



ANÁLISE DA TUTELA DE URGÊNCIA PARA FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS NÃO RECOMENDADOS PELA CONITEC EM DOENÇAS ULTRARRARAS: RELATO DE CASO DE FORNECIMENTO DO ICATIBANTO PARA TRATAMENTO DE ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO

*ANALYSIS OF EMERGENCY GUARDIANSHIP FOR THE SUPPLY OF MEDICINES NOT
RECOMMENDED BY CONITEC IN ULTRA RARE DISEASES: CASE REPORT OF THE
SUPPLY OF ICATIBANT FOR THE TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA*

Eduardo Alvares de Carvalho¹
Henderson Fürst²
Luís Felipe Nóbrega Coelho³

RESUMO

A judicialização da saúde no Brasil na última década trouxe elevado impacto para o equilíbrio econômico-financeiro do Sistema Único de Saúde (SUS), com potencial para inviabilizar a aplicação de seus princípios e diretrizes, como a universalidade, integralidade, equidade e isonomia. O sistema de justiça interveio com a criação de ferramentas e a implementação de estratégias, são os chamados Comitês Estaduais de Saúde, os Núcleos de Apoio Técnico ao Judiciário (NatJus), a especialização de varas da saúde e os temas jurisprudenciais produzidos pelos Tribunais Superiores. O objetivo dessas ações é qualificar tecnicamente a decisão judicial em saúde, considerando as evidências científicas existentes sobre acurácia, eficácia, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário, garantindo a higidez do formato constitucional desenhado para garantir o Direito à Saúde de forma sustentável. Para tanto, analisar-se-á o relato de caso em que foi determinado judicialmente o fornecimento de icatibanto para tratamento de angioedema hereditário, medicamento não incorporado ao Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) por não recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Palavras-chave: Doenças ultrarraras; Precedentes qualificados; Projeto constitucional de saúde pública; Saúde baseada em evidências; Avaliação de tecnologias em saúde.

¹ Tribunal de Justiça de Roraima/ Juiz de Direito. eduardo.carvalho@tjrr.jus.br

² Graduado em Direito pela UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP. Mestre em Ciências, Bioética pelo Centro Universitário São Camilo. Bioética/Ética Médica pela Georgetown University. Doutor em Filosofia (PhD), Bioética pelo Centro Universitário São Camilo. Doutor em Direito (J.D.) pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Pós-Doutorando em Direito pelo PPGD da Faculdade de Direito de Vitória.

³ Tribunal de Justiça de Roraima. Assessor Jurídico.



ABSTRACT

The judicialization of healthcare in Brazil over the past decade has had a significant impact on the economic and financial balance of the Unified Health System (SUS), with the potential to jeopardize the application of its principles and guidelines, such as universality, comprehensiveness, equity, and equality. The judiciary system has intervened by creating tools such as State Health Committees, NatJus, specialized health courts, and jurisprudential themes by higher courts with the aim of technically qualifying judicial decisions in healthcare. This includes considering Evidence-Based Medicine to ensure that the delivery of healthcare technology demanded by patients through judicial means is accurately assessed for its accuracy, effectiveness, efficiency, cost-effectiveness, and cost-benefit, thereby ensuring the integrity of the constitutional framework designed to sustainably guarantee the Right to Health. o this end, we will analyze a case report in which the supply of icatibant for the treatment of hereditary angioedema was judicially determined, a medication not incorporated into the PCDT due to Conitec's non-recommendation.

KEYWORDS: Ultra-rare diseases; Qualified precedents, Constitutional public health project; Evidence-based healthcare; Assessment of health technologies.

INTRODUÇÃO

Anteriormente à Constituição Federal de 1988, a saúde era garantida apenas para os cidadãos que pudessem pagar pelo serviço na iniciativa privada ou que mantivessem vínculo com a Previdência Social, ou seja, que tivessem vínculo formal de emprego ou já fosse aposentado; os demais brasileiros não possuíam nenhuma garantia de atendimento médico em caso de algum infortúnio. O atendimento dos hospitais públicos estava restrito a 30 milhões de brasileiros. Com o advento da Carta Cidadã, mais de 70 milhões de pessoas passaram a ter direito ao atendimento pelo SUS e hodiernamente 152 milhões de pessoas têm no SUS o seu único acesso aos serviços de saúde (BRASIL, s.d.). O direito à saúde passou a ser universal, integral e suportado pelo estado brasileiro. Ou seja, os cidadãos nacionais ou estrangeiros residentes ou de passagem pelo país adquiriram o direito subjetivo de atendimento nas atenções primária, secundária e terciária, independentemente de qualquer contribuição ou contraprestação (BRASIL, 1988).⁴

⁴ Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (CF/1988).



O processo de saúde universal e integral resgatou uma dívida histórica com a sociedade brasileira desde a época do Império, garantindo a consolidação de um direito social fundamental, lado outro não houve a previsão de fonte de custeio adequada para suportar o ingresso abrupto de cerca de 40 milhões de pessoas. Por conseguinte, advieram desafios na gestão do maior sistema de saúde pública do mundo, como a grande fila de espera para consultas, exames e procedimentos cirúrgicos, ausência de assiduidade na dispensação de medicamentos, número deficitário de leitos e profissionais de saúde, subfinanciamento, dentre outros (BRASIL, 2023a).

Diante do cenário de insuficiência na prestação dos serviços de saúde no sistema de competências tripartite, houve um aumento exponencial de ações judiciais buscando a tutela jurisdicional de simples insumos, até o fornecimento de medicamentos de alto custo e tecnologias de última geração, causando significativo impacto no orçamento público e na regulação do SUS, com potencial de desestruturação da macropolítica de saúde, resultando na tramitação de quinhentos e oitenta e quatro mil oitocentos e sessenta ações de saúde no ano de 2023 (CNJ, s.d.).

A tomada de decisão judicial em saúde sem a adequada racionalidade, desconsiderando os conceitos da medicina baseada em evidências e com a inobservância dos princípios e diretrizes do SUS, agravou a desestruturação do sistema de saúde no Brasil, criando uma série de injustiças, como burla à fila de espera por tratamentos e medicamentos, desordem nos sistemas de regulação, desorganização das estratégias traçadas nas políticas nacionais, estaduais e municipais de saúde, relocação de recursos de forma incompatível com os princípios do SUS, entrega de medicamentos e tecnologias ineficazes, pouco eficazes e até mesmo prejudiciais à saúde com elevado custo financeiro (PAULA; BITTAR, 2017).

