

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Breno Aquino Ribeiro

**PROCESSO Nº.:** 50041075620198130209

**CÂMARA/VARA:** Unidade Jurisdicional Cível

**COMARCA:** Curvelo

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** NGDS

**IDADE:** 83 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamentos - Pradaxa® (etexilato de dabigatrana 110 mg), Lucentis® (ranibizumabe 10 mg/ml) ou Avastin® (bevacizumabe 25mg/ml)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** H 34 (oclusões vasculares da retina), J 44, E 10, I 10, I 48

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica farmacológica para as morbidades apresentadas pelo requerente

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 24372, 64784, 46647

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002479

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações acerca das doenças de que é acometido o interessado NGDS (diabetes, insuficiência respiratória, hipertensão arterial e arritmia), bem como se o(s) medicamento(s) acima mencionado(s) são os únicos indicados para o tratamento das moléstias mencionadas. Em caso negativo, quais os medicamentos similares recomendados. Informe-se, ainda, as formas de tratamento da patologia. Ressalte-se que o interessado já recebeu as aplicações das injeções intravítreas pleiteadas.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico para judicialização da saúde emitido pela médica de CRMMG nº 64784, sem data, trata-se de paciente com diagnóstico de oclusão venosa central da retina do olho direito, associada a edema

macular, foi prescrito por ela o uso contínuo de bevacizumabe 25 mg/ml intravítreo.

Em relatório da clínica de Olhos de Curvelo, datado de 20/09/2019, emitido pelo médico de CRMMG nº 46647, consta que foi prescrito o uso de ranibizumabe 10 mg/ml ou bevacizumabe 25 mg/ml em injeções intravítreas uma vez ao mês, inicialmente durante 03 meses, com o objetivo de evitar a perda de visão progressiva do paciente.

Conforme relatório médico para judicialização da saúde emitido pela médica de CRMMG nº 24372, sem data, trata-se de paciente com diagnóstico de J44, E 10, I 10 e I 48. Foi prescrito por ela o uso contínuo de Pradaxa® (dabigatrana 110 mg), em substituição ao uso da varfarina (regularmente disponível na rede pública), como profilaxia de eventos tromboembólicos secundários a arritmia (fibrilação atrial), sob a justificativa de dificuldade de monitoramento através do exame de RNI, exigido quando do uso da varfarina.

*“As **oclusões venosas da retina (OVR)** são a segunda desordem vascular retiniana em incidência após a retinopatia diabética, afetando aproximadamente 16 milhões de pessoas nos Estados Unidos, Europa, Ásia e Austrália.*

*A obstrução venosa retiniana secundária a formação de um trombo implica no ingurgitamento e dilatação do sistema venoso retiniano, hemorragias, edema intra-retiniano, isquemia, edema macular e diminuição da acuidade visual, de forma progressiva ou súbita, a depender da área foveal afetada.*

*As obstruções venosas são classificadas conforme a localização do evento trombogênico em: oclusão da veia central da retina (OVCR), hemioclusão de ramo da veia central da retina (ORVCR), podendo esta última acometer vaso maior ou macular, diferindo quanto a associações sistêmicas, fisiopatologia, idade média de início, curso clínico e terapia.*

*A incidência da OVR varia conforme a faixa etária, acometendo raramente crianças e aumentando exponencialmente a partir da sexta*

década de vida, todavia sem predileção de sexo afetado. Há uma variação étnica relevante com maior prevalência entre indivíduos de origem hispânica (0,69%) e asiática (0,57%), quando comparadas aos de origem caucasiana (0,37%). Estudos populacionais com dados dos EUA, Europa, Ásia e Austrália indicam uma incidência de 5,2/1000 novos casos de OVR, sendo 4,2 por ORVCR e 0,8 por OVCR.

A etiologia da OVR é multifatorial e a patogênese precisa permanece obscura. Acredita-se que o evento desencadeador seja a formação de um trombo ao nível da veia central da retina, na lâmina cribrosa ou posterior a ela ou em um de seus ramos, com proliferação endotelial e reação inflamatória secundária. A aterosclerose da artéria central da retina também pode estar implicada ao causar um fluxo venoso turbulento e dano endotelial...

