



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0923/2021

Rio de Janeiro, 17 de setembro de 2021.

Processo nº 0219520.37.2017.4.02.5120,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Nova Iguaçu, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg, Azatioprina 50mg, Hidrocloroquina 400mg, Prednisona e Acetato de Icatibanto 10mg/mL** (Firazyr[®]).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foram considerados os documentos médicos datados mais recentes anexados ao processo.

2. Apensando aos autos Evento 7_OUT5, págs. 1 a 7, encontra-se o PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1168/2017, emitido em 11 de dezembro de 2017, no qual foram esclarecidos os aspectos relativos às legislações vigentes a época, ao quadro clínico da Autora (**lúpus eritematoso sistêmico e angioedema adquirido**), e a indicação e disponibilização dos medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg, Acetato de Icatibanto** (Firazyr[®]), **corticosteroides, Sulfato de Hidrocloroquina, Azatioprina 100mg e Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** (Berinert[®]), e quanto a disponibilização do medicamento Prednisona (medicamento da classe dos corticosteroides).

3. Após a emissão do parecer supramencionado, foram acostados ao processo documentos médicos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Evento 407_OUT7, pág. 5 e 9), emitidos em 01 de julho de 2021, pela médica , a Autora, 24 anos, encontra-se em tratamento regular de **angioedema adquirido** com diagnóstico de **lúpus eritematoso subagudo**, nas especialidades imunologia e reumatologia do referido hospital de desde 2017. Faz uso regular de **Ácido Tranexâmico 250mg** – 2 comprimidos de 8/8 horas (uso contínuo), **Azatioprina 50mg** – 2 comprimidos 2 vezes ao dia, **Hidrocloroquina 400mg/dia, Prednisona 5mg/dia**. Foi relatado que esses medicamentos não asseguram a estabilização completa do quadro, com indicação de utilizar 1 ampola do medicamento **Acetato de Icatibanto 10mg/mL** (Firazyr[®]) – aplicar 3ml (1 seringa) via subcutânea, em caso de crise de angioedema. Se necessário repetir o medicamento até 3 vezes a cada 30 minutos; podendo repetir a dose, até 2 ampolas em caso de crise aguda de angioedema, especialmente quando apresenta início na face ou piora da dor abdominal, podendo evoluir rapidamente para insuficiência respiratória caso o medicamento não seja realizado. Necessitou fazer a uso da terceira dose de Icatibanto para crise de angioedema em junho de 2021. Vem apresentando crises praticamente semanais nos últimos 2 meses. Culminando com a necessidade de internação recente devido a sintomas de dificuldade respiratória e edema de laringe. Recebe alta na referida data, após 3 dias de internação, ainda com edema leve de face.

4. Em documento do hospital supracitado (Evento 410_RECEIT4, pág. 2), emitido em 24 de agosto de 2021, pela médica , a Autora está em tratamento para **lúpus eritematoso sistêmico (LES)**. Critérios para o diagnóstico do LES: rash malar, leucopenia com linfopenia, fotossensibilidade, FAN positivo (1: 320 padrão nuclear



pontilhado fino), Anti RO positivo, com consumo de complemento e biópsia de pele de 16/03/2017 com quadro sugestivo de lúpus. Apresenta **angioedema adquirido** com episódios de angioedema de face e vias aéreas superiores associado a atividade da doença. Medicamentos em uso: **Azatioprina 200mg/dia**, **Hidrocloroquina 400mg/dia**, **Prednisona 5mg/dia**. E prescrito pelo serviço de imunologia **Ácido Tranexâmico 500mg** de 8/8 horas.

5. Atualmente mantém leucopenia e consumo de complemento na avaliação laboratorial e recorrência de episódios de angioedema com risco de insuficiência respiratória aguda, mesmo em tratamento otimizado do imunossupressor (Azatioprina). Necessita otimizar tratamento para LES para controle do quadro. Devido a potencial gravidade refratariedade do quadro foi solicitada liberação de terapia com Rituximabe 500mg – 2 frascos (1g) em dose única e 15 dias após, para controle da doença de base e conseqüente redução dos episódios de angioedema adquirido. Foi informada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas.**

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 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente 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 execução e financiamento 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 Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
7. A Portaria Gabinete nº137/2017 de 03 de junho de 2017, da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de Nova Iguaçu dispõe a instituição da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, REMUME - Nova Iguaçu.



DO QUADRO CLÍNICO

Em complemento ao abordado em PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1168/2027, emitido em 11 de dezembro de 2017 (Evento 7_OUT5, págs. 1 a 7).