Com o objetivo de qualificar tecnicamente a decisão judicial em demandas de saúde, o sistema de justiça nacional criou ferramentas e implementou estratégias como os Comitês Estaduais de Saúde, os NatJus, criação de varas especializadas em saúde, o Fonajus, além do julgamento de precedentes qualificados nos Tribunais Superiores



Por isso, o caso concreto deve ser analisado à luz dos precedentes qualificados julgados pelo Superior Tribunal de Justiça (STJ) e pelo Supremo Tribunal Federal (STF), vazados respectivamente no Tema 106 e no Tema 6. O STJ pacificou entendimento com repercussão geral dos requisitos para a concessão dos medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS. O STJ aprecia o direito individual ao fornecimento, pelo Estado, de medicamento de alto custo, não incluído em Política Nacional de Medicamentos ou em Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional.

OBJETIVO

Apresentar um relato de caso sobre o fornecimento via judicial de um medicamento para doença ultrarrara com recomendação da Conitec desfavorável à incorporação no SUS e discutir o processo de tomada de decisão judicial neste cenário.

MÉTODOS

Este foi um relato de caso conduzido no Tribunal de Justiça de Roraima. Boa Vista, Roraima, Brasil. Este artigo seguiu as recomendações do Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development (CARE) para relatos de caso.

RELATO DE CASO

A paciente ajuizou ação com pedido de obrigação de fazer contra o Estado de Roraima para que seja compelido a adquirir e dispensar o medicamento icatibanto 30 mg para o tratamento de angioedema hereditário, ao argumento de que, apesar de não estar inserido na Relação Nacional de Medicamentos (Rename), a médica assistente constou no laudo que a medicação é imprescindível ao tratamento e o SUS não oferece alternativa terapêutica similar.

Aduz que a Secretaria Estadual de Saúde não oferece o fármaco e que, por ser de alto custo e a sua família não possuir condições financeiras para suportar a aquisição, requer que o Estado seja compelido a fornecer seis ampolas mensais ao custo de R\$ 59.046,66 (cinquenta e nove mil quarenta e seis reais e sessenta e seis centavos). Ao final, requer em sede de antecipação de tutela que o réu adquira o



medicamento e de forma subsidiária o bloqueio de verbas do Fundo Estadual de Saúde para a aquisição na rede privada.

O processo foi remetido ao NatJus e a nota técnica foi em apertada síntese no sentido, a saber:

A autora não acostou aos autos o exame que comprove ser portadora do angioedema hereditário, apesar de alegar que sofre crises desde os 16 anos de idade evoluindo com crises cada vez mais frequentes, não comprovou quando tais crises ocorreram, os fatores desencadeadores, a gravidade e a terapêutica utilizada. Menciona também que não há exames que comprovam a doença coronariana alegada e nem informações se possui outras comorbidades como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica ou se faz uso de outros fármacos, situações que podem interagir com o medicamento pleiteado agravando a condição clínica da paciente.

Em relação ao relatório da Conitec elaborado em julho/2015 e mantido na versão preliminar de agosto/2023, a recomendação para a não incorporação do medicamento ao SUS foi no sentido que os estudos apresentados foram somente com relação aos episódios de dor abdominal e não foram capazes de demonstrar a benefício do medicamento para interromper a crise, evitar a hospitalização ou a morte, somente reduziu em algumas horas o tempo de hospitalização. Devido ao pequeno benefício clínico e elevada razão de custo-efetividade incremental, não foi recomendada a sua incorporação. Ressalvou-se que não foram identificados estudos que comprovassem a efetividade do icatibanto nas crises laríngeas.

Por fim, informa que a paciente faz a profilaxia de longo prazo das crises com Oxandrolona, medicamento não constante do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o manuseio do paciente portador de angioedema hereditário, sem apresentar justificativa e que não há elementos técnicos que indiquem a imprescindibilidade da aquisição do icatibanto.

Com base na nota técnica, o pedido de tutela de urgência foi indeferido. Houve contestação e, posteriormente, a parte autora juntou novo laudo médico circunstanciado justificando que se optou pelo uso da profilaxia de longo prazo com a oxandrolona ao invés do danazol (PCDT), porque aquela já era utilizada no Brasil para o tratamento do angioedema hereditário devido ao desabastecimento e interrupção de distribuição frequentes desse e que os efeitos na terapêutica da



patologia são semelhantes. Informa possuir comorbidades como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e já foi transplantada de córnea. Apesar da redução das crises para uma vez por mês, as quais vêm acompanhadas de sintomas de obstrução parcial das vias superiores com potencial de evoluir para o óbito, portanto é essencial a aquisição do medicamento para estoque. O tratamento similar oferecido pelo SUS, plasma fresco congelado, não possui comprovação científica de eficácia e segurança. Por fim, o tratamento com o icatibanto já está presente nos *guidelines* internacionais e da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia. Houve a reiteração do pedido de tutela antecipada que foi indeferido. Instadas as partes a se manifestarem sobre a produção da prova oral pleitearam o julgamento antecipado da lide. Prolatada sentença de procedência para que o Estado seja obrigado a fornecer o medicamento acetato de icatibanto à parte autora por entender que foram preenchidas todas as condições estabelecidas no julgamento do Tema 106 do STJ, os estudos fast-2 e fast-3 comprovaram a redução no tempo de melhora dos sintomas com significância estatística, o tratamento constante do PCDT, infusão de plasma fresco congelado, pode agravar os sintomas e o medicamento já é considerado de primeira linha por diversas agências internacionais e consta nas Diretrizes Terapêuticas da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.

DISCUSSÃO

O STJ debateu exaustivamente a judicialização da saúde e de forma muito salutar gerou o precedente qualificado julgado com repercussão geral vazado no Tema Repetitivo 106. A questão submetida a julgamento foi a obrigatoriedade do poder público de fornecer medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS, firmando os seguintes requisitos:

A concessão dos medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS exige a presença cumulativa dos seguintes requisitos:

i) Comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado expedido por médico que assiste o paciente, da imprescindibilidade ou da necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS;

ii) incapacidade financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito;



iii) existência de registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), observados os usos autorizados pela agência.

Vejamos que o caso relatado preenche exatamente todos os requisitos exigidos pelo STJ para o deferimento da tutela. A médica assistente juntou laudo médico fundamentado e circunstanciado em que nele a paciente é portadora de angioedema hereditário tipo II, doença genética rara em que há deficiência quantitativa ou funcional da enzima inibidor de C1 estearase, clinicamente se caracterizando por episódios agudos e recorrentes de angioedema sem urticária em tecido subcutâneo e mucosas, principalmente em região de face, língua, mãos, pés, região genital, estômago, intestino, bexiga e laringe. Que os episódios são súbitos, imprevisíveis e potencialmente fatais pela possibilidade de obstrução das vias aéreas superiores, além de possuir etiologia multifatorial.

