



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 419/2021

Vitória, 13 de abril de 2021.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de São José do Calçado – MM. Juiz de Direito Dr. Frederico Ivens Mina Arruda – sobre o medicamento: **Eliquis® 5mg (Apixabana)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial a Autora necessita do fornecimento do medicamento Eliquis 2.5 mg, (CID. I.48) pois a mesma tem “patologia de prevenção de tromboembolismo com crônica com necessidade de tratamento”.
2. Consta receita médica do medicamento pretendido.
3. De acordo com laudo médico particular, parcialmente ilegível juntado aos autos, a requerente faz uso de Eliquis por ser portadora de Fibrilação atrial CID I 48.

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



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

- pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 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



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

passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A **fibrilação atrial (FA)** é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente, está associada a diversas condições cardíacas e sistêmicas, e aumenta em prevalência com o envelhecimento. Pode causar sensação de palpitações, apresentar-se com consequências hemodinâmicas diversas, provocar fenômenos tromboembólicos variados ou cursar com períodos assintomáticos de duração desconhecida.

2. A importância clínica da FA está relacionada com: (1) perda da contratilidade atrial, (2) resposta ventricular acelerada inapropriada e (3) perda da contratilidade bem como o esvaziamento deficiente do apêndice atrial que leva ao risco de formação de trombos e subsequentemente, de episódios tromboembólicos, que podem ocasionar embolias periféricas com oclusões de vasos distais e Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs).

3. Além da morbidade causada por sintomas, acarreta risco significativamente maior de eventos tromboembólicos, mormente acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi). Por isso, a importância da anticoagulação apropriada é progressivamente maior. Os indivíduos de maior risco para eventos tromboembólicos são os portadores de insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral prévio e idade avançada.

DO TRATAMENTO

1. As principais estratégias de tratamento da **FA** incluem a melhora dos sintomas (seja pelo controle de ritmo, seja pelo de frequência cardíaca) e a prevenção de fenômenos tromboembólicos. Porém, a FA pode ocorrer de modo silencioso nas fases pré-clínica, clínica ou após intervenções invasivas. Na presença de fatores de risco, o foco na prevenção de fenômenos tromboembólicos é considerado o principal pilar do



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

tratamento da FA, independentemente da estratégia adotada (controle de ritmo ou de frequência cardíaca). Também é importante a informação de que a FA paroxística tem exatamente o mesmo risco de AVC que as formas persistente e permanente de FA.

2. O risco de fenômenos tromboembólicos pode ser avaliado pelo escore de CHADS, bem como pelo recente escore de CHA₂DS₂-VASC. Com o acréscimo deste novo escore houve uma “real” separação entre baixo risco duvidoso e baixo risco de fato. Além disso, vários pacientes anteriormente classificados como de risco intermediário no escore antigo passaram a fazer parte de grupos de alto risco pelo novo escore de risco, com impacto clínico (menor número de eventos tromboembólicos). A novidade foi a incorporação de novos fatores de risco, como o sexo feminino, a doença vascular arterial (como doença arterial coronária, insuficiência vascular periférica ou placa na aorta) e a idade intermediária (entre 65 e 74 anos de idade). A idade maior ou igual a 75 anos, graças ao alto risco, passou a ser pontuada com 2 pontos. Escore de CHA₂DS₂-VASC acima de 1 indicam a terapêutica anticoagulante.

3. Evidências sólidas indicam o benefício da anticoagulação oral (ACO) crônica em pacientes de risco. Por outro lado, essa terapia está associada a complicações hemorrágicas. Uma das mais temidas é a hemorragia intracraniana, quase sempre relacionada com níveis de RNI (relação de normalização internacional) acima da faixa terapêutica (RNI maior que 3,5 a 4,0). Considerando que a faixa terapêutica do RNI é muito estreita, vários escores para avaliar o risco hemorrágico foram desenvolvidos.

4. A varfarina, em doses ajustadas, é altamente eficaz na prevenção de fenômenos tromboembólicos na FA, causando redução de 64% desse risco nos pacientes adequadamente tratados. Apesar deste sucesso elevado, 50% dos pacientes que devem ser tratados não o são por diversas razões que incluem a necessidade frequente de avaliação da taxa de anticoagulação (aferição periódica do RNI) e o risco de hemorragia, tanto por parte do paciente, como pelo médico que prescreve. Por outro lado, os pacientes tratados com este medicamento nem sempre se encontram na faixa



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

terapêutica apropriada, e isso se deve ao uso irregular da medicação, a interação da varfarina com alimentos (particularmente os “verdes”) e com outros medicamentos, como antibióticos e anti-inflamatórios. Particularmente nos idosos, que geralmente fazem uso de outros medicamentos para o tratamento de moléstias associadas, o risco de a anticoagulação estar fora da faixa terapêutica não é desprezível.

