



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

### **NOTA TÉCNICA**

#### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Haroldo Pimenta

**PROCESSO Nº.:** 01118473520188130035

**SECRETARIA:** Unidade Jurisdicional do Juizado Especial de Araguari

**COMARCA:** Araguari

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** P. S. P.

**IDADE:** 31 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Acido tranexânico

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** D 84.1

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** para tratar angioedema hereditário tipo I

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 50.045

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2019.000770

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:** 1) O medicamento ÁCIDO TRANEXÂNICO é pertinente e adequado no tratamento de ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO TIPO I? 2) Há outro fármaco que possa ser adquirido via SUS para o tratamento da referida doença?

#### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 13/08/2018 trata-se de PSP, 31 anos com história de angioedema hereditário tipo I. Em acompanhamento especializado, desde fevereiro de 2012, estando em uso de ácido tranexânico, fibrinolítico eficaz no controle do angioedema. Já tem o uso liberado de icotibanto, para uso nas crises agudas e profilaxia de procedimentos de risco. Necessita do uso de ácido tranexânico em doses altas e uso contínuo para evitar crises graves que podem comprometer a



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**qualidade de vida e levar a a morte.**

**O angioedema é um edema localizado, não inflamatório, assimétrico, desfigurante e autolimitado da derme profunda, tecidos subcutâneos ou submucosa, decorrente da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Em geral afeta a mucosa e pele mais fina, preferencialmente da junção mucocutânea incluindo pálpebras e lábios, de modo pronunciado, repentino, não uniforme, acompanhado ou não de eritema. Apresenta-se como angioedema hereditário (AEH) e angioedema adquirido (AEA).**

**O AEH é uma imunodeficiência primária do sistema complemento com uma herança autossômica dominante de heterogeneidade de locus e expressividade variável. Caracterizada por crises de edema com o envolvimento de múltiplos órgãos. A classificação mais atualizada do AEH agrupa os pacientes naqueles com deficiência quantitativa do inibidor da C1-sterase (C1-INH), codificado pelo gene *SERPING*, padrão mais comum e naqueles sem deficiência quantitativa de C1-INH mas com disfunção do mesmo. 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 manifesta-se pelo surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso, associado a sensação de queimação local, em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades. Ao afetar os sistemas respiratório e gastrointestinal, pode desencadear edema de glote ou cólicas abdominais, de forma recorrente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Além disso, as cólicas abdominais, quando presentes, podem ser interpretadas como abdome agudo, resultando em laparotomia exploradora desnecessariamente. Alguns casos podem apresentar**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

pródornos como irritabilidade, fraqueza, náuseas, sensação de gripe e eritema serpiginoso. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, infecções, cirurgias, tratamentos dentários, consumo de álcool, exercícios, mudanças bruscas de temperatura, menstruação ou gravidez. A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária, e em pacientes com história familiar.

**Sua fisiopatologia é relacionada a defeito quantitativo ou qualitativo do C1-INH, enzima da superfamília SERPINA, que atua como serinoprotease, a qual inibe o sistema complemento e participa na regulação dos sistemas de contato, coagulação e de fibrinólise. Tal defeito determina aumento na produção de bradicinina, que interfere nas junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular e induzindo ao angioedema.**

**A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema, dor abdominal e edema de laringe (critérios clínicos primários), sem quadros de urticária e em pacientes com história familiar AEH (critérios clínicos secundários). Assim anamnese minuciosa, buscando pelos critérios clínicos primários e considerando a história familiar e exame físico detalhado são importantes. A investigação laboratorial (critérios bioquímicos) inclui a determinação dos níveis séricos de C4 (diminuição da fração), a avaliação quantitativa e/ou funcional de C1-INH (ausência, redução ou defeito funcional e análise genética de SERPING (gen codificador de C1-INH). A AEH é confirmada na presença de um critério clínico primário e um critério bioquímico.**

**No tratamento do AEH a educação e orientações são ações iniciais mais importantes para evitar consequências graves da doença e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

pacientes devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre o AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crise. **A identificação e a eliminação de fatores desencadeantes, como o stress e o trauma, podem reduzir o risco de crises. Esportes de alto impacto e passatempos que tenham risco de trauma são contraindicados, da mesma forma que medicamentos que possam induzir ou prolongar uma crise de AEH, tais como inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de Angiotensina II, medicamentos contendo estrogênio e gliptinas. Pacientes que necessitam de contracepção devem receber apenas progestágenos. Recomenda-se a vacinação contra hepatites A e B, pois, produtos derivados do sangue podem ser utilizados no tratamento do AEH, embora não haja registro de infecção por estes vírus em pacientes que utilizaram os medicamentos atualmente disponíveis. Todos os parentes de primeiro grau de pacientes com AEH devem ser rastreados, e os pacientes devem receber aconselhamento genético.** A experiência de grandes centros tem demonstrado que **25-40% dos casos de AEH podem desenvolver asfixia e morrer se não forem tratados adequadamente.** Assim como **AEH está associado a morbidade e mortalidade significativas, a estratégia deve envolver prevenção cuidadosa e o tratamento das crises.**