Informa que o diagnóstico foi confirmado há cerca de dois anos por meio de exames laboratoriais que atestaram a baixa atividade de inibidor de C1 estearase funcional. Iniciando a terapêutica profilática a longo prazo com o uso de oxandrolona 2,5mg de 8/8h com redução da frequência de episódios de três a quatro por mês para um. Explica que, apesar do medicamento não constar no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento do angioedema hereditário, fez essa opção porque, à época, a droga indicada neste (danazol) apresentava desabastecimento e interrupções recorrentes de fabricação e/ou distribuição. Que a oxandrolona já constava do *guideline* brasileiro para o tratamento da patologia e que as drogas se equiparam em mecanismo de ação, eficácia, segurança e efeitos adversos.

Descreve que possui comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* tipo II, ambas em tratamento, baixa acuidade visual e já transplantada da córnea. Justifica a solicitação da medicação de alto custo ao argumento de que, apesar de ter reduzido o número de crises mensais para apenas um episódio, tais crises vêm acompanhadas de sinais de obstrução parcial das vias aéreas superiores, com potencial evolução para asfixia e óbito. Por se tratar de doença não alérgica, em caso de obstrução da via aérea superior, os tratamentos disponíveis pelo SUS como anti-histamínicos, adrenalina e corticoides não possuem eficácia. Informa que o icatibanto possui registro na Anvisa, administração



subcutânea e muito eficaz para o tratamento das crises agudas com alívio rápido dos sintomas, em especial o edema das vias aéreas superiores, podendo ser autoadministrado pelo paciente, otimizando os resultados. No momento não existe alternativa terapêutica ofertada pelo SUS para uso domiciliar. O SUS disponibiliza para o tratamento das crises agudas a infusão de plasma fresco congelado, porém não há estudos clínicos comprovando a eficácia e segurança de seu uso nas crises agudas de angioedema hereditário, isso porque consta nas Diretrizes Brasileira de Angioedema Hereditário que o uso poderá não ser eficaz e agravar o quadro clínico, aumentando as chances de desfechos fatais. Por fim, aduz que a paciente é coronariopata e pode ter de se submeter a um cateterismo cardíaco, bem como a novo procedimento cirúrgico na córnea.

Destarte, de acordo com o relatório médico está presente o primeiro requisito exigido no Tema 106 do STJ. O segundo requisito, a insuficiência financeira da parte para custear a medicação, também restou demonstrado, pois foi deferida a gratuidade de justiça. O medicamento possui registro na Anvisa e seu uso é autorizado para o tratamento do angioedema hereditário, restando também comprovado o terceiro requisito de forma cumulativa.

Passar-se-á a analisar a tutela sob a ótica do Tema 6 do STF, ainda em fase de julgamento em que se discute, à luz dos artigos 2º; 5º; 6º; 196; e 198, §§ 1º e 2º, da Constituição Federal, a obrigatoriedade ou não de o Estado fornecer medicamento de alto custo a portador de doença grave que não possui condições financeiras para comprá-lo.

O voto do Ministro Marco Aurélio (relator) fixava a seguinte tese (tema 6 da repercussão geral): “O reconhecimento do direito individual ao fornecimento, pelo Estado, de medicamento de alto custo, não incluído em Política Nacional de Medicamentos ou em Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, depende da comprovação da imprescindibilidade – adequação e necessidade –, da impossibilidade de substituição do fármaco e da incapacidade financeira do enfermo e dos membros da família solidária, respeitadas as disposições sobre alimentos dos artigos 1.694 a 1.710 do Código Civil”.

Todos os requisitos segundo o relatório médico estão preenchidos. O icatibanto é um medicamento de alto custo e não consta na Rename e PCDT como



opção terapêutica para o angioedema hereditário. Foi relatado que a paciente apresenta em média uma crise mensal, com sintomatologia em via aérea superior, podendo evoluir para a asfixia e óbito caso não faça uso da terapia indicada, além da probabilidade de ter de se submeter a tratamento cirúrgico que consta como um dos fatores desencadeantes da crise, o que comprova, portanto, a sua imprescindibilidade. A impossibilidade da substituição de fármaco disponível no SUS restou demonstrada, pois, segundo o novo relatório preliminar da Conitec elaborado em agosto de 2023, não existem estudos demonstrando a eficácia e segurança do plasma fresco congelado no tratamento das crises agudas, podendo até agravá-las, e com risco de transmissão de doença infectocontagiosas.⁵ Por fim, a parte é beneficiária da justiça gratuita o que comprova a incapacidade financeira para arcar com os custos da medicação.

O voto do Ministro Alexandre de Moraes propõe a seguinte tese:

Na hipótese de pleito judicial de medicamentos não previstos em listas oficiais e/ou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, independentemente de seu alto custo, a tutela judicial será excepcional e exigirá previamente – inclusive da análise da tutela de urgência – o cumprimento dos seguintes requisitos, para determinar o fornecimento ou ressarcimento pela União: (a) comprovação de hipossuficiência financeira do requerente para o custeio; (b) existência de laudo médico comprovando a necessidade do medicamento, elaborado pelo perito de confiança do magistrado e fundamentado na medicina baseada em evidências; (c) certificação, pela Conitec, tanto da inexistência de indeferimento da incorporação do medicamento pleiteado, quanto da inexistência de substituto terapêutico incorporado pelo SUS; (d) atestado emitido pela Conitec, que afirme a eficácia, segurança e efetividade do medicamento para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde do requerente, no prazo máximo de 180 dias. Atendidas essas exigências, não será necessária a análise do binômio custo-efetividade, por não se tratar de incorporação genérica do medicamento (BRASIL, 2007).

⁵ Conforme o atual PCDT de AEH, o tratamento das crises agudas com deficiência de C1-INH é realizado em ambiente hospitalar, com uso de plasma fresco congelado, caso exista o risco de asfixia para o paciente. O plasma fresco congelado não foi testado em ensaios clínicos quanto à sua eficácia e segurança nas crises de AEH, e sua administração oferece não apenas a reposição do C1-INH, mas também os substratos nos quais esse inibidor atua, podendo agravar o quadro, além da possibilidade de ocorrência de reações transfusionais e transmissão de patógenos (BRASIL, 2023b).