Os fatores de risco sistêmicos, com evidência científica comprovada, para oclusão retiniana são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, síndrome de hiperviscosidade sanguínea, dislipidemia e trombofilias. A hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco mais relevante, sobretudo nos indivíduos acima de 60 anos, estando presente em 64% das oclusões, com maior prevalência na ORVCR e, quando não tratada adequadamente, associa-se a recorrência em 88%. A dislipidemia é o principal fator de risco para oclusões venosas em pacientes com idade inferior a 50 anos.

O edema macular é a principal causa de baixa acuidade visual na oclusão da veia da retina (OVR). Sua detecção, localização e classificação são cruciais para a prevenção e tratamento da perda visual por OVR.

As graves consequências da OVR e sua crescente prevalência tornam o tratamento necessariamente mais efetivo e aplicável. Historicamente, a fotocoagulação a laser foi o principal tratamento. Contudo, com a introdução da terapia com os inibidores de fator de crescimento endotelial vascular (Anti-VEGF) e com a instituição dos agentes corticosteroides intravítreos (triancinolona e dexametasona) com propriedades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e antiedematosas permitiu-se um maior controle da

*formação e refratariedade do edema macular cistoide (EMC) nas OVRs.*

*Assim, para o tratamento do edema macular secundário à oclusão da venosa da retina, têm-se medicações anti-VEGF e os implantes de dexametasona como primeira linha de tratamento, a fotocoagulação a laser focal ou em grade nas oclusões de ramo, como segunda linha de tratamento. A panfotocoagulação é indicada em casos de isquemia periférica que mostrem neovascularização de retina, íris ou ângulo.*

Recentemente através da Portaria conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018, foram aprovadas as diretrizes para o tratamento da degeneração macular relacionada a idade (DMRI) forma neovascular, sendo incorporado o uso intravítreo do agente anti-VEGF (bevacizumabe 25mg/ml), e através da Portaria SCTIE/MS nº 18 de 07 de maio de 2021, foram incluídos os agentes anti-VEGF (ranibizumabe e aflibercepte) para o tratamento da DMRI em pacientes maiores de 60 anos.

A Portaria SCTIE/MS nº 39 de 21 de setembro de 2020, tornou pública a decisão de incorporar o ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme protocolo do Ministério da Saúde e a assistência oftalmológica no SUS.

A oclusão venosa da retina, é a segunda desordem vascular retiniana em incidência após a retinopatia diabética, é condição clínica que também possui indicação de tratamento com o uso intravítreo de agentes anti-VEGF, como as demais condições previstas nos protocolos para o tratamento de (DMRI E EMD) no SUS.

Inclusive a Secretaria Estadual de Saúde de Goiás, através da Portaria nº 05/2019 publicada no Diário Oficial em 19 de agosto de 2019, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento medicamentoso do edema macular secundário a oclusão venosa da retina (central e de ramo) no Estado de Goiás, com o uso de agentes anti-VEGF (ranibizumabe ou aflibercepte), e implante de corticosteroides (triancinolona e dexametasona).

No **caso concreto**, apesar da inexistência no SUS nacional, de protocolo específico para o tratamento do edema macular secundário à

oclusão venosa da retina (central e de ramo), consta que o paciente possui diagnóstico de oclusão venosa central da retina do olho direito, associada a edema macular, tendo sido prescrito o uso de injeções intravítreas de bevacizumabe ou ranibizumabe, em conformidade com as diretrizes atuais, podendo ser utilizado um dos três representantes dos agentes anti-VEFG recentemente incorporados ao SUS para o tratamento de (DMRI E EMD).

**Pradaxa®** (etexilato de dabigatrana 110 mg): não disponível no SUS, é um novo anticoagulante oral que age inibindo diretamente a trombina (importante fator na sequência de reações químicas que culminam com a formação de coágulos sanguíneos), a dabigatrana também *inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina*. Segundo os resultados de um ensaio clínico que comparou a Dabigatrana com a Varfarina (disponível no SUS), a Dabigatrana possui eficácia e segurança semelhantes a esta última, no que se refere à prevenção de eventos tromboembólicos cerebrais e sistêmicos em portadores de arritmia.

O etexilato de dabigatrana possui indicação de bula aprovada na ANVISA, para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte; prevenção de AVC (acidente vascular cerebral), embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com Fibrilação Atrial; tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por cinco a dez dias; e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou EP recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente. O medicamento é contraindicado em insuficiência renal grave e pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda devem descontinuar o tratamento.

