



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 0062/2019

Rio de Janeiro, 29 de janeiro de 2019.

Processo nº 5003418-22.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
de Oliveira, neste ato representada por
Ana Cristina Conceição de Jesus.

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 3º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento1 ANEXO3 págs. 3 a 7), preenchido em 23 de janeiro de 2019 pela pediatra [REDACTED] proveniente do Instituto Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz, a Autora apresenta **angioedema hereditário**, doença que cursa com deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 esterase (C1-INH), fator ligado a via do complemento (uma das vias do sistema imunológico). A ausência deste fator leva a falha em mecanismos de inibição e em função disto cursa com quadros de angioedema que, dependendo do local em que ocorra, gera risco de vida. Pequenos traumas podem ser mecanismos desencadeadores do quadro. Relata que a Autora já fez uso das diversas terapias alternativas disponíveis, porém apresentou diversos efeitos colaterais. Nestes casos é indicada a **reposição do inibidor de C1 esterase**, com o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®), 3 ampolas de 500UI por crise, cuja dose pode ser necessária repetir. Devido às imprevisibilidades do quadro, é orientado à Autora portar 9 ampolas por mês, com uma média de 3 crises por mês (uso contínuo). Dose recomendada: 20 UI/kg; peso da Autora: 71,6kg; dose calculada: 1500UI por crise = 3 ampolas. A eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim; o ácido tranexâmico (terapia alternativa) que está disponível no SUS, já foi utilizado pela Autora, que apresentou diversos efeitos colaterais que impossibilitaram seu uso. Caso não seja submetida ao tratamento indicado, dependendo da região comprometida e que possa desencadear o quadro de angioedema, pode levar a obstruções, que podem ser incapacitantes e até levar a asfixia e óbito em caso de edema em via respiratória. O caso configura urgência. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D84.1 – Defeitos no sistema complemento.**

2. Conforme observado em documentos médicos do Instituto Fernandes Figueira – IFF/Fiocruz (Evento1 ANEXO3 págs. 8 a 12), emitidos em 02 de janeiro de 2019 pela pediatra [REDACTED] a Autora, 15 anos, é acompanhada no instituto mencionado devido a **angioedema hereditário** desde março de 2013. Tal quadro se iniciou na infância, porém o diagnóstico foi definido apenas após início do acompanhamento; apresenta também **rinite e rins multipolicísticos**



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

displásicos. Elucida que o uso de plasma fresco está indicado em países sem disponibilidade do concentrado do C1-INH. Entretanto, tal tratamento pode piorar a crise de angioedema hereditário, pois, na transfusão do plasma, o paciente recebe os demais componentes do sistema complemento, além do C1-INH. Ainda há certas preocupações com a segurança do plasma fresco (por exemplo, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, anafilaxia e transmissão viral) e a necessidade de volume relativamente grande pode ser problemática na emergência, ou em pacientes com sensibilidade a grandes volumes. Assim, o concentrado do C1-INH é recomendado como terapia primária em caso de crise. Em dezembro de 2013 a Autora iniciou o uso de ácido tranexâmico para profilaxia em longo prazo, com resposta parcial, porém em junho de 2017 apresentou quadro de convulsão e cefaleia importante por provável reação adversa ao uso deste medicamento e manteve quadros intermitentes de angioedema. Como opção, foi trocado para oxandrolona, porém a Autora apresentou efeitos colaterais androgênicos (amenorreia, ganho ponderal importante, hirsutismo, acne, câimbras, alterações de humor, aumento do apetite, ressecamento e prurido vaginal, alterações na voz (rouquidão e voz grossa), cefaleia, tonturas e alterações visuais) e resposta parcial com necessidade de internação (última em 28/12/2018). Em função das tentativas com as terapias alternativas disponíveis e baixa resposta, além dos diversos efeitos colaterais, torna-se essencial o uso do **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®) orientado como terapêutica primária em caso de crises neste caso. Nestes casos é recomendada a administração de 20UI/kg em crise aguda, porém tal medicamento ainda não está disponível no SUS e a família refere não possuir condições para comprar. Como a Autora atualmente pesa 71,6kg e cada ampola tem 500UI, é recomendado o uso de 3 ampolas em cada episódio. Dada a imprevisibilidade, é recomendado que cada paciente tenha disponível terapêutica para 3 crises por mês (total de 9 ampolas). O quadro de **angioedema hereditário** não pode ser superado naturalmente e nem há previsão de quantidade de crises, com isto não existe uma previsão geral e cada caso deverá ser analisado individualmente. É de extrema importância que a Autora tenha disponível o medicamento, o único que pode ser usado para evitar crises fatais.