O tópico “a” restou demonstrado pela concessão da gratuidade da justiça. No “b”, o laudo foi preenchido por médica do SUS e em papel timbrado de hospital público fundamentando o pedido na medicina baseada em evidências. O tópico “c” está ausente, pois a Conitec fez a análise da medicação e recomendou a sua não incorporação e afirmou que existe substituto terapêutico ofertado pelo SUS, o plasma fresco congelado. O item “d” também está ausente porque o parecer da Conitec opinou pela não incorporação.

Faz-se uma ressalva com relação ao não preenchimento dos tópicos “c” e “d”. O relatório de recomendação do icatibanto para tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário manifestou-se pela não incorporação ao argumento de que, a saber:

A empresa apresentou os estudos aplicados apenas aos episódios de dor abdominal em que a utilização do icatibanto não foi capaz de sustar um surto, de evitar o atendimento hospitalar de emergência ou de evitar a morte, porém foram efetivos em demonstrar a redução do tempo de hospitalização em algumas horas. Assim, como o benefício clínico é pequeno, a razão de custo-efetividade incremental (I) foi elevada atingindo até 11 milhões de reais/QALY (BRASIL, 2023b).

Portanto, a rejeição não se deve pela ineficácia, insegurança ou inefetividade do medicamento, mas exclusivamente pelo benefício clínico pequeno e pela elevada razão de custo-efetividade incremental. O próprio Ministro faz uma ressalva em sua decisão que o medicamento será oferecido por meio de tutela jurisdicional independente de seu alto custo e de forma excepcional, se forem preenchidos os demais requisitos. Ademais, a terapia alternativa ofertada pelo SUS, plasma fresco congelado, não foi testada em ensaios clínicos quanto às suas eficácia e segurança. Destarte, os requisitos negativos para o deferimento da tutela jurisdicional foram superados.

O voto do Ministro Roberto Barroso fixava a seguinte tese, a saber:

O Estado não pode ser obrigado por decisão judicial a fornecer medicamento não incorporado pelo SUS, independentemente de custo, salvo hipóteses excepcionais, em que preenchidos cinco requisitos: (i) a incapacidade financeira de arcar com o custo correspondente; (ii) a



demonstração de que a não incorporação do medicamento não resultou de decisão expressa dos órgãos competentes; (iii) a inexistência de substituto terapêutico incorporado pelo SUS; (iv) a comprovação de eficácia do medicamento pleiteado à luz da medicina baseada em evidências; e (v) a propositura da demanda necessariamente em face da União, que é a entidade estatal competente para a incorporação de novos medicamentos ao sistema (BARROSO, 2020).

O requisito “I” restou comprovado pela concessão da gratuidade da justiça. O tópico “II” não preenche a condição, pois a Conitec se manifestou pela não incorporação. No mesmo sentido, o item “III”, porque o substituto terapêutico ofertado pelo SUS é o plasma fresco congelado. O requisito “IV” está demonstrado pelo parecer da Conitec, que afirma que há eficácia da droga, apesar de baixa. No que tange ao item “5” não há pertinência, pois está em discussão no Tema 1234 do STF que debate sobre a legitimidade passiva da União e competência da Justiça Federal, nas demandas que versem sobre fornecimento de medicamentos registrados na Anvisa, mas não padronizados no SUS.

Os tópicos “II” e “III” são requisitos negativos para o deferimento da tutela, porém, no caso concreto, comporta exame diferenciado (*distinguished*). A decisão de não incorporação foi baseada no baixo benefício e no elevado custo-efetividade incremental, ou seja, a droga é segura e traz benefícios ao paciente.

Segundo Secoli *et al.* (2010):

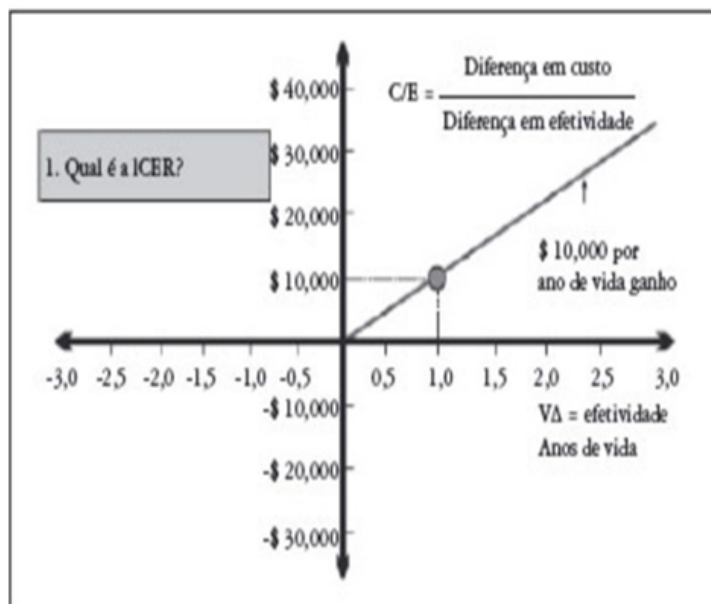
O advento de novas tecnologias na saúde causou impacto nos indicadores clínicos e econômicos. Os métodos de pesquisa que incorporam conceitos da economia da saúde e epidemiologia clínica permitem avaliar a eficiência de novas tecnologias, por exemplo, através da análise de custo-efetividade [...] Considerando o jargão técnico da área, a eficácia considera o benefício no contexto artificial dos experimentos clínicos, a efetividade diz respeito ao benefício observado no mundo real do dia a dia do indivíduo, enquanto a eficiência se refere ao benefício ponderado pelo custo frente às opções terapêuticas existentes. A eficiência avaliada pelo estudo de custo-efetividade é um instrumento de análise de valor das intervenções em saúde.



A autora segue conceituando análise de custo-efetividade e demonstra a fórmula de cálculo e exemplos:

O conceito custo-efetividade na saúde surgiu em países desenvolvidos, no final dos anos de 1970(17). A ACE é uma metodologia de síntese em que os custos são confrontados com desfechos clínicos. O objetivo da ACE é avaliar o impacto de distintas alternativas, que visem identificá-las com melhores efeitos do tratamento, geralmente, em troca de menor custo. Portanto, uma característica importante é que os estudos de ACE são sempre comparativos e explícitos e se destinam a selecionar a melhor opção para atingir a eficiência Secoli *et al.* (2010).

Figura 1 – Gráfico de custo-efetividade de distintas alternativas terapêuticas



Fonte: extraída de Secoli *et al.* (2010).

