



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1784/2019

Vitória, 30 de outubro de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara Mimoso do Sul – MM. Juiz de Direito não informado – sobre: **Eliquis® 5mg (Apixabana)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos não provenientes do SUS remetidos a este Núcleo, e anexados às fls. 12 e 13, trata-se de paciente portadora de trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo (em 01/08/19 médico informa cerca de 12 dias de diagnóstico), sendo que, de acordo com o laudo médico emitido pelo cirurgião vascular e angiologista Dr. Ricardo Celso Gireli – CRM/ES 2784, emitido no dia 01 de agosto de 2019, a mesma encontra-se em uso contínuo de Eliquis® 5mg (Apixabana), de 12 em 12 horas.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
 4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
 5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A **trombose venosa profunda (TVP)** é uma patologia com uma elevada incidência e que acarreta uma elevada morbi-mortalidade. Para além da ocorrência frequente de síndrome pós-trombótico, poderá também levar à ocorrência de **tromboembolismo pulmonar** que, por sua vez, poderá ser fatal ou resultar em hipertensão pulmonar crônica. Trata-se de uma doença multifatorial, assentando a sua etiologia em fatores genéticos, adquiridos e ambientais, e que, frequentemente, coexistem num mesmo indivíduo. Por vezes, representam a primeira manifestação de outras doenças, nomeadamente trombofilias ou neoplasias. São conhecidos numerosos fatores de risco, nomeadamente a idade avançada, intervenção cirúrgica recente, traumatismo, imobilização prolongada, neoplasia, trombofilias, SAF, história de *pacemaker* ou cateter venoso central (CVC), gravidez, uso de contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição, doença inflamatória intestinal, entre outros.

DO TRATAMENTO

1. O manejo inicial da **TVP** consiste em medidas não farmacológicas, bem como uso de terapia anticoagulante precoce.
2. A anticoagulação diminui a incidência de embolia pulmonar fatal e diminui a progressão da trombose, minimizando as alterações secundárias no membro afetado. O tratamento inicial de primeira escolha nas trombooses extensas, é a heparina não fracionada intravenosa com necessidade de internação hospitalar, outra opção mais recente é a heparina de baixo peso molecular que é tão eficaz quanto a heparina não fracionada e a mesma permite que o paciente possa ser tratado a nível domiciliar, por se tratar de medicamento administrado por via subcutânea.
3. Após o início do tratamento com a heparina, deve-se iniciar a anticoagulação oral com



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

cumarínicos, sendo a varfarina o agente mais utilizado, na dose inicial de 5mg/dia, sendo ajustada de acordo com os resultados dos exames laboratoriais (dosagem da atividade protrombina (TP) com medida do INR, quando o INR estiver normal, a heparina pode ser suspensa. O período de manutenção do tratamento é variável, sendo recomendada a anticoagulação por 3 meses, no caso de pacientes com fatores de risco facilmente reversíveis ou seis meses, para pacientes sofrerão imobilização prolongada. Uma alternativa para pacientes com maior risco seria uma anticoagulação com dose reduzida após seis meses.

4. A **enoxaparina** é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), preparada por degradação alcalina da heparina de mucosa intestinal do porco. Enquanto a heparina de molécula plena (não fracionada) – HNF tem atividade equivalente contra o fator Xa e o fator IIa, as HBPM tem maior atividade contra o fator Xa. Outras características das HBPM incluem a menor ligação às proteínas plasmáticas e às proteínas liberadas pelas plaquetas e células endoteliais ativadas e ainda menor ligação com macrófagos e células endoteliais, **o que lhes confere maior biodisponibilidade e uma resposta anticoagulante mais predizível, dispensando controle laboratorial nas doses preconizadas.**
5. Uma metanálise de onze ensaios clínicos concluiu que o uso de HBPM no tratamento de trombose venosa profunda (TVP) apresentou menor risco de sangramento e de mortalidade que as HNF, portanto, o tratamento de trombose venosa profunda deve ser feito preferencialmente com HBPM, seguida de anticoagulação oral crônica, por pelo menos 3 meses em pacientes com primeiro episódio e indefinidamente em pacientes com mais de um episódio ou com fatores de risco não-transitórios para trombose.
6. As medidas profiláticas não-farmacológicas devem ser associadas ao tratamento da TVP, como elevação dos membros, deambulação, mobilização ativa e passiva das extremidades, repouso, uso meias elásticas de compressão graduada e compressão pneumática intermitente. De acordo com estudos, o uso de meias elásticas feitas sob