I – 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, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro 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, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



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

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/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, 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 hereditário (AEH)** é uma imunodeficiência primária do sistema complemento com herança autossômica dominante, heterogeneidade de lócus e expressividade variável. Ele pode ser classificado em dois tipos, sendo o primeiro relacionado à deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH) codificado pelo gene SERPING1 e o segundo relacionado à baixa atividade do C1-INH. O C1-INH é uma molécula inibidora da calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina e de outras serases do plasma; quando deficiente, ocorre aumento dos níveis de bradicinina, nanopeptídeo que tem ação vasodilatadora, ocasionando, em consequência, as manifestações clínicas associadas¹. O **AEH** é atualmente classificado em três tipos distintos: I, II e III. No tipo I, o defeito é quantitativo, isto é, os níveis antigênicos e funcionais de C1-INH encontram-se reduzidos e abrange 85% dos casos².
3. O **tratamento do angioedema hereditário tem três objetivos principais: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo, e tratamento das crises agudas.** É importante ressaltar que o edema do AEH não responde à epinefrina, a anti-histamínicos ou a corticosteróides, uma vez que o principal, senão único, mediador é a bradicinina. **No tratamento da crise aguda** exceto nos casos de edema periférico isolado ou de dor

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: 30 jan. 2019.

² VALLE, S. O. R. et al. Angioedema hereditário. Revista Brasileira de Alergologia e Imunopatologia, v. 33, n. 3, 2010. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/20334/3281245_109700.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

abdominal leve, os quadros agudos de AEH devem ser prontamente tratados, uma vez que podem constituir risco de vida (no caso de edema de laringe) e levar a cirurgia desnecessárias no caso de um quadro abdominal importante, que pode simular abdome agudo, além do evidente desconforto e dor que pode causar ao paciente. Neste caso, o tratamento de escolha é o concentrado de C1-INH, na dose de 10 a 20U/kg (500U até 50kg de peso, 1000U para indivíduos com peso entre 50 e 100kg, e 1500U se o peso for superior a 100kg), que tem início de efeito em 20 a 60 minutos, com resolução do quadro em 24 a 36 horas. Os medicamentos utilizados na profilaxia normalmente não têm aplicação na crise aguda, pois demoram alguns dias para fazer efeito. A exceção é o ácido tranexâmico, que pode ser usado nas crises mais leves, na dose de 1g a cada três a quatro horas, por doze a 18 horas. Os androgênios utilizados no tratamento do AEH são (Danazol e Estanazolol, mais comumente, e também Oximetolona e Oxandrolona), são androgênios 17 α -alquilados³.

4. A **rinite** é a inflamação aguda ou crônica, infecciosa, alérgica ou irritativa da mucosa nasal. Os casos agudos, em sua maioria, são causados por vírus, ao passo que os casos crônicos ou recidivantes são geralmente determinados por alergia – induzida pela exposição a alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E(IgE). Os principais alérgenos ambientais desencadeantes e/ou agravantes da rinite são os ácaros da poeira domiciliar, barata, os fungos, epitélio, urina e saliva de animais (cão e gato). Os principais irritantes inespecíficos são a fumaça do cigarro e compostos voláteis utilizados em produtos de limpeza e construção, desencadeando os sintomas por mecanismos não imunológicos⁴.