Figura 2 – Comparações de custo-efetividade para terapias medicamentosas hipotéticas

Alternativas	Custo (R\$)	Efetividade (dias sem sintomas)	Relação custo-efetividade incremental
Terapia A	2.000	5	R↓ 400,00/dia sem sintoma
Terapia B	6.000	3	R↓ 2.000,00/dia sem sintoma
Terapia C	4.800	6	R↓ 800,00/dia sem sintoma
Terapia D	3.000	4	R↓ 750,00/dia sem sintoma

Fonte: extraída de Secoli *et al.* (2010).

Para melhor análise da Figura 2, extrai-se o seguinte trecho de Secoli *et al.* (2010):

A terapia A é custo-efetiva em relação às demais intervenções, pois exige menor gasto para obter 1 dia sem sintoma (ela pode ser chamada de alternativa dominante); a terapia B é a menos desejável, pois tem a pior relação custo-efetividade incremental (ela pode ser chamada de alternativa dominada), pois implica maior gasto para obter o desfecho clínico, ou seja, 1 dia sem sintoma. As terapias C e D são custo-efetivas em relação à B, mas não são custo-efetivas em relação à A (SECOLI *et al.*, 2010).

Figura 3 – Razão de custo-efetividade incremental



Fonte: Elaborada pelo autor.



Passa-se à análise crítica dos estudos científicos à luz do caso concreto.

De início, o caso da paciente é denominado pela literatura médica por angioedema hereditário, e se caracteriza como:

[...] (AEH) é classificado como uma doença genética ultrarrara, potencialmente fatal e subdiagnosticada. É uma imunodeficiência primária do sistema complemento, e foi classificado como um erro inato da imunidade em decorrência da deficiência de inibidor de C1 esterase (C1-INH), proteína que controla as vias de ativação do complemento (BRASIL, 2023b).

Assim, a alteração do C1-INH acarreta o aumento da produção de bradicinina que ocasiona diversos tipos de complicações, tais como: “[...] a alteração do C1-INH leva ao aumento da produção de bradicinina que, por sua vez, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de plasma” (BRASIL, 2023b).

Ainda sobre a doença, a nota técnica do NatJus foi no sentido:

[...] trata-se de angioedema hereditário, que é uma doença autossômica dominante caracterizada por crises recorrentes de edema que acometem o tecido subcutâneo e o submucoso, com envolvimento de diversos órgãos. Os principais locais afetados são face, membros superiores e inferiores, as alças intestinais e as vias respiratórias superiores (TJDFT, s.d.).

Assim, importante assinalar que o PCDT, formulado pelo Ministério da Saúde, prevê a subdivisão do tratamento do Angioedema Hereditário em profilaxia de crises e tratamento de crises. De um compulsar dos autos, percebe-se que a demanda não versa sobre o tratamento profilático, e sim sobre o tratamento terapêutico para crises agudas que podem induzir a resultado grave à saúde da paciente. Com relação ao tratamento profilático, importante ressaltar que a paciente utiliza o medicamento Oxandrolona, no entanto extrai-se do documento médico (E.P 31.3 – fls. 3) que as crises de Angioedema ainda são frequentes, ocorrendo em média uma vez por mês.



A respeito do medicamento pleiteado, tanto o PCDT da doença, quanto o relatório da Conitec, decidiram pela não incorporação do Acetato de Icatibanto. Nesse sentido a nota técnica:

[...] concluiu-se que não é possível assegurar que o uso do Icatibanto evite as crises laríngeas e, por conseguinte, a necessidade de traqueostomia ou que reduza os óbitos pela doença, isto porque não existem estudos que comprovem esses desfechos. Alertou-se que o uso do Icatibanto domiciliar pode dar falsa segurança ao portador. Note-se que o seu uso não substitui a necessidade do aporte hospitalar com estrutura de suporte de vida avançado, para entubação do paciente, se necessário, e acesso a outros medicamentos. Assim, os membros da CONITEC presentes na 36ª reunião, nos dias 10 e 11 de junho de 2015, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do Icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário (BRASIL, 2023b).

De mais a mais, essa orientação do Ministério da Saúde ocasionou que o medicamento não fosse contemplado na lista Rename, obstando a possibilidade de fornecimento por parte do Estado, motivo pelo qual o pleito da paciente imprescindivelmente recai sobre a análise dos requisitos estabelecidos pelo Tema 106 do STJ.

O STJ, no julgamento do Tema 106, firmou o entendimento de que a concessão dos medicamentos não incorporados em atos normativos do SUS exige a presença cumulativa dos seguintes requisitos, a saber:

(i) comprovação, por meio de laudo médico fundamentado e circunstanciado expedido por médico que assiste o paciente, da imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS; (ii) incapacidade financeira de arcar com o custo do medicamento prescrito; (iii) existência de registro na Anvisa do medicamento (BRASIL, 2017).

Portanto, doravante vamos lapidar a análise sobre a real eficácia do acetato de icatibanto, bem como atestar se verdadeiramente é ineficaz o protocolo terapêutico oferecido pelo SUS. *Ab initio*, é de bom alvitre trazer à baila o novo



relatório confeccionado pela Conitec, o qual avalia novamente os benefícios advindos da utilização do medicamento pleiteado. Lastreado no colacionado, extrai-se que a tarefa da análise consiste em identificar o seguinte detalhe, a saber:

O acetato de icatibanto é efetivo no tratamento de crises de angioedema hereditário em pacientes com 2 anos de idade ou mais, comparado ao plasma fresco congelado para redução de comparecimento à emergência, redução do tempo de internação em terapia intensiva, melhora da qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos?

Ademais, articulando a pormenor o método científico adotado, infere-se que foram avaliados os quesitos da pergunta PICO, que se caracterizam:

População

A população definida neste Parecer Técnico-Científico (PTC) é representada por pacientes com idade igual ou superior a dois anos de diagnóstico de angioedema hereditário, caracterizado pela ausência ou deficiência de C1-INH.

Intervenção (Tecnologia)

O acetato de icatibanto, tecnologia objeto de avaliação deste PTC, é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2, um decapeptídeo sintético com uma estrutura semelhante à bradicinina, porém com cinco aminoácidos não proteínogênicos.

Comparador

O comparador neste PTC é o plasma fresco congelado, no entanto, devido à escassez de evidências, foram considerados elegíveis estudos sem grupo comparador ou comparados ao placebo, diferente do estabelecido na pergunta População, Intervenção, Comparador, Desfecho (PICO).

Desfechos

Os desfechos de maior relevância (primários) deste PTC são, a saber: tempo de melhora clínica; mortalidade; melhora da qualidade de vida. O desfecho do tempo



de melhora clínica foi reportado em dois pontos, a saber: i) tempo para o alívio dos sintomas; e ii) tempo para melhora completa dos sintomas.

