



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS - FEDERAL N° 1325/2019

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2019.

Processo nº 5100317-82.2019.4.02.5101,
ajuizado por

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 **Danazol 200mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Formulário Médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (Evento1_ANEXO2_págs. 5-9), preenchido em 01 de outubro de 2019 pela médica proveniente do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, a Autora apresenta **angioedema adquirido e mieloma de característica indeterminada**. Foram prescritos ácido tranexâmico, **Danazol 200mg 01 comprimido de 12/12h**, Icatibanto para as crises e inibidor de C1 esterase. Foi relatado que Danazol e ácido tranexâmico foram descontinuados; Icatibanto e inibidor de C1 esterase não estão disponíveis no SUS. A eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ruim; **Danazol** e ácido tranexâmico não são totalmente eficazes, devendo a Autora ter acesso ao inibidor de C1 esterase e icatibanto. Caso não seja submetido ao tratamento indicado pode apresentar crise com edema de laringe e evolução para insuficiência respiratória. A situação configura urgência.

2. Conforme observado em documentos médicos em impresso do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Evento1_ANEXO2_págs. 26 e 45-47), emitidos em 25 de junho e 24 de outubro de 2019, pela médica supramencionada, a Autora encontra-se em tratamento de **angioedema adquirido por mieloma de característica indeterminada** de acordo com a última classificação, recentemente publicada. **Em uso atualmente de Danazol 100mg 2 comprimidos de 12/12h e ácido tranexâmico 500mg 8/8h irregularmente por dificuldades financeiras na compra de medicamentos**. Porém, mantém recidivas frequentes do quadro de angioedema, com necessidade de atendimentos na emergência para infusão de ácido tranexâmico venoso, fornecido pela farmácia do hospital. Nos seis meses anteriores (conforme laudo de 24/10/2019) apresentou agudização importante do quadro uma vez ao mês, com necessidade de internação, incluindo plasma fresco. O tratamento da doença ainda não está estabelecido e tem sido feito baseado no tratamento do angioedema hereditário, doença de imunodeficiência primária por deficiência do inibidor de C1 esterase, mais estudada e conhecida. Outros medicamentos disponíveis são o **Danazol** para uso intercrise ou inibidor do receptor de bradicinina (icatibanto) para as crises, medicamento de uso subcutâneo, de custo elevado, não acessível para a Autora, que se encontra com processo na Secretaria de Saúde para obtenção dos medicamentos. As crises de angioedema iniciam rapidamente, podendo agravar-se para insuficiência respiratória e risco de morte, demorando em torno de 3-5 dias para controle total dos sintomas, quando necessita ausentar-se de suas atividades como autônoma. Portanto, foi solicitada liberação do medicamento **Danazol**, com



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

urgência, para melhor controle do quadro da Autora, devendo essa permanecer com uso de **Danazol 100mg** 2 comprimidos de 12/12h e ácido tranexâmico 500mg de 8/8h para uso diário, prevenção a longo prazo, além de icatibanto para controle das crises agudas. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D84.1 – Defeitos no sistema complemento**. Desta forma, foi prescrito:

- **Danazol 100mg**

Tomar duas cápsulas de 12/12h, uso contínuo.

3. Acostado ao Processo encontra-se Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (Evento1_ANEXO2_pág. 27), emitido em 25 de junho de 2019 pela médica supramencionada, no qual foi relatado que a Autora apresenta **angioedema com defeito do sistema complemento**, com angioedema de extremidades e vias aéreas superiores recorrentes, não responsivo a anti-histamínico. Já utilizou ácido tranexâmico e **danazol**. Foi prescrito **Danazol 100mg**, 120 cápsulas ao mês.

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 pela 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, alterada pela 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.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 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 hematológica 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 corticoides¹.

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

4. O **angioedema adquirido** é um distúrbio raro, que se desenvolve quando certos tipos de câncer ou doenças autoimunes causam uma deficiência no inibidor de C1. Os sintomas geralmente começam mais tarde durante a vida, depois de a pessoa ter desenvolvido um distúrbio que causa esta deficiência³.

DO PLEITO

1. **Danazol** é um derivado esteroide sintético da etisterona destinado ao:
- Tratamento da endometriose, como terapia isolada ou em associação a medidas cirúrgicas;

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 dez. 2019.

² 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: 02 jan. 2019.

