



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS- FEDERAL Nº 0563/2019

Rio de Janeiro, 18 de junho de 2019.

Processo nº 5003707-04.2019.4.02.5117,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **3º Juizado Especial Federal de São Gonçalo**, 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 documento médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - SUS (Evento 1_ANEXO2, Págs. 1 a 5), emitido em 15 de abril de 2019, pela médica [REDACTED] a Autora, 24 anos, é acompanhada no ambulatório de urticária e angioedema do Serviço de Imunologia da referida unidade com quadro de **angioedema hereditário**. Foi citado que durante os episódios agudos de angioedema hereditário, os medicamentos usuais de emergência (corticoesteroides, anti-histamínicos e epinefrina) não são suficientes já que o mecanismo operacional envolve a bradicinina, diferentemente dos outros tipos de angioedema (histaminérgicos). Os exames complementares da Autora evidenciaram dosagens de C4 diminuídas, com valores de 2mg/dL(normal 10-40) e C1-INH (inibidor de C1 bem diminuídas, com valores de <2mg/dL (normal 20-35), caracterizando **AEH do tipo 1** (por deficiência quantitativa do inibidor de C1). É participado que a Autora apresentou há 08 meses crise grave de laringe com dificuldade respiratória. O edema de laringe é a principal causa de morte nestes pacientes. Além disso, apresenta crises abdominais mensais. Assim, a Autora necessita utilizar, em caso de crise aguda, uma medicação que seja específica para o tratamento da crise de AEH. No momento, a mesma encontra-se grávida, aproximadamente na oitava semana de gestação, sendo necessário a substituição do medicamento previamente solicitado (Icatibanto 30mg – Firazyr®) para o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®), uma vez que o Icatibanto não está aprovado para uso em gestantes. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D84.1 - Defeitos no sistema complemento**, e prescrito, o medicamento:

- **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®)
 - administrar o conteúdo de 03 frascos (1500UI) via intravenosa, lentamente, em caso de crise de angioedema hereditário. Total de 09 frascos (01 frasco = 500UI)



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

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.
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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Portaria nº 006 de 17 de setembro de 2009 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo dispõe sobre a relação dos medicamentos que farão parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo.

DO QUADRO CLÍNICO

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

¹BRASIL. 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://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/02/Portaria-SAS-880-PCDT-Angioedema-12-07-2016-ATUALIZA—O.pdf>>. Acesso em: 18 jun. 2019.



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

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, 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 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 Estanozolol, mais comumente, e também Oximetolona e Oxandrolona), são androgênios 17 α -alquilados³.

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)⁴.

III – CONCLUSÃO

²VALLE, 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: 18 jun. 2019.

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: 18 jun. 2019.

⁴Bula 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: 18 jun. 2019.



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

1. Inicialmente informa-se que o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert[®]) possui indicação clínica que consta em bula⁴** para o tratamento de episódios agudos de angioedema hereditário tipo I, quadro clínico apresentada pela Autora, conforme descrito no documento médico (Evento 1_ANEXO2, Págs. 1 a 3; 5). No entanto, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município de São Gonçalo e do Estado do Rio de Janeiro.
2. Ressalta-se que o medicamento pleiteado **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert[®])** até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁵ para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **angioedema hereditário tipo I**.
3. 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 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.
4. Destaca-se ainda, que o Danazol, medicamento disponibilizado pelo SUS para profilaxia a longo prazo de AEH, apresenta muitos eventos adversos e é contraindicado para uso em crianças, adolescentes e gestantes. Além disso, o Danazol não é eficaz no tratamento de crises agudas de angioedema, sendo que, no Brasil, este tratamento é predominantemente hospitalar. O inibidor da esterase-C1 humana é eficaz no tratamento de crises agudas e apresenta a vantagem de ser auto administrável, reduzindo o número de internações relacionadas às crises de angioedema. Entretanto, as evidências avaliadas não sustentam a recomendação de uso do inibidor da esteraseC1 humana como substituto do Danazol. Para que tal decisão seja tomada, são necessários estudos de maior qualidade e estudos de custo-efetividade. Dessa forma, pode-se recomendar fracamente o uso do inibidor da esterase-C1 humana em casos especiais, levando-se o alto custo do medicamento em consideração. Esses casos incluem gestantes, crianças, adolescentes e pacientes que são intolerantes ao Danazol ou pacientes com falha terapêutica após o uso de Danazol⁶.
5. Diante do exposto, e considerando o relato médico (Evento 1_ANEXO2, Págs. 1 a 3; 5), informa-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de**

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#!>>. Acesso em: 18 jun. 2019.

⁶CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. Eficácia, efetividade e segurança do inibidor da esterase-C1 humana para angioedema hereditário. PTC 06/2018. Disponível em: < <http://www.ccat.es.org.br/wp-content/uploads/2019/06/PTC-06-2018-esterase-c1.pdf>>. Acesso em: 18 jun. 2019.



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

plasma humano 500UI (Berinert®) configura uma opção terapêutica para o manejo dos episódios agudos de angioedema hereditário que acometem a Autora.

6. Em atenção ao questionamento do Despacho Judicial referente aos *efeitos colaterais acerca do medicamento requerido*, de acordo com a bula do medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert®)** a reação adversa mais grave relatada em pacientes que receberam o referido medicamento em estudos clínicos foi o aumento da gravidade de dor associada com AEH. A reação adversa mais comum relatada, superior a 4% dos indivíduos e superior ao placebo em indivíduos que receberam o medicamento no estudo clínico placebo-controlado foi disgeusia⁴.

7. 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. Na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de São Gonçalo e do Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas, medicamentos genéricos ou similares, que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert®)**.

8. Quanto à solicitação da Defensoria Pública da União (Evento 1_INIC1, Pág. 7, item "5. DO PEDIDO", subitem "e") referente ao fornecimento do medicamento pleiteado "... *bem como o que mais se revelar necessário para o tratamento da saúde da Autora no curso do feito...*", vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem apresentação de laudo que justifique a necessidade dos mesmos, uma vez que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

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


VIRGINIA S. PEDREIRA
Enfermeira
COREN/RJ: 321.417

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680


MARCELA MACHADO DURAO
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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