



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 0262/2023

Rio de Janeiro, 15 de fevereiro de 2023.

Processo nº 0807867-03.2023.8.19.0001,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **1º Juizado Especial de Fazenda Pública** da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o laudo e receituário médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Num. 43493457 - Págs. 1 a 3), emitidos em 28 de dezembro de 2022, pela médica a Autora, 37 anos, tem diagnóstico de **angioedema hereditário (AEH) com C1-INH normal, devido à mutação do Fator XII**. Atualmente, a Suplicante está grávida (8 semanas de gestação). A gravidez é um conhecido fator desencadeante de crises de AEH e a evolução da doença é variável durante a gestação. A Requerente tem histórico de várias idas à emergência e internação em CTI devido à crise grave com edema de laringe. Pela gravidade das crises, a Suplicante estava em uso de profilaxia de longo prazo com andrógeno atenuado (Oxandrolona), o qual foi suspenso devido à gravidez, uma vez que, está contraindicado durante a gestação. Por outro lado, o uso de antifibrinolítico (Ácido Tranexâmico) como profilaxia de longo prazo está contraindicado para a Autora, pois esta apresenta deficiência de Proteína C relacionada à trombofilia, o que aumentaria o risco de trombose (risco esse também maior na gestação). Sendo assim, para uso profilático de longo ou curto prazo e para tratamento das crises de AEH, a Autora, gestante de oito semanas, deverá utilizar o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®), no total de 12 frascos. A Demandante deverá dispor também deste medicamento para tratamento de possível crise de AEH (3 frascos para cada crise) durante a gestação, durante o parto e/ou no pós-parto e durante a lactação. Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **D84.1 – Defeitos no sistema complemento**.

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 Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

5. 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).

6. 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.

7. 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.

8. A Resolução SMS 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.

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 frequente. O **angioedema hereditário (AEH)** é uma imunodeficiência primária do sistema complemento com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável¹.

2. O **AEH** é uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante, heterogeneidade de locus e expressividade variável. A classificação mais atualizada do AEH agrupa os pacientes naqueles com deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH), codificado pelo gene SERPING1, e naqueles sem deficiência de C1-INH (antigo tipo 3). 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 associadas. O AEH sem deficiência do C1-INH pode ser idiopático ou causado pela presença de mutação em heterozigose no gene que codifica o fator de coagulação XII. Essa forma de AEH ocorre principalmente no sexo feminino, devido aos níveis elevados de estrogênio. A forma mais comum de AEH é aquela associada à deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH). Ocorre em 80%-85% dos casos, e os

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: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_angioedema-deficiencia-c1esterase_2016.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2023.



níveis plasmáticos do C1-INH usualmente estão reduzidos em 5%-30% do normal. No tipo 2, que corresponde a 15%-20% dos casos, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal. A classificação em tipo 1 e 2, portanto, depende da presença de defeitos quantitativos do C1-INH (tipo 1) ou de defeitos funcionais do C1-INH (tipo 2)¹.

3. Pacientes com **AEH com C1-INH normal são denominados tipo III**. Subsequentemente, mutações no gene codificador do fator de coagulação XII (FXII) foram descritas em parte das famílias de pacientes com AEH com C1-INH normal e este tipo de AEH foi também designado como AEH-FXII. O FXII tem um papel central nas fases iniciais de ativação do sistema de contato, aumentando a síntese de bradicinina².

DO PLEITO

1. O **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano** bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1. O efeito terapêutico deste inibidor no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase. O **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert[®]) é indicado para tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH)³.

III – CONCLUSÃO

1. Destaca-se que a classificação mais atualizada para o AEH agrupa os pacientes **com deficiência do inibidor da C1-esterase (C1-INH)**, codificado pelo gene SERPING1, e pacientes **sem deficiência de C1-INH (antigo tipo 3)**. A forma mais comum de AEH é aquela associada à deficiência do C1-INH. Ocorre em 80%-85% dos casos, e os níveis plasmáticos do C1-INH usualmente estão reduzidos em 5%-30% do normal. No tipo 2, que corresponde a 15%-20% dos casos, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal. A classificação em tipo 1 e 2, portanto, depende da presença de defeitos quantitativos do C1-INH (tipo 1) ou de defeitos funcionais do C1-INH (tipo 2). Os pacientes com AEH não associado à deficiência de C1-INH, assim como crianças até 12 anos de idade, deverão ser considerados casos especiais e encaminhados para acompanhamento em serviços de referência¹.

2. Ressalta-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert[®]), segundo a sua bula³ registrada na ANVISA está indicado para o tratamento de episódios agudos de AEH tipo 1 e 2. De acordo com documento médico (Num. 43493457 - Págs. 1 a 3), a Autora é portadora de **angioedema hereditário com C1-INH normal, devido à mutação do Fator XII, que corresponde ao antigo tipo 3**. Assim, elucida-se que o medicamento pleiteado não possui indicação prevista em bula³ aprovada pela ANVISA para o manejo da condição clínica apresentada pela Autora. Nesta situação, configura uso *off-label*.

