



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0872/2018

Rio de Janeiro, 10 de outubro de 2018.

Processo nº 5030504-02.2018.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª **Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto a quanto aos medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg** e **Icatibanto** (Firazyr®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o documento médico (Evento1_ANEXO3_Pág. 2), do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, emitido em 02 de outubro de 2018 pela alergologista (CREMERJ) a Autora encontra-se em tratamento com quadro de **angioedema** adquirido por **mieloma indiferenciado**. Iniciou tratamento com **Oxandrolona** 2,5mg de 8/8 horas há aproximadamente 01 ano, tendo apresentado sintomas após 06 meses, quando suspendeu o medicamento. Desde então, reiniciou corretamente o tratamento com **Oxandrolona** com controle do **angioedema**, até 24 horas. Foi participado pela médica assistente que o tratamento mais eficaz para o **angioedema** é o **Ácido Tranexâmico**. Foi indicado para o tratamento do quadro clínico da Autora o medicamento **Ácido Tranexâmico** na posologia de 1g a cada 3 a 4 horas nas primeiras 12 ou 18 horas.
2. Em Evento1_ANEXO3_Págs. 3 a 7 encontra-se o Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro, emitido por profissional e em data supramencionados, informando que a Autora apresenta **angioedema** adquirido pela **função diminuída do inibidor C1** esterase, apresentando C4 diminuído. Deve manter o uso de **Ácido Tranexâmico 250mg**, 04 comprimidos de 08/08 horas e **Icatibanto** de uso subcutâneo 30mg (3mL), para ser administrado em caso de crise (até 03 vezes). Caso não realize o tratamento recomendado, o quadro clínico da Autora poderá evoluir para insuficiência respiratória e morte, o que configura urgência.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018,



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, atualizada pela Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. O **angioedema** é o termo utilizado para descrever um edema localizado e autolimitado do tecido submucoso e subcutâneo e ocorre devido ao aumento temporário da permeabilidade vascular causada pela liberação de mediadores vasoativos. Ele geralmente ocorre como parte da urticária, estando, nesse caso, associado à ocorrência de pápulas. Quando o angioedema ocorre de forma repetida e sem pápulas, o paciente provavelmente apresenta angioedema hereditário (AEH) ou **angioedema adquirido** (AEA), sendo este o mais frequente¹.

2. O **angioedema adquirido** pode ser idiopático (dos tipos histaminérgico e não histaminérgico), ocorrer devido ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou, ainda, ser devido à deficiência não genética do C1-INH. Nessa última situação, a idade de início das manifestações clínicas é geralmente superior à do angioedema hereditário, sem história familiar, e a metade dos pacientes possui doença hemtológica subjacente, tais como gamopatia monoclonal de origem incerta ou neoplasia de células B. O angioedema adquirido do tipo histaminérgico é a forma mais comum de angioedema, e o seu tratamento envolve anti-histamínicos e corticoides².

3. O **angioedema adquirido** é classificado como tipo I quando ocorre um aumento do catabolismo do C1-INH e geralmente encontra-se associado a doenças linfoproliferativas; o tipo II é sugerido pela presença de autoanticorpos dirigidos contra o C1-INH, e este é característico das doenças autoimunes. Com relação ao tratamento, o uso de concentrado purificado de C1-INH é bem estabelecido, com doses mais altas que no angioedema hereditário. Outra alternativa é a administração de plasma fresco congelado, que por possuir altas concentrações de complemento pode exacerbar a sintomatologia

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH) – Portaria SAS/MS nº880, de 12 de julho de 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-C1esterase_2016.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

prévia. A profilaxia a longo prazo deve ser realizada com agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico².

DO PLEITO

1. O **Ácido Tranexâmico** possui forte atração pelo sítio de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, inibindo por competição tanto a ativação, quanto a ação da plasmina. Sua ação, portanto, se faz na fase posterior à formação do coágulo ou, mais precisamente, alargando o tempo de dissolução da rede de fibrina. A participação da plasmina na ativação do Sistema do Complemento explica a utilização dos antifibrinolíticos no tratamento do angioedema hereditário. É destinado ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. E, também, para o tratamento do angioedema hereditário³.
2. O **Icatibanto** é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2). Está indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos (com deficiência do inibidor da C1-esterase)⁴.

