



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 0789/2019

Rio de Janeiro, 16 de agosto de 2019.

Processo nº 5053228-63.2019.4.02.5101,  
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Inibidor C1 esterase**.

#### I – RELATÓRIO

1. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento 1\_ANEXO2, Págs. 2 a 6), preenchido em 09 de junho de 2019, pela médica  a Autora, acompanhada pelo Serviço de Hemoterapia e Dermatologia, apresenta **angioedema adquirido**, com diminuição do inibidor C1 esterase, diminuição da função por **mieloma múltiplo**. Sendo indicado, com urgência, o medicamento **Inibidor de C1 esterase** – 4 ampolas endovenosa de 500 unidades a cada 03 dias, uso contínuo. É informado ainda que, caso a Autora não realize o tratamento indicado, poderá apresentar edema de face e vias aéreas como já aconteceu e tem ocorrido 01 vez/mês, e evoluir para insuficiência respiratória e óbito. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID 10): **D84.1 Defeitos no sistema complemento**

2. Em (Evento 1\_ANEXO3, Págs. 14, 15 e 23 a 25) encontram-se documentos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, emitido em 28 de maio de 2019 pela médica supracitada, onde informa que a Autora com recentes crises de **angioedema** de vias aéreas superiores grave e disfonia súbitos, necessita de atendimento de emergência, monitorização e internação para transfusão de plasma fresco congelado, com frequência mensal, apresentando **urgência** na aquisição dos medicamentos (**Inibidor de C1 esterase** e Icatibanto). É informado que a doença é grave, as crises de angioedema iniciam rapidamente, podendo agravar-se para insuficiência respiratória e morte. A médica assistente menciona ainda que o tratamento do angioedema adquirido tem sido baseado no tratamento do angioedema hereditário, doença de imunodeficiência primária, por deficiência do inibidor do C1 esterase. A Autora apresenta C4 e C1q diminuídos e diminuição da função do inibidor do C1 esterase. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID 10): **D84.1 Defeitos no sistema complemento**, e prescrito, os medicamentos:

- **Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano 500UI** (Berinert®) – aplicar 04 ampolas via endovenosa a cada 03 dias (uso contínuo).
- **Icatibanto 30mg** (Firazyr®) – aplicar 01 ampola via subcutânea profunda. Repetir caso necessário em 6 horas.



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 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 frequente<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>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](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-C1esterase_2016.pdf)>. Acesso em: 16 ago. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
SUBSECRETARIA JURIDICA  
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

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 corticoides<sup>1</sup>.

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 à investigação laboratorial, os casos de angioedema associados à deficiência do C1-INH são sugeridos pelos níveis baixos de C4 e normais de C3. A dosagem de C1q irá sugerir a diferenciação entre angioedema hereditário (níveis normais de C1q) e angioedema adquirido cujos níveis de C1q estão reduzidos, pois são consumidos por imunocomplexos. 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 prévia. A profilaxia a longo prazo deve ser realizada com agentes antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico<sup>2</sup>.

4. O **Mieloma Múltiplo (MM)** é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea (MO), os quais produzem e secretam imunoglobulina (Ig) monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções. Representa 1% de todas as neoplasias malignas, sendo a segunda neoplasia hematológica mais comum. O aumento da incidência do MM nos últimos anos relaciona-se ao maior conhecimento da história natural da doença e sua patogênese, à melhora dos recursos laboratoriais, ao aumento da expectativa de vida mundial e à exposição crônica a agentes poluentes<sup>3</sup>.

#### DO PLEITO

1. O **Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano** 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)<sup>4</sup>.

<sup>2</sup>FURLANETTO JUNIOR, V., et al. Angioedema adquirido autoimune de difícil controle em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol, v. 50, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a11.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2019.

<sup>3</sup>SILVA, R. O. P., et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.31, n.2, p.63-68, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n2/aop1309>>. Acesso em: 16 ago. 2019.

<sup>4</sup>Bula 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/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8968782018&pIdAnexo=10765096](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8968782018&pIdAnexo=10765096)>. Acesso em: 16 ago. 2019.