3. 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,

² GIAVINA-BIANCHI, P. et al. Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico do angioedema hereditário. 2017. Arquivos de asma, alergia e imunologia - ASBAI. Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=758>. Acesso em: 15 fev. 2023.

³ Bula do medicamento Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano (Berinert[®]) por CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351457294201085/?nomeProduto=Berinert%C2%AE>>. Acesso em: 15 fev. 2023.



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 aprovado⁴.

4. Considerando que o uso *off-label* pode, em alguns casos, ser efetivo, foram realizadas buscas na literatura científica sobre o tema.

5. O angioedema hereditário é uma doença rara, caracterizada por crises de edema que acometem o tecido subcutâneo e mucosas de vários órgãos, manifestando-se principalmente por crises de angioedema e dor abdominal. Esse tipo de angioedema não responde ao tratamento usual com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides. O tratamento do angioedema hereditário mudou drasticamente nos últimos anos, com o desenvolvimento de novos e eficientes fármacos para as crises: inibidor de C1 derivado de plasma, inibidor de C1 recombinante humano, antagonista do receptor B2 da bradicinina (icatibanto) e o inibidor da caliceína (ecalantide)^{5,6,7}. Assim, em conformidade com os estudos encontrados, não há diferença para o tratamento dos subtipos de angioedema hereditário, o qual é classificado em: tipo 1, 2 e 3 (caso da parte autora). O tratamento irá variar de acordo com o estado do paciente, podendo ser profilático de curto ou longo prazo e tratamento de crises agudas.

6. No que tange à disponibilização pelo SUS do medicamento pleiteado, insta mencionar que **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 2000UI** (Berinert[®]) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro

7. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 2000UI** (Berinert[®]) **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). No entanto, até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁸ para o manejo da **(CID-10): D84.1 - Defeitos no sistema complemento**, quadro clínico apresentado pelo Autor.

8. No que se refere à existência de substitutos terapêuticos ofertados pelo SUS, cabe esclarecer que há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do **Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)**, disposto na Portaria Conjunta nº 880, de 12 de julho de 2016¹. Porém, a forma da patologia apresentada pela Requerente - **angioedema hereditário com C1-INH normal, devido à mutação do Fator XII, que corresponde ao antigo tipo 3 não está dentre os critérios de inclusão** do PCDT. Assim, os medicamentos preconizados no PCDT da esclerose e ofertados pelo SUS **não se aplicam** ao caso da Autora, **não havendo alternativa terapêutica ofertada pelo SUS**.

⁴PAULA, 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: 15 fev. 2023.

⁵ RODRIGUES, C; ADREGO, T; VIEIRA, H. Abordagem Perioperatória de Doentes com Angioedema Hereditário. REVISTA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANESTESIOLOGIA VOL. 27 - Nº 1 – 2018. Disponível em: <<https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/download/14816/11106/46229>>. Acesso em: 15 fev. 2023

⁶ SERPA, Faradiba Sarquis; MANSOUR, Eli; AUN, Marcelo Vívolo; GIAVINA-BIANCHI, Pedro; CHONG NETO, Herberto José; ARRUDA, Luisa Karla; CAMPOS, Regis Albuquerque; MOTTA, Antônio Abílio; TOLEDO, Eliana; GRUMACH, Anete Sevciovic; VALLE, Solange Oliveira Rodrigues. Angioedema hereditário: como abordar na emergência? Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 19, eRW5498, abr. 2021. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5498.

⁷ TITERICZ, T. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Florianópolis. 2021. Abordagem das características clínicas e laboratoriais de pacientes com angioedema hereditário atendidos em um centro de referência no sul do Brasil. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/226944>>. Acesso em: 15 fev. 2023.

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas>>. Acesso em: 15 fev. 2023.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

9. Cabe informar ainda que 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 ao medicamento pleiteado **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®).

10. Destaca-se que o medicamento **Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano 500UI** (Berinert®) possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

11. Por fim, quanto à solicitação da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (Num. 43492288 - Pág. 8, item “VI - DO PEDIDO”, subitens “ii” e “v”) referente ao provimento de “...bem como outros medicamentos e produtos complementares e acessórios que, no curso da demanda, se façam necessários ao tratamento da moléstia do Autor”, vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem emissão 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 1º Juizado Especial de Fazenda Pública da Comarca da Capital do Estado do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

ALINE ROCHA S. SILVA

Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1

VANESSA DA SILVA GOMES

Farmacêutica
CRF- RJ 11538
Mat.4.918.044-1