



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1047/2019

Rio de Janeiro, 25 de outubro de 2019.

Processo nº 5069334-03.2019.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
neste ato representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **5º Juizado Especial Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg** e **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente – Fernandes Figueira (Evento 1_ANEXO2, págs. 2; 4 a 6), emitidos em 02 de outubro e 12 de setembro de 2019, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora, acompanhada no Ambulatório de Imunodeficiências Primárias do referido hospital devido a **angioedema hereditário** desde dezembro de 2010, onde foi atendida com queixa de “edema em mão direita” aos 04 anos de idade. Apresentava história familiar de angioedema hereditário. Foi iniciado **Ácido Tranexâmico 250mg** – 01 vez ao dia. Necessita ter o **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** na dose de 20UI/Kg disponível para tratamento nas crises, equivalente a 02 ampolas. Foi citada a 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 02 ampolas endovenosas em caso de crise de angioedema, segundo protocolo de orientação de crise aguda. Total de 06 ampolas.

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, 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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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.

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 locus 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, 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

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: 23 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

defeito é quantitativo, isto é, os níveis antigênicos e funcionais de C1-INH encontram-se reduzidos e abrange 85% dos casos².

3. Com relação ao tratamento medicamentoso dos angioedemas por deficiência de C1-INH, é importante ressaltar que os anti-histamínicos, os glicocorticoides e a epinefrina têm pouco efeito, ao contrário do que ocorre nas anafilaxias e nos edemas associados à desgranulação de mastócitos/ basófilos. O tratamento medicamentoso pode ser dividido em três modalidades: profilaxia a longo prazo, profilaxia a curto prazo e tratamento da crise. O tratamento da crise aguda depende da sua gravidade. Para crises graves e aquelas envolvendo o trato respiratório, há necessidade urgente de tratamento, em decorrência da potencial morbimortalidade. Episódios de edema periférico geralmente não requerem tratamento, mas o danazol dado precocemente pode diminuir a duração da crise e sintomas incômodos. Pacientes recebendo andrógenos atenuados como profilaxia devem dobrar a dose por alguns dias, assim que identifiquem uma crise em qualquer parte do corpo. A terapia com antifibrinolíticos, como o **ácido tranexâmico** oralmente a cada 3 a 4 horas, também foi sugerida para quadros leves. Nos casos de ataques agudos graves, o tratamento de escolha consiste na reposição do C1-INH, que pode ser feita por infusão endovenosa do concentrado do **C1-INH** (1000U), por plasma fresco e, mais recentemente, pelo C1-INH recombinante. Após a infusão do concentrado do C1-INH, os sintomas normalmente melhoram após 30-40 minutos. Caso seja necessário a dose administrada pode ser repetida³.

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.

2. 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. É indicado no controle e prevenção de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, otorrinolaringológicas, urológicas, neurológicas, em pacientes hemofílicos, hemorragias digestivas e das vias aéreas e também no tratamento do angioedema hereditário⁵.

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: 23 out. 2019.

³GIAVINA-BIANCHI, P, et al. Diretrizes do diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 33. Nº 6, 2010. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1336737742ANGIOEDEMA.pdf>>. Acesso em: 23 out. 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/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8968782018&pIdAnexo=10765096>. Acesso em: 23 out. 2019.

⁵Bula do medicamento Ácido Tranexâmico por Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8346372018&pIdAnexo=10743600>. Acesso em: 23 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

1. Inicialmente informa-se que os medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg e Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert[®]) possuem indicação em bula^{4,5}** para o tratamento de angioedema hereditário, quadro clínico apresentada pela Autora, conforme descrito no documento médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 4 a 6). No entanto, não integram nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
2. Ressalta-se que os medicamentos pleiteados **Ácido Tranexâmico 250mg e Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert[®]) até o momento não foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC^{6,7}** para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **angioedema hereditário**.
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 esterase C1 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 Danazol⁸.
5. Diante do exposto, e considerando o relato médico (Evento 1_ANEXO2, págs. 4 a 6), informa-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert[®]) configura uma opção terapêutica para o manejo do angioedema hereditário que acomete a Autora.**

⁶Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 23 out. 2019.

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#I>>. Acesso em: 23 out. 2019.

⁸CENTRO 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.ccates.org.br/wp-content/uploads/2019/06/PTC-06-2018-esterase-c1.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

6. 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 e do Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas, medicamentos genéricos ou similares, que possam representar substitutos farmacológicos aos medicamentos pleiteados **Ácido Tranexâmico 250mg e Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI (Berinert®)**.

É o parecer.

Ao 5º Juizado Especial 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

MARCELA MACHADO DURAQ

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02