1. O **angioedema adquirido (AEA)** ou a deficiência adquirida do inibidor de C1 é uma forma muito rara de angioedema, com prevalência estimada entre 1:100.000 a 1:500.000. Frequentemente está associado a doenças linfoproliferativas como linfoma, gamopatia monoclonal ou a doenças autoimunes, notadamente o lúpus eritematoso sistêmico. Esta forma não está associada a mutações no gene *SERPING1*, mas sim ao catabolismo aumentado do inibidor de C1. Esses pacientes costumam apresentar altos títulos de anticorpos anti-inibidor de C1, e a ligação a esses anticorpos pode desestabilizar o complexo enzima-substrato ou tornar o inibidor susceptível a clivagem proteolítica¹.

DO PLEITO

1. O **Ácido Tranexâmico** preserva o coágulo, formando o mecanismo hemostático mais eficiente, reduzindo a intensidade e os riscos de sangramento. Está 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 hereditário².

2. A **Azatioprina** é um derivado imidazólico da mercaptopurina. É usada como antimetabólito imunossupressor isolado ou, com mais frequência, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteroides), em procedimentos que influenciam a resposta imunológica. Dentre suas indicações consta o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico³.

3. O **Sulfato de Hidroxicloroquina** é uma 4-aminoquinolina antimalárica com ação esquizotóxica e algum efeito gametocida, sendo também considerado um antirreumático de ação lenta. Dentre suas indicações consta o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico⁴.

4. A **Prednisona** é um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides. Proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides. Dentre suas indicações consta durante exacerbação ou como tratamento de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico⁵.

5. O **Acetato de Icatibanto** (Firazyr[®]) é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2). Está indicado para o tratamento sintomático de crises agudas

¹Ferraro 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: 16 set. 2021.

²Bula do medicamento Ácido Tranexâmico por EMS S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=%C3%A1cido%20tranex%C3%A2mico>>. Acesso em: 16 set. 2021.

³Bula do medicamento Azatioprina por Fundação para o Remédio Popular - FURP. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FURP-AZATIOPRINA>> Acesso em: 16 set. 2021.

⁴Bula do medicamento Sulfato de Hidroxicloroquina por Eurofarma Laboratórios S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=sulfato%20de%20hidroxicloroquina>> Acesso em: 16 set. 2021.

⁵Bula do medicamento Prednisona por EMS S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PREDNISONA>>. Acesso em: 16 set. 2021.



de angioedema hereditário em adultos, adolescentes e crianças acima de 2 anos de idade com deficiência do inibidor da C1-esterase⁶.

III – CONCLUSÃO

1. Anexado aos Autos (Evento 7_OUT5, págs. 1 a 7), encontra-se PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1168/2027, emitido em 11 de dezembro de 2017. Destaca-se que no item 2 da Conclusão do referido parecer, foi destacado por este Núcleo que, **Corticosteroides** corresponde a uma classe de medicamentos, nos documentos acostados ao processo não foi esclarecido qual o medicamento indicado ao tratamento da Autora. Portanto para uma inferência segura em relação à indicação era essencial que o médico assistente esclarecesse qual o medicamento indicado a Autora.

2. Em resumo, a Autora está em tratamento regular de **angioedema adquirido** com diagnóstico de **lúpus eritematoso subagudo** desde 2017. Faz uso regular de **Ácido Tranexâmico 250mg** – 2 comprimidos de 8/8 horas (uso contínuo), **Azatioprina 50mg** – 2 comprimidos 2 vezes ao dia, **Hidrocloroquina 400mg/dia**, **Prednisona 5mg/dia** e com indicação de utilizar 1 ampola de **Acetato de Icatibanto 10mg/mL** (Firazyr[®]) – aplicar 3ml (1 seringa) via subcutânea, em caso de crise de angioedema (Evento 407_OUT7, pág. 5 e 9) e (Evento 410_RECEIT4, pág. 2).

3. Informa-se que o medicamento corticosteroide **Prednisona**, bem como a **Azatioprina 50mg** e a **Hidrocloroquina 400mg** estão indicados em bula para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **lúpus eritematoso sistêmico**.

4. Quanto aos medicamentos **Ácido Tranexâmico 250mg** e **Acetato de Icatibanto 10mg/mL** (Firazyr[®]) informa-se que não estão indicados em bula para o manejo do quadro clínico apresentado pela Autora – **angioedema adquirido**. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

5. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. 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. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁷.