5. Três são os anticoagulantes de nova geração que terminaram a fase 3 de investigação: **dabigatrana, rivaroxabana e apixabana**. A dabigatrana é um inibidor competitivo direto da trombina e os demais bloqueadores do fator Xa. O estudo RE-LY utilizou o critério de não inferioridade do novo anticoagulante Dabigatrana em relação à varfarina, ou seja, que o novo agente tem eficácia e segurança no mínimo iguais a varfarina. Com relação aos efeitos colaterais, houve maior taxa de dispepsia no grupo que recebeu dabigatrana e aumento discreto no risco de sangramento gastrointestinal com a dose de 150mg. Houve uma tendência maior de risco de infarto do miocárdio em pacientes em uso de dabigatrana (0,82% e 0,81%) em comparação com o grupo que recebeu varfarina (0,64% ao ano; $p=0,09$ e $0,12$). Em um determinado estudo, baseado na intenção de tratar, o acidente tromboembólico ocorreu em 2,1% ao ano no grupo que recebeu rivaroxabana, e 2,4% no grupo da varfarina (razão de risco 0,88; IC 95% variando entre 0,74 e 1,03; $p<0,001$ para não inferioridade; $p=0,12$ para superioridade).

6. Dentre estes novos anticoagulantes orais estão dabigatrana (inibidor direto oral da trombina), o rivaroxaban e o **apixaban (inibidores diretos orais do fator X – IDFXa)**. O **Apixaban** é um potente IDFXa, com rápida absorção pelo trato gastrointestinal, eliminação renal (25-30%) e hepática (65%) e meia-vida de aproximadamente 9-14 horas. Alimentos não interferem na absorção desta droga. No entanto, assim como o rivaroxaban, é metabolizado pela enzima CYP3A4, que altera sua disponibilidade na presença de indutores ou inibidores desta enzima. Baseado em estudos anteriores, em pacientes com TVP e SCA, foi sugerida a dose de 5mg duas vezes ao dia, como estratégia de prevenção de AVE em pacientes com FA.



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

7. Em revisão realizada até a data de 29 de maio de 2015, foram identificados os ensaios RE-LY (2009), ROCKET-AF (2011) e ARISTOTLE (2011), referentes à Dabigatрана, Rivaroxibana e **Apixabana** respectivamente. Apenas um estudo (RE-LY) demonstrou redução de AVC isquêmico: HR 0,76 (IC 95% 0,60 a 0,98). Porém, por ser um estudo com imitações metodológica e de não inferioridade, não é possível afirmar superioridade do medicamento.

8. A varfarina é um medicamento de baixo custo, com perfil de segurança conhecido e boa efetividade. Acerca dos novos anticoagulantes há ainda pontos controversos como necessidade de controle laboratorial e a ausência de antídoto eficaz em casos de sangramento grave.

9. O risco embólico num doente individual é estimado usando-se, atualmente, o modelo de risco CHA₂DS₂-VASc. Com este modelo de risco, o paciente terá uma pontuação de 0, 1, ou ≥ 2 . Cada pontuação CHA₂DS₂-VASc representa uma faixa de risco (tabela 1), com uma taxa média (de AVC) de 0,2, 0,6, e 2,2 % ao ano para os escores CHA₂DS₂-Vasc de 0, 1, e 2.

10. Para a prevenção de eventos embólicos, recomenda-se a anticoagulação oral crônica para a maioria dos pacientes com FA. Devido ao risco aumentado de hemorragia associado a esta terapêutica, suas vantagens e desvantagens devem ser levadas em conta quando da sua utilização. Segundo as Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a utilização de anticoagulantes na fibrilação atrial está baseada no escore de CHA₂DS₂VASc (tabela 2). Cabe destacar que esta diretriz apresenta recomendações de terapia com dabigatрана e rivaroxabana em FA.