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medida até o joelho durante dois anos reduziu a incidência da síndrome pós-flebítica grave de 23 para 10%, e da síndrome pós-flebítica leve a moderada de 47 para 20%.

7. No passado, o tratamento desses doentes restringia-se ao manejo clínico pouco efetivo, restando apenas as técnicas cirúrgicas abertas como tratamento mais indicado nos casos de maior gravidade. Recentemente, com o advento da cirurgia endovascular, uma nova estratégia terapêutica menos invasiva e com bons resultados foi instituída: a angioplastia com balão e colocação de *stent*.
8. A literatura atual vem demonstrando que a técnica endovascular combinada à angioplastia com balão e à colocação de *stent*, traz excelentes resultados na recanalização do sistema venoso ilíaco, submetendo o paciente a um trauma cirúrgico mínimo.
9. Quanto à utilização de anticoagulação venosa, não existe consenso. Assim como na Angiocare, a maioria dos autores segue um protocolo de anticoagular os pacientes com heparina/enoxaparina durante o procedimento e por 24 a 72 horas, mantendo-os antiagregados com AAS 75 a 250 mg/dia e/ ou Clopidogrel 75 mg/dia durante um a seis meses de pós-operatório.

DO PLEITO

1. **Eliquis® 5mg (Apixabana):** Trata-se de inibidor potente, reversível, oral, direto, altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator X ativado (FXa), prolongando testes de coagulação como tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (RNI) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica.
 - 1.1 Possui Indicação aprovada na ANVISA para prevenção de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não-valvar.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1.2 A Posologia e forma de administração para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não-valvar é de 5mg, 2 vezes ao dia, por via oral. Suas contraindicações são: pacientes com válvulas cardíacas protéticas com ou sem fibrilação atrial.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Eliquis® 5mg (Apixabana)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. O uso de anticoagulantes são essenciais ao tratamento da condição que acomete a Requerente, assim informamos que se encontra padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, em seu elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, como alternativas terapêuticas ao medicamento pleiteado, o anticoagulante oral **Varfarina**, sendo disponibilizado pela rede municipal de saúde, por meio das Unidades Básicas de Saúde. Já na rede estadual de saúde está padronizado o medicamento **Enoxaparina 20mg, 40mg, 60mg e 80mg**.
3. O emprego do tratamento ideal para TVP é para: evitar embolização; recanalização das veias envolvidas e prevenção da recorrência.
4. Na decisão de manter o anticoagulante, é importante também estimar o risco de sangramento, pesando-se a relação risco benefício dessa terapia. O tempo de anticoagulação deve ser sempre individualizado diante do contexto do paciente. Entretanto, recomendações gerais baseadas nos ensaios clínicos e meta-análises podem ser feitas.
5. Segundo as Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia, o **período de anticoagulação vai depender da existência de um fator predisponente para trombose**, que pode ser transitório, como uma cirurgia,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- por exemplo, ou definitivo, como uma síndrome trombofílica. A recomendação é de um tempo mínimo de 3 meses e, se há um fator causal, ela pode ser estendida.
6. Portanto, esclarecemos que o uso de anticoagulação oral deve ser estendido para além de 3 meses somente em pacientes com um episódio de TVP de repetição, sem fator de risco conhecido; síndrome trombofílica; e/ou neoplasia (câncer em atividade).
 7. Embora os anticoagulantes tradicionais sejam eficientes no tratamento de **tromboembolismo venoso (TEV)** dificuldades práticas do seu manejo levaram ao surgimento de novos fármacos para esse fim. Dois grupos de anticoagulantes orais, inibidores do fator Xa (rivaroxabana, **apixabana** e edoxabana) e inibidores diretos da trombina (dabigatrana), recentemente tornaram-se disponíveis.
 8. A **apixabana** é um antagonista do fator Xa. Em 2013, foi publicado um estudo sobre o ensaio denominado AMPLIFY (Apixaban for the initial Management of Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy). A apixabana teve a mesma eficácia que o tratamento convencional em relação à recorrência de TEV e demonstrou um perfil de segurança superior ao do tratamento convencional, com taxa de sangramento grave de 0,6% contra 1,8%. Os estudos baseados nos ensaios AMPLIFY demonstraram o bom perfil de eficácia e superior segurança da apixabana em relação ao tratamento convencional, sendo essa outra medicação que pode ser utilizada como anticoagulante já na fase inicial do tratamento de TEV.
 9. Baseados nos estudos anteriormente citados, estudos de fase IV e grandes registros epidemiológicos que comprovaram os dados de estudos de fase III na vida real, o consenso mais recente das sociedades europeias de cardiologia e de doenças respiratórias coloca os novos anticoagulantes com a mesma recomendação e nível de evidência do tratamento convencional, inicialmente com as heparinas e seguidas do uso de varfarina, sem hierarquização. Tal fato ressalta a relevância dessa classe de medicações e a necessidade do conhecimento de suas propriedades farmacológicas e do perfil de seus efeitos colaterais. A segurança com a prescrição das novas drogas, bem como confiança no manejo das suas complicações, principalmente as hemorrágicas,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