6. Considerando que o uso *off-label* é uma prática clínica em muitos casos correta, este Núcleo buscou por evidências científicas para avaliar a indicação do **Ácido Tranexâmico** e do **Acetato de Icatibanto** para o tratamento do **angioedema adquirido**.

7. É importante esclarecer que o angioedema ocorre em intervalos imprevisíveis, dura de dois a cinco dias e se apresenta com edema da pele (face, membros, órgãos genitais), dor abdominal intensa com edema da mucosa gastrointestinal, edema fatal do trato respiratório superior

⁶Bula do medicamento Acetato de Icatibanto (Firazyr[®]) por Takeda Pharma Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FIRAZYR>> Acesso em: 16 set. 2021

⁷PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 17 set. 2021.



e edema do mucosa oral e da língua. A abordagem terapêutica pode ser classificada **como tratamento de crises** (tratamento sob demanda) e **tratamento profilático** (curto e longo prazo)^{8,9}.

8. O tratamento das crises pode ser realizado com o antagonista do receptor de bradicinina Icatibanto. A profilaxia do angioedema adquirido com boa resposta, é realizada com agentes antifibrinolíticos (Classe terapêutica do Ácido Tranexâmico). Acrescenta-se que o tratamento da condição que ocasionou o angioedema pode resultar em melhora do quadro clínico^{8,9}.

9. Considerando as evidências científicas e recomendações encontradas, **informa-se que o uso dos medicamentos Ácido Tranexâmico e do Acetato de Icatibanto, para o tratamento do angioedema adquirido, é utilizado na prática clínica com bons resultados.**

10. Informa-se que este Núcleo não identificou PCDT¹⁰ publicado, em elaboração¹¹ ou em atualização para Angioedema Adquirido e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias. Conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), atualmente, encontra-se em Fase de avaliação da Conitec, com avaliação do texto, consulta pública e publicação o PCDT para tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, em atualização ao PCDT em vigor⁸.

11. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ, e ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) verificou-se que a Autora **não está cadastrada** no CEAF para a retirada de medicamentos **Azatioprina 50mg e a Hidrocloroquina 400mg.**

12. **Para o acesso aos medicamentos Azatioprina 50mg e a Hidrocloroquina 400mg**, a Autora poderá solicitar seu cadastro no CEAF, comparecendo à **RioFarmes Nova Iguaçu**: Av. Governador Roberto Silveira, 210 – Centro – Nova Iguaçu – RJ, munida da seguinte documentação: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS, Cópia do comprovante de residência, Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido a menos de 90 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida a menos de 90 dias. Observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação que deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido a menos de 90 dias e exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.

13. **Para o acesso a Prednisona**, a Autora poderá comparecer a Unidade Básica de Saúde próxima de sua residência com os documentos médicos referentes ao medicamento.

14. No que concerne ao valor dos medicamentos pleiteados, no Brasil considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso

⁸ Cicardi, M., Zanichelli, A. Acquired angioedema. *All Asth Clin Immunol* 6, 14 (2010). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-14>. Acessado em 17 set. 2021.

⁹ ang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, Maurer M, Weber R, Zuraw B. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):395-402. doi: 10.1016/j.anaai.2012.10.008. PMID: 23176876. Acessado em 17 set. 2021.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 16 set. 2021.

¹¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 16 set. 2021.



obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) ¹².

15. De acordo com publicação da CMED¹³, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplan medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

16. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, a **Ácido Tranexâmico 250mg** com 12 comprimidos possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 35,26 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 27,35, para o ICMS 20%; **Azatioprina 50mg** com 50 comprimidos possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 94,75 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 75,80, para o ICMS 20%; **Sulfato de Hidrocloroquina 400mg** com 30 comprimidos possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 57,94 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 46,35, para o ICMS 20%; **Prednisona com 20 comprimidos** possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 9,70 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 7,76, para o ICMS 20%; **Acetato de Icatibanto 10mg/mL (Firazyr®) CT 1 SER X 3ML + AGULHA** possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 7706,74 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 5977,04, para o ICMS 20%¹⁴.

É o parecer.

A 1ª Vara Federal de Nova Iguaçu, 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
ID. 4459192-6

VANESSA DA SILVA GOMES

Farmacêutica
CRF- RJ 11538
Mat.4.918.044-1

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

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

¹²BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 16 set. 2021.

¹³BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 16 set. 2021.

¹⁴BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_09_v1.pdf>. Acesso em: 16 set. 2021.