³ MANUAL MSD. Angioedema hereditário e adquirido. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/rea%C3%A7%C3%B5es-al%C3%A9rgicas-e-outras-doen%C3%A7as-relacionadas-%C3%A0-hipersensibilidade/angioedema-heredit%C3%A1rio-e-adquirido>>. Acesso em: 30 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

- Tratamento da mastalgia cíclica grave (displasia mamária benigna, doença fibrocística da mama), com ou sem nódulos, resistente a analgésicos simples;
- Tratamento da mastite cística crônica (cistos benignos múltiplos ou recorrentes), permitindo redução da necessidade da aspiração cirúrgica;
- Como medida prévia à ablação endometrial histeroscópica a fim de reduzir o endométrio e facilitar a cirurgia⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cabe destacar que foi verificado em nosso banco de dados o **PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0789/2019**, emitido em 16 de agosto de 2019, referente ao **Processo nº 5053228-63.2019.4.02.5101**, ajuizado pela Autora **Joseane Rocha de Oliveira**, proveniente da **28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro**, no qual foi descrita a situação clínica apresentada pela Autora - **angioedema adquirido, com diminuição do inibidor C1 esterase, diminuição da função por mieloma múltiplo, e pleiteado o medicamento Inibidor de C1 Esterase Derivado de Plasma Humano 500UI (Berinert[®])**.

2. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Danazol**, objeto do presente Processo, possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para as concentrações de **100mg** e **200mg** e encontra-se elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME.

3. Informa-se que o medicamento pleiteado **Danazol possui indicação clínica, que não consta em bula⁴** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – **angioedema adquirido**, conforme descrito em documentos médicos (Evento1_ANEXO2_págs. 5-9, 26, 27 e 45-47). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off-label*”.

4. 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 lugar⁵.

⁴ Bula do medicamento Danazol (Ladogal[®]) por Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190431201918/?substancia=3461>>. Acesso em: 30 dez. 2019.

⁵ 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%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlabel%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true>. Acesso em: 30 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

5. 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. Andrógenos atenuados como o danazol e antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico têm se mostrado efetivos na profilaxia de longo prazo em pacientes com angioedema por deficiência adquirida do C1-INH. No entanto, diferente dos pacientes com a forma hereditária, esses frequentemente respondem melhor aos antifibrinolíticos que aos andrógenos, por isso, especialistas os recomendam como droga de escolha para profilaxia de crises⁶. Diante do exposto, informa-se que o medicamento pleiteado Danazol configura uma opção terapêutica para o quadro clínico da Autora

6. Acrescenta-se ainda 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), que prevê a utilização do medicamento pleiteado **Danazol**, 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 Saúde⁷, 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. Apesar do exposto, em consulta ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS em 03 de janeiro de 2019, foi verificado que a Autora solicitou cadastro para retirada do medicamento **Danazol 100mg**, que foi deferido. Consta o seguintes status da LME: Aguardando autorização.

8. Contudo, conforme contato realizado recentemente com a Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, o fornecimento do medicamento **Danazol** pelo CEAF foi descontinuado.

9. Em caráter informativo destaca-se que, conforme consulta realizada em 03 de janeiro de 2020 ao sítio eletrônico da ANVISA, em 22 de março de 2019 o fabricante do medicamento **Danazol** (Ladogal[®]), único com este princípio ativo que possui registro ativo

⁶ 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>. Acesso em: 30 dez. 2019.

⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 30 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

na ANVISA atualmente, solicitou descontinuação temporária de fabricação do medicamento, não tendo sido informada até o momento data de reativação da fabricação⁸.

10. Em atenção ao questionamento do Despacho Judicial, cumpre destacar 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 e nº 6, 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 GM nº 702, de 21 de março de 2018 e pela Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018.

11. Os instrumentos em vigência, Portarias de Consolidação (PRC) nº 2 e nº 6, de 28 de setembro de 2017, não definem quais medicamentos fazem parte da Atenção Básica dos municípios. A PRC nº 2, 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.

12. Dessa forma, atendendo aos critérios definidos na mesma Portaria, cada Estado e seus municípios definem a composição de suas listas.

13. Tendo em vista o exposto, ressalta-se que atualmente o Danazol não integra mais nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) fornecidos no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

14. Salienta-se que o medicamento pleiteado **Danazol** até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁹ para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **angioedema adquirido**.

15. 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 com o mesmo mecanismo de ação do medicamento **Danazol**.

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

MARCELA MACHADO
DURÃO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517

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

⁸ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Notificações de descontinuação e reativação de fabricação e importação de medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-de-medicamentos>>. Acesso em: 30 dez. 2019.

⁹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 30 dez. 2019.