A introdução de quatro novos anticoagulantes orais (NACO), não disponíveis no SUS, representa alternativa na prática clínica para prevenção de fenômenos tromboembólicos, principalmente para pacientes que

apresentem contraindicações e grandes limitações ao uso da tradicional Varfarina. Tratam-se dos inibidores diretos do fator Xa (fator dez ativado), como a Rivaroxabana, a Apixabana e a Edoxabana, e o inibidor direto da trombina (fator IIa), a Dabigatrana.

Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem: maior previsibilidade da atividade farmacocinética; efeito anticoagulante com início e término rápidos; baixa interação medicamentosa; ausência de interações alimentares; uso em doses fixas; comodidade de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI). Mais recentemente, a possibilidade de uso de agentes reversores específicos para Dabigatrana (idarucizumabe) e para a Rivaroxabana e Apixabana (andexanet-alfa), em caso de sangramento potencialmente fatal ou devido a procedimento de urgência.

*“O conforto proporcionado pelos NACOs, pela não necessidade de monitorização do nível de anticoagulação, entretanto, não deve ser confundido com a não necessidade de fármaco vigilância e de atenção periódica ao paciente como um todo”.*

Dentre as desvantagens, destacam-se: custo muito superior à Varfarina; uso restrito em pacientes com insuficiência renal moderada / grave e disfunção hepática moderada/grave; possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal no caso de suspensão mesmo que transitória, pela perda rápida de seus efeitos anticoagulantes, ficando o paciente em risco de eventos embólicos; uso em duas tomadas diárias; impossibilidade de controlar/monitorar seu efeito por testes laboratoriais, são fatores que também exigem cautela com seu uso.

A comodidade gerada pela possibilidade do uso de um anticoagulante oral que não exige monitoramento frequente, pode tanto aparentar uma certa vantagem, como, também representar uma situação de risco adicional para o paciente, pois, sem qualquer monitoramento, esses pacientes ficam mais expostos a possibilidade de atraso no diagnóstico das complicações hemorrágicas, previstas tanto para os novos anticoagulantes, quanto para a Varfarina.

Os estudos disponíveis **não revelam** um “benefício líquido” maior com o uso dos novos anticoagulantes orais em detrimento ao uso da tradicional Varfarina, disponível no SUS. Os estudos disponíveis demonstraram que os NACOs não são inferiores ou superiores à Varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos, e que foram associados a menores riscos de sangramento grave.

A adesão à Varfarina tende a ser cada mais difícil pela necessidade de acompanhamento laboratorial frequente e necessidade de ajuste de doses, fato que tem contribuído para que sua prescrição venha sendo gradualmente substituída pela prescrição dos NACOs.

Mais estudos são necessários para que se estabeleçam os perfis de pacientes realmente mais favoráveis ao uso dos NACOs, levando-se em conta a relação de custo/efetividade. Devem ser apresentados elementos técnicos de convicção que indiquem que o(a) paciente não conseguiu permanecer na faixa terapêutica de relação internacional de normatização com o uso prévio da varfarina disponível na rede pública.

A Varfarina disponível no SUS através do componente básico de assistência farmacêutica, distribuída pelo Município; constitui-se ainda em anticoagulante de referência utilizado há décadas (+ de 50 anos de uso); em doses ajustadas, é uma alternativa profilático/terapêutica para a maioria das situações clínicas com indicação de anticoagulação contínua, por ser altamente eficaz na profilaxia de fenômenos tromboembólicos e não menos segura que os novos anticoagulantes orais.

A Varfarina possui a possibilidade de atenuação de seu efeito pela administração de vitamina K ou hemoderivados. Tem ainda como fator “positivo”, o efeito terapêutico prolongado, de modo que o esquecimento de uma dose habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica.