Em conclusão, o estudo é específico para a população acometida por angioedema hereditário, com enfoque nos benefícios advindos do medicamento acetato de icatibanto, em comparação ao plasma fresco congelado disponível no SUS, e se existem resultados clínicos concretos diante dessa comparação.

No âmbito do método comparativo, foram realizados três tipos de estudos, denominados FAST – 1, 2, 3, que serão analisados individualmente.

FAST-1

O FAST-1 foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 26 centros dos Estados Unidos, Canadá, Austrália e Argentina. Um total de 56 pacientes, de idade igual ou superior a 18 anos, com crises de angioedema hereditário cutâneas ou abdominais agudas receberam via subcutânea (SC) 30 mg de Icatibanto (n = 27) ou placebo (n = 29).

Nesse estudo, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido como o tempo até o alívio do sintoma (2,5 *versus* 4,6 horas com Icatibanto e placebo, respectivamente;

FAST-2

No ensaio FAST-2, randomizaram 74 pacientes que receberam icatibanto 30 mg (n=36) ou ácido tranexâmico oral (n=38), na dose de 3g/dia por 2 dias. O icatibanto foi administrado uma vez, por via subcutânea, na dose de 30 mg. Não foi um estudo duplo cego, pois havia indicação padrão de se usar Icatibanto no caso de desenvolvimento de edema de laringe.

O tempo para alívio do sintoma foi de duas horas no grupo icatibanto e 12 horas no grupo controle ($p < 0,001$), havendo um benefício estatisticamente significativo do icatibanto em comparação com ácido tranexâmico.

FAST-3

O estudo FAST-3 foi um estudo de fase III, no qual os pacientes foram randomizados para receber icatibanto (n=46) ou placebo (n=47) dentro de 6 ou 12



horas, de acordo com a gravidade dos sintomas. Pacientes com sintomas laríngeos graves (n=5) receberam icatibanto em esquema “open-label”.

O tempo para melhora dos sintomas foi menor entre pacientes com queixas abdominais/cutâneas que receberam Icatibanto em detrimento ao placebo (2 *versus* 19,8 horas, respectivamente; $p < 0,001$) e esse resultado foi estatisticamente significativo.

Mediante inteligência dos estudos supramencionados, verifica-se que o maior benefício do medicamento é encurtar o intervalo para melhora de sintomas, sendo constatado no fast-2, tempo de alívio de duas horas com acetato de Icatibanto, em comparação a 12 horas do grupo de controle.

De igual modo, no fast-3, o tempo de melhora foi de duas horas com icatibanto, em comparação de 19,8 horas em relação ao grupo que recebeu apenas o placebo.

Tem-se de um lado críticas aos estudos com icatibanto, uma vez que não houve comparação da medicação com o tratamento ativo (infusão de plasma fresco congelado) e existiram problemas na apresentação dos dados. De outro, a particularidade de uma doença ultrarrara, cujo tratamento com acetato icatibanto vem se demonstrando cada vez mais promissor, pois, na reavaliação do medicamento realizada pela Conitec em agosto de 2023, consta como evidência clínica o menor tempo para alívio dos sintomas e a redução em 50% de sua gravidade e que a duração da crise é tão menor quanto mais rápido é administrado, podendo ser feito pelo próprio paciente em sua residência.

Nesse sentido, o parecer do NatJus-DF, em caso semelhante, esclareceu que o medicamento pleiteado já é considerado tratamento de primeira linha por várias agências internacionais. Em razão do caráter peculiar da doença, o protocolo terapêutico que possibilita diminuir o tempo dos sintomas da crise aguda resulta diretamente na chance de vida do paciente. A nota técnica também adverte sobre os malefícios advindos do protocolo terapêutico adotado pelo SUS, tendo em vista que o uso de plasma fresco pode resultar em maior produção de bradicinina e consequente agravo na situação clínica do paciente (TJDFT, s.d.).

As agências internacionais que adotam o medicamento como tratamento de primeira linha:



– Scottish Medicines Consortium (SMC): recomenda o uso do icatibanto para o tratamento sintomático de ataques agudos de AEH por deficiência de C1-INH em adultos (SMC, s.d.).

– Canadian Drug Expert Committee (CDEC): recomenda o uso do icatibanto para o tratamento sintomático de ataques agudos de AEH por deficiência de C1-INH em adultos, se os seguintes critérios clínicos e condições forem atendidos:

Critérios Clínicos:

- Para o tratamento de ataques não laringeos agudos de gravidade pelo menos moderada, ou para o tratamento de ataques agudos de laringe.

Condições:

- Limitado a uma dose única para autoadministração.
- Prescrito por médicos com experiência no tratamento de AEH.
- Redução de preço, conforme acordo com a empresa farmacêutica (CDEC, 2014).

Por fim, em consulta ao sistema e-NatJus, as Notas Técnicas produzidas pelo NatJus nacional foram as seguintes: 177230, 174437, 172492 e 164080; todas favoráveis ao fornecimento do medicamento baseadas nas diretrizes da world allergy organization (WAO) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) indicando, em crises graves, como primeira opção, o uso de Icatibanto – Firazyr® (antagonista da bradicinina), Ecalantide® (inibidor de protease recombinante) por apresentar a vantagem de rápida aplicação em via subcutânea de fácil acesso, reduzindo a gravidade de crises, diminuindo assim o risco de morte (CNJ, 2023).

Desse compilado de informações, no caso em concreto, a autora necessita do medicamento para tratamento de crises agudas que usualmente ocasiona obstrução parcial de vias aéreas superior (língua e laringe). A literatura médica dispõe que, no caso de crises com acometimento da laringe, o retardo do tratamento pode ser fatal, sendo forçoso convir que, de acordo com os estudos apresentados, o acetato de icatibanto consegue reduzir a duração de crise, resultando em maior probabilidade de vida para o paciente.