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

**III – CONCLUSÃO**

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Inibidor C1 esterase possui indicação clínica, que não consta em bula<sup>4</sup>** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **angioedema adquirido**, conforme descrito em documento médico (Evento 1\_ANEXO2, Págs. 2 a 6). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "off-label".

2. O uso off-label é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. 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. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar<sup>5</sup>.

3. Destaca-se que o tratamento do angioedema adquirido (AEA) deve considerar a doença de base, assim como a gravidade e frequência dos episódios de angioedema. O tratamento da doença de base tem sido associado com melhora da deficiência de C1-INH e até remissão da doença, portanto deve-se investir na cura da doença de base, quando possível. O tratamento dessa forma se assemelha ao da deficiência de C1-INH hereditária e não há resposta terapêutica ao uso de anti-histamínicos, corticosteroides ou adrenalina. Esses pacientes requerem atenção tanto para o tratamento da crise quanto para o tratamento profilático da doença. As crises de AEA devem ser manejadas com uso de drogas reguladoras da bradicinina. Na ausência de estudos controlados para AEA, essas terapias, desenvolvidas para o tratamento do AEH, tem sido usadas off-label. Parte dos pacientes tem respondido positivamente à terapia de reposição com concentrado de C1-INH derivado de plasma, no entanto, alguns se mostram resistentes a essa terapia devido, provavelmente, ao catabolismo do C1-INH extremamente acelerado. A eficácia do Icatibanto tem sido demonstrada em pequenas séries de casos, inclusive em pacientes resistentes ao C1-INH derivado de plasma. Eficácia semelhante foi relatada com uso subcutâneo de Ecalantide, porém reduzido número de pacientes foi avaliado até o momento<sup>6</sup>. Diante do exposto, **informa-se que o medicamento pleiteado Inibidor C1 esterase pode ser utilizado no tratamento do quadro clínico da Autora.**

<sup>5</sup>BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Registro de medicamentos. Como a Anvisa vê o 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&\\_101\\_assetEntryId=352702&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33836&\\_101\\_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26p\\_p\\_groupId%3D0%26p\\_p\\_keywords%3Dlabel%26p\\_cur%3D1%26p\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26p\\_p\\_format%3D%26p\\_p\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](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&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26p_p_groupId%3D0%26p_p_keywords%3Dlabel%26p_cur%3D1%26p_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26p_p_format%3D%26p_p_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)>. Acesso em: 16 ago. 2019.

<sup>6</sup>Ferraro MF, Arruda LK, Maia LSM, Moreno AS. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradicinina: atualização no diagnóstico e tratamento. Braz J Allergy Immunol. 2014;2(1):6-20. Disponível em: <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=679](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=679)>. Acesso em: 16 ago. 2019.



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

4. No que tange à disponibilização através do SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que **Inibidor C1 esterase 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.
5. Ressalta-se que o medicamento pleiteado **Inibidor C1 esterase** até o momento **não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC<sup>7</sup>** para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **angioedema adquirido**.
6. Acrescenta-se ainda que o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS 880, de 12 de julho de 2016<sup>1</sup>, a qual dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH), contudo somente serão incluídos no referido protocolo pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de angioedema hereditário (AEH) com deficiência de C1-INH – quadro clínico que difere do quadro da Autora (angioedema adquirido). Assim, cumpre esclarecer que não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde<sup>8</sup>, que verse sobre angioedema adquirido – doença que acomete a Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.
7. Por fim, elucida-se que, no momento, nas listas oficiais de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, **não constam** alternativas terapêuticas que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento **Inibidor C1 esterase**.

É o parecer.

À 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS  
Farmacêutica  
CRF-RJ 14680

VIRGINIA SILVA  
Enfermeira  
COREN/RJ 321.417  
ID. 4.455.176-2

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

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

<sup>7</sup>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#I>>. Acesso em: 16 ago. 2019.

<sup>8</sup>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#H>>. Acesso em: 16 ago. 2019.