virá com o seu uso e com a prática clínica.

10. **No presente caso não consta informação quanto a utilização prévia dos medicamentos padronizados e disponíveis na rede pública.**
11. Ressalta-se, por fim, que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve **ficar reservada apenas** aos casos de **falha terapêutica comprovada** a todas as opções disponibilizadas na rede pública ou impossibilidade de uso, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso.

IV – CONCLUSÃO

1. Em relação ao medicamento **Eliquis® 5mg (Apixabana)**, considerando que não foi apresentado laudo médico com informações detalhadas sobre a utilização prévia dos medicamentos padronizados (dose e período de uso), falha terapêutica ou contraindicação de uso (absoluta), este Núcleo entende que, com base apenas nos documentos anexados aos autos, não ficou demonstrada a impossibilidade da paciente em se beneficiar das alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública de saúde, não tendo sido portanto contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do referido medicamento para atendimento ao caso em tela neste momento.





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R.J. **Medicina Ambulatorial**: consultas de atenção primária baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1094,1095.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 3, Supl. 3, Setembro 2013.

FERNANDES CJCS, ALVES JL JR, GAVILANES F, PRADA LF, MORINAGA LK, SOUZA R. **Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso**. J Bras Pneumol. 2016;42(2):146-154. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v42n2/pt_1806-3713-jbpneu-42-02-00146.pdf>. Acesso em: 30 outubro 2019.

Tratamento anticoagulante de longa duração. *J. bras. pneumol.* [online]. 2010, vol.36, suppl.1, pp. 32-34. ISSN 1806-3713. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** 2013; 101(3Supl.3): 1-93

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia**. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_.pdf>. Acesso em: 30 outubro 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica N° 62 /2012**. Brasília, maio de 2012. Disponível em:



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

<<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Oxcarbapina--atualizada-em-02-12-2013-.pdf>>. Acesso em: 30 outubro 2019.

Thome-Souza S, Valente KDR. Droga órfã: surgimento de um novo conceito.

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(4):144-147.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.