Sobre o tema, colho lição do estudo publicado na Revista da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI, denominado “Diretrizes brasileiras de



angioedema hereditário 2022 – Parte 2” e outros artigos científicos indicando o Acetato de Icatibanto como padrão-ouro para o tratamento das crises agudas:

[...] O tratamento medicamentoso se divide em terapia das crises e profilaxia das manifestações clínicas. As crises devem ser tratadas o mais precocemente possível com o uso do antagonista do receptor de bradicinina, o icatibanto ou o concentrado de inibidor de C1. [...] No caso de crise com acometimento de laringe, o retardo no tratamento pode ser fatal. [...] Assim, recomenda-se que pacientes com AEH tenham pelo menos duas doses do medicamento para usar em seu domicílio em casos de crises eventuais as crises de AEH são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce do icatibanto em comparação com o uso tardio, por isso, recomenda-se a administração nas primeiras seis horas após o início dos sintomas. No Brasil, o acetato de icatibanto é licenciado para autoadministração domiciliar. O uso domiciliar é seguro, e os eventos adversos mais comuns são eritema e não local de injeção, com resolução espontânea. [...] O icatibanto (Firazyr®) é uma molécula sintética, semelhante à bradicinina, e age como antagonista competitivo e seletivo do receptor B2 da bradicinina. A segurança e a eficácia do icatibanto foram demonstradas em três ensaios clínicos de fases I, II e III. As crises de AEH são resolvidas mais rapidamente com o uso precoce do icatibanto em comparação com o uso tardio. Por isso, recomenda-se a administração nas primeiras 6 horas após o início dos sintomas. (CAMPOS *et al.*, 2022).

Em conclusão, esta análise demonstra que o tratamento precoce das crises de AEH tipo I e II com icatibanto pode reduzir significativamente a duração e o tempo de resolução das crises de AEH. Nossos dados fornecem evidências que apoiam recomendações para tratar precocemente e promover o autotratamento. Nossas descobertas também exigem investigações aprofundadas sobre como o bloqueio precoce dos receptores B2 da bradicinina melhora o curso das crises de AEH. Isto ajudará a melhorar as recomendações de tratamento para pacientes com AEH (SERPA *et al.*, 2021).

A pesquisa citada revela que a possibilidade de autoadministração do medicamento reduz a duração e a gravidade de crises, por isso se recomenda que a utilização seja realizada nas primeiras seis horas dos sintomas. Desse modo, as crises de AEH podem causar danos não apenas físicos, mas também psicológicos,



como medo de óbito por asfixia durante crises laríngeas, temor por não ter o medicamento específico em caso de crise, o aspecto imprevisível e potencialmente fatal da doença leva com frequência à ansiedade, depressão, estresse ou risco de outros transtornos mentais, como comprometimento marcante da qualidade de vida dos pacientes e dos seus familiares, ressaltando que a paciente apresenta sintomas há aproximadamente 12 anos, convivendo com a angústia e insegurança da enfermidade por grande lapso temporal.

Da teoria da perda de uma chance

A teoria surgiu em 1965 em uma decisão da Corte de Cassação Francesa, em um recurso acerca da responsabilidade de um médico que diagnosticou erroneamente um paciente, retirando deste suas chances de cura da doença real que o acometia.

Essa teoria foi encampada pela doutrina e jurisprudência nacionais e consiste em situação em que a prática de um ato ilícito ou o abuso de um direito impossibilita a obtenção de algo que era esperado pela vítima, seja um resultado positivo ou não ocorrência de um prejuízo, gerando um dano a ser reparado.

A jurisprudência do STJ é firme no sentido de que, para a aplicação da teoria, a chance deve ser concreta, real, com alto grau de probabilidade de obter um benefício ou sofrer um prejuízo, aliada a uma ação ou omissão do agente que tenha nexos causal com a perda da oportunidade de exercer a chance, sendo também aplicada na responsabilidade civil do Estado, veja-se neste julgado:

Em julgamentos realizados por esta Turma, concluiu-se que para a aplicação da referida teoria nas situações em que é discutida a ocorrência de erro médico, faz-se necessário observar: (i) uma chance concreta, real, com alto grau de probabilidade de obter um benefício ou sofrer um prejuízo; (ii) uma ação ou omissão do defensor que tenha nexos causal com a perda da oportunidade de exercer a chance (sendo desnecessário que esse nexos se estabeleça diretamente com o objeto final); (iii) o fato de que o dano não é o benefício perdido, porque este é sempre hipotético (REsp 1104665/RS, DJe 04/08/2009; REsp 1254141/PR, DJe de 20/02/2013; REsp 1622538/MS, DJe 24/03/2017).

[...]



1. A teoria da perda de uma chance tem sido admitida no ordenamento jurídico brasileiro como sendo uma das modalidades possíveis de mensuração do dano em sede de responsabilidade civil. Esta modalidade de reparação do dano tem como fundamento a probabilidade e uma certeza, que a chance seria realizada e que a vantagem perdida resultaria em prejuízo. Precedente do STJ.
2. Essencialmente, esta construção teórica implica num novo critério de mensuração do dano causado. Isso porque o objeto da reparação é a perda da possibilidade de obter um ganho como provável, sendo que há que se fazer a distinção entre o resultado perdido e a possibilidade de consegui-lo. A chance de vitória terá sempre valor menor que a vitória futura, o que refletirá no montante da indenização.
3. Esta teoria tem sido admitida não só no âmbito das relações privadas *stricto sensu*, mas também em sede de responsabilidade civil do Estado. Isso porque, embora haja delineamentos específicos no que tange à interpretação do art. 37, § 6º, da Constituição Federal, é certo que o ente público também está obrigado à reparação quando, por sua conduta ou omissão, provoca a perda de uma chance do cidadão de gozar de determinado benefício. [...] RECURSO ESPECIAL Nº 1.308.719 – MG (2011/0240532-2) (BRASIL, 2013).

No caso concreto, estão presentes os requisitos para o deferimento da tutela e de acordo com o julgado no Tema 106 do STJ. Portanto, o Estado-Juiz – ao negar acesso ao medicamento que pode reduzir o tempo e a intensidade de sintomas graves, além da morte por edema agudo de glote – pode incidir na teoria da perda de uma chance.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O grande desafio dos governos é equacionar a crescente demanda por incorporação de novas tecnologias em Saúde com a escassez de recursos públicos. A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) considera análises de dados clínicos, epidemiológicos e econômicos para tomar decisões sobre a alocação dos recursos da saúde pública.

O conceito de custo-efetividade é representado por uma razão entre um custo financeiro no numerador e uma medida de ganho em saúde no denominador. Esse



valor deve ser comparado ao resultado de estudos de avaliação econômica (razão de custo-efetividade incremental – RCEI) para orientar as decisões de incorporação de tecnologias em sistemas de saúde. Se uma RCEI estiver abaixo do limiar, a tecnologia pode ser incorporada, desde que apresente eficácia, efetividade e segurança comprovadas. A Conitec adotou o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de incorporação de tecnologias aos SUS para traçar as políticas de saúde de forma geral, o que não impede a análise de casos individuais em concreto.