*A dificuldade do manejo clínico com o uso da Varfarina, deve-se a sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. Interações medicamentosas e alimentares, estreita janela terapêutica (RNI alvo 2-3 / limite entre eficácia e risco de sangramento) e exigência de permanência de tempo médio na faixa*

*terapêutica (TTR médio individual maior que 65-70%), são os principais fatores limitadores/complicadores para o seu uso e o motivo da necessidade de monitoramento.*

A posologia/dose da Varfarina requer controle/monitoramento ambulatorial através do exame de RNI. O exame deve ser realizado pelo menos semanalmente durante o início da terapia anticoagulante (fase do ajuste de dose), e posteriormente pelo menos mensalmente quando o RNI alvo é atingido, e mantém-se estável.

*Através do exame de RNI o médico tem a percepção da efetividade ou risco do tratamento. Pacientes que se encontram fora da janela terapêutica (RNI alvo) com mais frequência tem menor probabilidade de benefício com o uso da Varfarina.*

Quando do uso da Varfarina, o exame de RNI é utilizado para o monitoramento/controle ambulatorial, sua realização é necessária para um bom controle dos pacientes em uso da mesma. O exame permite o ajuste periódico da dose da varfarina, fato que torna possível a redução do risco da ocorrência de complicações hemorrágicas. *O exame também está disponível no SUS, através das unidades básicas de saúde.*

Atualmente, apesar da ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas, não se dispõe, no momento, de um anticoagulante ideal, completamente seguro, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, e sem necessidade de monitorização laboratorial.

O sucesso do tratamento anticoagulante está muito mais influenciado pela educação do paciente e/ou familiares e cuidadores, do que pela escolha específica do anticoagulante oral *per se*.

No **caso concreto** não foram identificados elementos técnicos de convicção, que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico do etexilato de dabigatrana, em detrimento ao uso da Varfarina regularmente disponível na rede pública, disponibilizada através do Município, para a finalidade / indicação clínica do paciente.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Portaria SCTIE/MS nº 18, de 07 de maio de 2021. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o aflibercepte e ranibizumabe para tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular em pacientes acima de 60 anos, conforme Protocolo do Ministério da Saúde e Assistência Oftalmológica no SUS.
- 2) Relatório de Recomendação nº 549, agosto/2020. CONITEC. Ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921\\_Relatorio\\_Ranibizumabe\\_EMD\\_549.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Ranibizumabe_EMD_549.pdf)
- 3) Portaria nº 50, de 5 de novembro de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o aflibercepte para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, condicionada à negociação de preço a partir da proposta apresentada pelo demandante e à elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.
- 4) Portaria SCTIE/MS nº 39 de 21 de setembro de 2020, torna pública a decisão de incorporar o ranibizumabe para tratamento de Edema Macular Diabético (EMD), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme protocolo do Ministério da Saúde e a assistência oftalmológica no SUS
- 5) Portaria Conjunta nº 18 de 02 de julho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Degeneração Macular Relacionada com a Idade (forma neovascular).
- 6) Portaria nº 05/2019 SES - Goiás, aprova o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para o Tratamento Medicamentoso do Edema Macular secundário a Oclusão Venosa da Retina (Central e de Ramo), no Estado de Goiás*.  
[https://www.saude.go.gov.br/images/imagens\\_migradas/uploads/2017/10/portaria-05.2019-protocolo-edema-macular-secundario-a-oclusao-venosa-da-retina.pdf](https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/uploads/2017/10/portaria-05.2019-protocolo-edema-macular-secundario-a-oclusao-venosa-da-retina.pdf)
- 7) SUS oferta novo tratamento para pacientes com degeneração macular.

<https://bvsmms.saude.gov.br/sus-oferta-novo-tratamento-para-pacientes-com-degeneracao-macular/>

8) Oclusão de Ramo da veia Central da Retina. Arq. Bras. Oftalmol. 2003;66:897-900. <https://www.scielo.br/j/abo/a/r9w4VqsxT6ngptDHxs55WTG/?format=pdf&lang=pt>

9) Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia, Arq. Bras. Cardiol. 2013; 101(3supl.3): 1-93

10) Protocolo de Anticoagulação Ambulatorial na Prática Clínica da prefeitura de Belo Horizonte.

[www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/geas/protocoloanticoagulacao.pdf](http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/geas/protocoloanticoagulacao.pdf)

11) CONITEC, Relatório de recomendação Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatrana. Dezembro/2018.

12) Portaria Nº 11, de 4 de fevereiro de 2016. Torna pública a decisão de não incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS.

**V – DATA:**

25/10/2021

NATJUS – TJMG