III – CONCLUSÃO

1. No que tange aos medicamentos pleiteados **Ácido Tranexâmico 250mg e Icatibanto** (Firazyr[®]), cabe informar que apresentam indicação clínica para o tratamento do **angioedema adquirido** – quadro clínico que acomete à Autora (Evento1_ANEXO3_Pág. 2/7). Entretanto, por não apresentar indicação em bula^{3,4}, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), caracteriza como uso "off-label".
2. O uso off-label de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁵.
3. Segundo Consenso Internacional do **angioedema hereditário e adquirido** (2012), tendo em vista que a patogênese do **angioedema adquirido** está relacionada a

² FURLANETTO JUNIOR, V., et al. Angioedema adquirido autoimune de difícil controle em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a11.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2018.

³ Bula do medicamento Ácido Tranexâmico por Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8346372018&pIdAnexo=10743600>. Acesso em: 10 out. 2018.

⁴ Bula do medicamento Icatibanto (Firazyr[®]) por Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7607402018&pIdAnexo=10710916>. Acesso em: 10 out. 2018.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Uso off label de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content%2F101_assetEntryId=2863214&_101_type=content%2F101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 10 out. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

níveis baixos de C1-INH devido ao aumento do catabolismo, ou por presença de tumor maligno ou desordem autoimune, o tratamento da doença de base pode levar a melhora do **angioedema**. Se comparado ao angioedema hereditário, evidências sugerem que pacientes podem ser menos responsivos aos medicamentos andrógenos atenuados, mas exibem resposta maior ao tratamento fibrinolítico. **Icatibanto** tem se mostrado eficaz para o tratamento das crises⁶. Já a profilaxia em longo prazo deve ser realizada com agentes antifibrinolíticos como o **ácido tranexâmico**⁷.

5. Está disponível Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento do **angioedema associado a deficiência de C1 esterase (C1-INH)**¹. Entretanto, neste PCDT foi abordado apenas o tratamento referente ao angioedema hereditário associado à deficiência do C1-INH, uma vez que é a única forma que possui tratamento aprovado e evidência que lhe dê suporte¹.

6. Quanto à disponibilização dos medicamentos pleiteados, seguem as seguintes informações:

- **Ácido Tranexâmico 250mg – disponível no SUS por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica** para o tratamento de coagulopatia, condição clínica que não acomete a Autora. Diante o exposto, elucida-se que, por vias administrativas, a dispensação de **Ácido Tranexâmico 250mg é inviável**;
- **Icatibanto (Firazyr®) não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.

7. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Ácido Tranexâmico 250mg** ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁸ para o tratamento do Angioedema adquirido, quadro clínico apresentado pela Autora. O **Icatibanto** foi submetido a análise da CONITEC apenas para o tratamento da crise aguda e moderada ou grave do angioedema hereditário – quadro clínico que difere da Autora, contudo, foi deliberado a não incorporação⁹.

8. Cabe informar que, para o tratamento do **Angioedema adquirido**, até a presente data, não foi publicado pelo Ministério da Saúde o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁰, que verse sobre tal patologia e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

9. Por fim, elucida-se que na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, não constam medicamentos

⁶ LANG, D. M., et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 109, p. 395-402, 2012. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S1081120612008125/1-s2.0-S1081120612008125-main.pdf?_tid=16028b00-db92-11e7-9554-00000aab0f02&acdnat=1512680794_314986408b3f5f5dc520ae316c45f6719>. Acesso em: 10 out. 2018.

⁷ FURLANETTO JUNIOR, V., et al. Angioedema adquirido autoimune de difícil controle em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a11.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2018.

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 10 out. 2018.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – Relatório nº 163. Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do Angioedema Hereditário. Julho de 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Icatibanto_Angioedema_final.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 10 out. 2018.



**GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE**

com as mesmas propriedades dos medicamentos pleiteados **Ácido Tranexâmico 250mg e Icatibanto (Firazyr®)** para o tratamento da patologia apresentadas pela Autora.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ 21047

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02