Trata-se de doença ultrarrara, portanto, por si só há escassez de opções terapêuticas e elevado custo financeiro. Ademais, a paciente apresenta sintomatologia há 12 anos, com grave comprometimento na qualidade de vida e, mesmo com a profilaxia a longo prazo, apresenta um episódio mensal com sintomas de estreitamento da via aérea superior com potencial risco de óbito. Não se justifica que seja submetida a transfusões sanguíneas mensalmente, com todos os riscos advindos dessa terapia. Ademais, a própria Conitec afirma em seu relatório que a tecnologia ofertada pelo SUS, plasma fresco congelado, não foi testado em ensaios clínicos quanto às suas eficácia e segurança, podendo agravar a crise e transmitir doenças infectocontagiosas à paciente. Por fim, a presença concomitante de hipertensão arterial e o *diabetes mellitus* tipo II, já com a vascularização miocárdica comprometida, podem ensejar cirurgia de urgência e a necessidade da medicação em estoque.

Portanto, apesar de não incorporado ao PCDT para o tratamento do angioedema hereditário, de forma excepcional, o medicamento pode ser fornecido na esfera judicial nesse caso concreto.

REFERÊNCIAS

BARROSO, L. R. **Curso de direito constitucional contemporâneo: os conceitos fundamentais e a construção do novo modelo**. 9. ed. São Paulo: Saraiva, 2020.

BRASIL. [Constituição (1988), art. 196]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República, [2023]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 23 dez. 2023.



BRASIL. Supremo Tribunal Federal – STF. **Recurso Extraordinário 566471**. Número Único: 0030676-86.2006.8.20.0001. Recte.(s) Estado do Rio Grande do Norte. Recdo.(a/s) Carmelita Anunciada de Souza. Data de Protocolo: 9 out. 2007. Relator: Min. André Mendonça.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça – STJ. **REsp n. 1.308.719/MG**. Relator Ministro Mauro Campbell Marques. Segunda Turma. julgado em 25/6/2013. DJe de 1/7/2013.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça – STJ. **Recurso Especial 0015099-09.2014.8.19.0036**. Direito administrativo e outras matérias de direito público, Serviços, Saúde, Fornecimento de Medicamentos. Recorrente: Estado do Rio de Janeiro. Recorrido :Fatima Theresa Esteves dos Santos de Oliveira. Relator(A):Min. Vice-Presidente do STJ. Autuado em 8 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. [Notícias]. **Todos os estados brasileiros receberam recursos do Ministério da Saúde para reduzir fila de espera por cirurgias no SUS**. Ministério da Saúde, jun. 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/junho/todos-os-estados-brasileiros-receberam-recursos-do-ministerio-da-saude-para-reduzir-fila-de-espera-por-cirurgias-no-sus-co-nfira-a-lista>. Acesso em: 23 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. **Relatório de Recomendação – MEDICAMENTO Acetato de icatibanto para o tratamento de crises de angioedema hereditário por deficiência do inibidor da C1-esterase em pacientes com 2 anos ou mais de idade**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023b. p. 9. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/acetato-de-icatibanto-para-t-ratamento-de-crisis-de-angioedema-hereditario-por-deficiencia-do-inibidor-da-c1-esterase-e-m-pacientes-com-2-anos-ou-mais-de-idade>. Acesso em: 23 dez. 2023.

CAMPOS, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras de angioedema hereditário 2022 – Parte 2: terapêutica. **Arq Asma Alerg Imunol.**, v. 6, n. 2, p. 11, 2022.

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE – CDEC. **ICATIBANT (Firazyr). Indication: Hereditary Angioedema (Acute Attacks)**. dec. 19, 2014. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0375_Firazyr_Dec-23-14.pdf. Acesso em: 15 nov. 2023.

CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA – CNJ. **Estatísticas processuais de direito à saúde**. Brasília, DF: Conselho Nacional de Justiça. s.d. Disponível em: <https://paineisanalytics.cnj.jus.br/single/?appid=a6dfbee4-bcad-4861-98ea-4b5183e29247&sheet=3207f950-c0a7-4950-8906-76c930c8a579&opt=ctxmenu,currsel>. Acesso em: 23 dez. 2023.

CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA – CNJ. **Nota Técnica 164080**. Brasília, DF: CNJ. 2023. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?idNotaTecnica=164080>. Acesso em: 23 dez. 2023

GAGNIER, J. J. *et al.* the CARE Group. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. **BMJ Case Rep.**, 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-201554. PMID: 24155002.



MAURER, M. *et al.* Os ataques de angioedema hereditário são resolvidos mais rapidamente e são mais curtos após o tratamento precoce com icatibant. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e53773, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053773>.

MARINHO, A. **Um estudo sobre as filas para internações e para transplantes no Sistema Único de Saúde Brasileiro**. Rio de Janeiro: IPEA. (Texto para discussão). Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1899/1/TD_1055.pdf. Acesso em: 05 nov. 2023.

MARTIMBIANCO, R. *et al.* **Saúde Baseada em Evidências – Conceitos, Métodos e Aplicação Prática**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2023.

MENDES, G. *et al.* **Curso de Direito Constitucional**. 17. ed. São Paulo: Saraiva Jur, 2022.

NETO, G.; SCHULZE, C. **Direito à Saúde Análise à Luz da Judicialização**. 1. ed. Porto Alegre: Verbo Jurídico, 2013.

PAULA, C. E. A.; BITTAR, C. M. L. Judicialização da saúde e seus reflexos na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). **Revista de Direitos Humanos e Efetividade**, Brasília, v. 3, n. 1, p. 19-41, jan.-jun. 2017. e-ISSN: 2526-0022. Disponível em: <https://www.indexlaw.org/index.php/revistadhe/article/view/1866/pdf> . Acesso em: 5 nov. 2023.

PEPE, V. L. E. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v15n5/v15n5a15.pdf>. Acesso em: 5 nov. 2023.

SCOTISH MEDICINES CONSORTIUM – SMC. **Icatibant acetate (Firazyr®) is accepted for use within NHS Scotland**. UK: SMC. s.d. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1808/icatibant_firazyr_resubmission_final_february_2012_amended_060312_for_website.pdf. Acesso em: 15 nov. 2023.

SECOLI, S. R. *et al.* Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 4, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000400002>.

SERPA, F. S. *et al.* Angioedema hereditário: como abordar na emergência? **einstein**, São Paulo. 2021, n. 19, p. 1-10. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/853HGJk8JbDNFSPvh7nwY6m/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 5 nov. 2023.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO DISTRITO FEDERAL E DOS TERRITÓRIOS – TJDF. NAT JUS DF. **Icatibanto/Angioedema Hereditário**. Brasília, DF: TJDF. s.d. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/1510.pdf/view>. Acesso em: 23 dez. 2023.