5. Entre o grupo de doenças renais sem transmissão hereditária está o **rim multicístico displásico**, que acomete um a cada 1000 nascidos vivos. Sua etiopatogenia é desconhecida, mas parece estar relacionada à obstrução completa ou atresia, ao nível do infundíbulo ou da pelve do ureter proximal antes das 10 semanas de gestação, o que leva a falha de ramificação dos túbulos coletores e conseqüentemente a sua falta, com o não desenvolvimento dos néfrons⁵.

DO PLEITO

1. O **Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano** (Berinert[®]) é uma glicoproteína plasmática, o efeito terapêutico no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase. Está indicado para o tratamento de episódios agudos de angioedema hereditário tipo I e II (AEH)⁶.

³JORGE, A.S, et al. Androgênios Atenuados e o Tratamento do Angioedema Hereditário. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia, v. 31, n. 4, 2008. Disponível em: < <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol314/ART-4-08-Androgenios-Atenuados.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças respiratórias crônicas. Cadernos de Atenção Básica, n. 25, Brasília – DF, 2010. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd25.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2019.

⁵CENTRO DE ESTUDOS EM MEDICINA FETAL. Clínica Fetus. Doença Renal Policística Autossômica Recessiva; Doença Renal Policística Autossômica Dominante; Rim Multicístico Displásico; Nefrose Congênita do tipo finlandês. São Paulo, 2013. Disponível em: < <http://fetus.com.br/pdfs/2012/nicolle-angeli.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

⁶Bula do medicamento Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano (Berinert[®]) por CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8968782018&pIdAnexo=10765096>. Acesso em: 30 jan. 2019.



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

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente destaca-se que o medicamento pleiteado **Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano (Berinert®)** **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Entretanto, **não se encontra** elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME.
2. Informa-se que o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert®)** **possui indicação clínica que consta em bula**⁴ para o tratamento de **episódios agudos de angioedema hereditário tipo I e II**, condição clínica apresentada pela Autora, conforme descrito nos documentos médicos (Evento1_ANEXO3_págs. 3 a 12).
3. Em atenção ao questionamento do Despacho Judicial, cumpre salientar que a Portaria GM/MS nº 2982, de 26 de novembro de 2009 foi **revogada** pela Portaria GM/MS nº 4217, de 28 de dezembro de 2010, a qual, por sua vez, foi **revogada** pela Portaria GM/MS nº 1555, de 30 de julho de 2013, e recentemente **revogada** pelas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que dispõem, também, sobre as normas de execução e de financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estando essas portarias atualmente em vigência, com algumas atualizações, sendo as mais recentes, respectivamente, estabelecidas pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018 e pela Portaria nº 3.550/GM/MS, de 1º de novembro de 2018.
4. Os instrumentos em vigência, Portarias de Consolidação (PRC) nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, não definem quais medicamentos fazem parte da Atenção Básica dos municípios. A PRC nº 2/GM/MS, de 28/09/2017, determina, em seu art. 39, do Anexo XXVIII, que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.
5. Dessa forma, atendendo aos critérios definidos na mesma Portaria, cada Estado e seus municípios definem a composição de suas listas.
6. Portanto, no que tange à disponibilização através do SUS, **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert®)** **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
7. Ressalta-se que o medicamento pleiteado **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert®)** até o momento **não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC**⁷ para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **angioedema hereditário**.
8. Cumpre esclarecer que o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS 880, de 12 de julho de 2016¹, a qual dispõe sobre o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)**. Por conseguinte, pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), **disponibiliza**, aos pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 28 jan. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, o medicamento: Danazol 100mg (cápsula) para profilaxia da crise. Já o tratamento das crises é predominantemente hospitalar e não inclui o uso do Danazol.

9. Contudo, destaca-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert®)** é indicado para uso no tratamento agudo, ou seja, no momento das crises do Angioedema. Diante do exposto, **para o tratamento das crises de Angioedema,** informa-se que o pleito **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert®)** configura uma opção terapêutica para o manejo dos episódios agudos de angioedema hereditário que acometem a Autora.

10. Por fim, elucida-se que no âmbito do SUS não existem medicamentos que possam configurar alternativas terapêuticas para o tratamento da crise de angioedema hereditário.

É o parecer.

Ao 3º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

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