generalizado, forma mais comum em que as manchas apresentam-se de forma simétrica pelo corpo, e o segmentar, que afeta apenas um lado do corpo. A maioria dos pacientes com vitiligo não manifesta qualquer sintoma além do surgimento de manchas brancas na pele. Em alguns casos, há relato de sensação de sensibilidade e dor na área afetada (1,2).
O diagnóstico do vitiligo é essencialmente clínico, pois as manchas hipopigmentadas têm, geralmente, localização e distribuição características. A biópsia cutânea revela a ausência completa de melanócitos nas zonas afetadas, exceto nos bordos da lesão, e o exame com

lâmpada de Wood pode ajudar na detecção da doença em pacientes de pele branca (1-3). As causas dessa condição ainda não estão claramente estabelecidas, mas fenômenos autoimunes parecem estar associados ao vitiligo. Comumente o início da doença é atribuído a eventos desencadeadores específicos, como lesão física ou doença, queimadura de sol, estresse emocional ou gravidez, mas não há dados que sustentem um papel causal para esses fatores (3,4).

Embora não haja cura para o vitiligo, os tratamentos disponíveis podem interromper a progressão da doença e induzir a vários graus de repigmentação, com resultados cosméticos importantes.Terapias tópicas, sistêmicas e baseadas em luz estão disponíveis para estabilização e repigmentação do vitiligo (3). No entanto, a escolha do tratamento será influenciada pela extensão, gravidade e atividade da doença. O consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia cita como opções de tratamento o uso de corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina para casos localizados e instáveis; minipulso de corticosteróide no vitiligo generalizado progressivo; fototerapia UVB de banda estreita para formas extensas da doença; modalidades cirúrgicas para o vitiligo generalizado segmentar e estável. Ainda, descreve que medicamentos anti-JAK tópicos e sistêmicos estão sendo testados, com resultados promissores. (5)