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

TABELA 1. FIBRILAÇÃO ATRIAL - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

CHA ₂ DS ₂ VASc	Score
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Hipertensão	1
Idade 65-74 anos	1
Idade > 75 anos	2
Diabetes	1
AVC prévio ou Acidente Isquêmico Transitório	2
Doenças vasculares	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima (score) = 9 pontos	
<ul style="list-style-type: none">• 0 = baixo risco, não necessita anticoagulação• 1 = risco moderado, considerar anticoagulação oral ou ácido acetilsalicílico• 2 = alto risco, considerar anticoagulação	

TABELA 2. INDICAÇÕES DE ACORDO COM O ESCORE DE CHA₂DS₂VASc

Categoria de risco	Escore CHA ₂ DS ₂ VASc	Terapia recomendada
Ausência de fatores de risco	0	Nada ou AAS 81 – 300 mg
1 fator de risco clinicamente não maior	1	ACO ou AAS 81 - 300 mg
1 fator de risco maior ou ≥ 2 clinicamente relevantes não maiores.	≥ 2	ACO

ACO = anticoagulação oral; AAS = ácido acetilsalicílico (aspirina).

11. Assim, a cumpre informar que a Sociedade Brasileira de Cardiologia, por meio das Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia de setembro de 2013, pontua que alguns aspectos que devem ser avaliados na escolha do anticoagulante é a tolerância do paciente a injeções diárias, histórico de plaquetopenia induzida pela heparina, **função renal**, necessidade de controle laboratorial, custo do tratamento e disponibilidade de antídoto para o tratamento das intoxicações.

12. Ainda há falta de estudos na fase IV, para melhor embasar a segurança do uso da apixabana, particularmente em relação ao sangramento e complicações hepáticas. Há uma menor limitação em pacientes com alteração renal, quando comparada a dabigatrana e rivaroxabana, e não existe nenhum antídoto. **Apesar de ainda não**



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

bem estabelecido, deve haver precauções na administração de apixabana em pacientes com depuração de creatinina entre 15 e 30ml/minuto, doença hepática (Child-Pugh classes A e B), uso concomitante de inibidores/indutores de CYP3A4 ou glicoproteína P (amiodarona, verapamil, macrolídeos, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobrabitral), uso de anti-inflamatórios não hormonais e inibidores plaquetários e pacientes com aumento de transaminase hepática.

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.

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.



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

2. Entretanto, esclarecemos que se encontra padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, Componente Básico da Assistência Farmacêutica, o anticoagulante oral **Varfarina**, considerado alternativa terapêutica eficaz e segura, sendo disponibilizada pela rede municipal de saúde, por meio das Unidades Básicas de Saúde.
3. Já na rede estadual, estão disponíveis os medicamentos: **Enoxaparina, Dabigatrana e Rivaroxabana**, conforme Relação Estadual de Medicamentos (REMEME), sendo disponibilizados por meio das Farmácias Cidadãs Estaduais de acordo com critérios estabelecidos em protocolos específicos.
4. Cumpre informar que não foi localizada por este Núcleo, literatura científica com comprovação de que o uso a longo prazo do medicamento **Apixabana** possua eficácia superior ao medicamento padronizado **varfarina**, mas apenas resultados semelhantes, além de não existirem estudos de segurança suficientes.
5. **Considerando que o medicamento Varfarina está a mais tempo no mercado, as suas reações adversas são amplamente conhecidas e existe forma consolidada de monitoramento (avaliação da taxa de anticoagulação – aferição periódica do INR), este medicamento deve ser primeira opção de tratamento.**
6. Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem a conveniência de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI) e a ausência de interações com alimentos. **Dentre as desvantagens, além de seus maiores custos, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave e precaução de uso em pacientes com taxa de 15 a 30 ml/min,** o uso em duas doses diárias, **a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto.** Em relação à dabigatrana, os efeitos gastrointestinais impossibilitam o uso em uma parcela dos pacientes.



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

7. Urge esclarecer que no único laudo médico juntado aos autos, não constam informações pormenorizadas acerca da tentativa prévia de utilização das alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública, informando a dose, o período de uso e associações utilizadas, bem como relatos de contraindicação absoluta de uso frente a todo tratamento disponível na rede pública, informações essas que poderiam embasar justificativa para a aquisição de medicamento não padronizado pelo serviço público.
8. 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 pormenorizado 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.





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: 13 de abril 2021.

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: 13 de abril 2021.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica N° 62 /2012**. Brasília, maio de 2012. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/>



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

<images/pdf/2014/setembro/17/Oxcarbazepina--atualizada-em-02-12-2013-.pdf>>. Acesso em:
13 de abril 2021.

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.