**A abordagem terapêutica do AEH é individualizada e dividida em três modalidades: profilaxia em longo prazo, profilaxia em curto prazo e tratamento das crises.** A profilaxia em **longo prazo é reservada para pacientes com sintomas frequentes ou histórico de crises de angioedema envolvendo as vias aéreas superiores, visando reduzir a frequência e a gravidade das crises. Drogas como andrógenos atenuados, agentes fibrinolíticos e concentrado de C1-INH derivado de plasma (pdC1-INH). No tratamento das crises o uso de icatibanto tem sido indicado.**

No Sistema Único de Saúde (**SUS**), as alternativas de terapêutica **para o**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**tratamento das doenças são disponibilizadas pelos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica.** Esses componentes são regulamentados pela Portaria GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios gestores do SUS, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conseqüentemente, a incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e associada a estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada e que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Assim os **medicamentos disponíveis no SUS estão** descritos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (**PCTD**), **incluídos na** Relação Nacional de Medicamentos (**RENAME**) e **representam os medicamentos considerados essenciais** pela Organização Mundial de Saúde (**OMS**) a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, estes os medicamentos devem ser de escolha como alternativa ao se iniciar um tratamento médico podendo ser usados como:

**Alternativa farmacêutica:** medicamentos com mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que oferecem a mesma atividade terapêutica.

**Alternativa terapêutica,** medicamentos que contêm diferentes princípios



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

No SUS o PCTD do AEH associado à deficiência de C1-INH recomenda a profilaxia e o tratamento das crises, sendo os andrógenos atenuados, que apresentam maior eficácia em relação aos fibrinolíticos, os recomendados na profilaxia. Entre os andrógenos atenuados, o mais utilizado é o danazol, dado o maior nível de evidência de benefício. Estudos comparando as ocorrência de crises com danazol e placebo mostraram que essas ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% do danazol ( $p < 0,001$ ). Análise do efeito do danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo;  $p < 0,05$ ). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos. Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, o danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha nessa doença para a prevenção de novas crises. Os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados, sem ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocaproico. Em relação ao ácido tranexânico, um ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, com cinco pacientes; efeito benéfico foi observado em três deles. Assim, o danazol permanece como o medicamento mais bem estudado nessa condição clínica, e por isso recomendado no PCDT como agente profilático das crises de AEH.

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, e não inclui o uso de danazol. Caso haja risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco. O icatibanto, um antagonista seletivo do receptor tipo II da bradicinina é comercializado no Brasil para tratamento de crises em maiores de 18 anos. Sua



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

eficácia no tratamento de crises de AEH foi **avaliada em três ensaios clínicos (FAST 1, 2 e 3), nos quais foi comparado com placebo (FAST-1 e 3) e com ácido tranexânico (FAST-2), com resultados com problemas.** Críticas aos estudos com icatibanto incluem a falta de comparação com tratamento ativo (plasma) e problemas na apresentação dos dados. Em todos os estudos, foi permitido o uso de medicamentos de resgate, incluindo concentrado de C1; entretanto, o impacto de cointervenções nos resultados não foi devidamente avaliado. Desfechos duros como a necessidade de intubação e tempo de hospitalização também não foram avaliados. Além disso, o delineamento aberto prejudicou a avaliação do efeito para sintomas laríngeos. Dessa forma, **o uso do icatibanto não foi recomendado pela CONITEC em junho de 2015, após Consulta Pública e não está indicado neste PCDT.**

**O ácido tranexânico é um fibrinolítico que 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. Não ativa a cascata da coagulação. Sua ação preserva o coágulo, tornando o mecanismo hemostático mais eficiente, reduzindo a intensidade e os riscos de sangramento. **Essa lentificação do processo de fibrinólise favorece a hemostasia em cirurgias, traumatismos, doenças hemorrágicas e nos sangramentos onde a fibrinólise é, comprovadamente, um fator atuante, como nas hemorragias digestivas, descolamento prematuro de placenta, cirurgias de próstata e hemorragias das vias respiratórias (epistaxe, hemoptise).** Sua ação também é comprovada nas hemofilias. A participação da plasmina na ativação do Sistema do Complemento explica a utilização dos antifibrinolíticos no tratamento do AEH. Está aprovado pela ANVISA para destinado ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, odontológicas, neurológicas, urológicas e otorrinolaringológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. É particularmente útil no controle das hemorragias em mucosas, tais como sangramento oral, pós-extração dentária, menstrual e epistaxes em pacientes com hemofilia e DVW, além de ser indicado no preparo de alguns procedimentos cirúrgicos em pacientes com coagulopatias hereditárias. Pode ser utilizado para o tratamento isolado de algumas hemorragias ou como adjuvante no caso de hemorragias mais volumosas, desta forma, reduzindo o consumo de concentrados de fator, cujo custo é muito superior ao do ácido tranexâmico, além de não apresentar os riscos de transmissão de infecções veiculadas pelo sangue. Este medicamento está disponível no SUS por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CEAF), na forma de apresentação de comprimido 250mg e 500mg comprimido para o tratamento de coagulopatias, como: Deficiência hereditária do fator VIII, Deficiência hereditária do fator IX, Doença de von Willebrand, Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação, Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes.**

**Conclusão: caso de paciente de 31 anos com AEH diagnosticado e acompanhado por especialista desde 2012. Tem uso autorizado de ecatibanto nas crises. Já vem em uso contínuo há anos de ácido tranexâmico. Tem solicitação do uso do ácido tranexâmico, em doses altas, por tempo indeterminado, para controle da doença.**

**O AEH é uma imunodeficiência primária do sistema complemento autossômica dominante de heterogeneidade de locus e expressividade variável. Relacionada a deficiência quantitativa do inibidor da C1-sterase (C1-INH), codificado pelo gene *SERPINA5*.**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

**Caracterizada por crises de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso, em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades, assim como de múltiplos órgãos. Em 25-40% dos casos pode cursar com asfixia e morte se não for tratada adequadamente. No seu tratamento a educação e orientações são ações iniciais mais importantes para evitar consequências graves da doença e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. A abordagem terapêutica é individualizada e dividida em três modalidades: profilaxia em longo prazo, em curto prazo e tratamento das crises. O tratamento das crises envolve o icatibanto. A profilaxia das crises o uso de andrógenos atenuados, agentes fibrinolíticos e pdC1-INH.**

**No PCDT do AEH associado à deficiência de C1-INH recomenda na profilaxia das crises, o uso de andrógenos atenuados (danazol), que apresentam maior eficácia em relação aos fibrinolíticos (ácido tranexânico) os quais não são recomendados no PCDT.**

**O ácido tranexânico fibrinolítico com forte atração pelo sítio de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, inibindo por competição tanto a ativação, quanto a ação da plasmina, está disponível no SUS por meio do CEAF para o tratamento de coagulopatias, como: Deficiência hereditária do fator VIII, Deficiência hereditária do fator IX, Doença de von Willebrand, Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação, Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes.**

### **IV – REFERÊNCIAS:**

1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria nº 880, DE 12 DE JULHO DE 2016 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do 11p. Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH). Brasília, 2016. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt\\_angioedema-](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_angioedema-)



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

[decicincia-C1esterase\\_2016.pdf](#).

2. Faculdade de Farmácia UFMG Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES Parecer Técnico Científico PTC 06/2018. Eficácia, efetividade e segurança do inibidor da esterase-C1 humana para angioedema hereditário Disponível em: <http://www.ccates.org.br/wp-content/uploads/2019/06/PTC-06-2018-esterase-c1.pdf>

3. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, Fernandes FF, Ferraro MF, Ferriani MPL, França AT, Fusaro G, Garcia JFB, Komninakis S, Maia LSM, Mansour E, Moreno AS, Motta AA, Pesquero JB, Portilho N, Rosário NA, Serpa FS, Solé D, Toledo E, Valle SOR, Veronez CL, Grumach AS. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. **Arq Asma Alerg Imunol.** 2017;1(1):23-48 Disponível em: <file:///C:/Users/f0206128/Downloads/v1n1a05.pdf>

4. Bula ANVISA Ácido tranexânico. Blau Farmacêutica S/A. 6p. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19707892016&pIdAnexo=3644003](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19707892016&pIdAnexo=3644003).

5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018. Brasília, 2018. 218 p. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>.

### **V – DATA:**

02/10/2019

NATJUS - TJMG