



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 585/2019

Vitória, 12 de abril de 2019.

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial da Fazenda Pública de Cachoeiro de Itapemirim – MM. Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti – sobre o medicamento: **Eltrombopag (Revolade®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial e laudo médico anexado aos autos, emitido em 04/04/19, em receituário do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim (HECI) pelo Dr. André Sena Pereira, o requerente é portador de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) crônica, refratário ao corticoide e imunoglobulina, sem condições de esplenectomia devido a comorbidades: pneumopatia (já tratada), Cushing (pelo corticoide) e trombose venosa profunda (janeiro 2019). Paciente foi medicado com enoxaparina em janeiro passado, depois rivaroxabana, tendo que ser suspenso devido a plaquetopenia importante, o que levou a várias internações nos últimos meses devido ao sangramento. Paciente atualmente internado nesse hospital (HECI) devido ao tromboembolismo pulmonar e em uso intermitente de heparina devido a severa plaquetopenia. Diante do quadro, da gravidade e do risco de morte, solicita liberação do medicamento Eltrombopag (Revolade®). Este medicamento está liberado para uso para pacientes portadores de PTI crônica com contraindicação a esplenectomia.
2. Às fls. 15 consta formulário para prescrição de medicamentos/fórmulas nutricionais não padronizadas, com informações do mesmo teor do laudo supracitado.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

3. Às fls. 16 consta laudo médico emitido em 26/03/19 pelo médico supracitado, com as seguintes informações: paciente refratário a corticoide e imunoglobulina, contraindicado a esplenectomia devido a comorbidades e incapacidade de elevação de plaquetas acima de 50.000 mm³. Contraindicado o uso de Ladogal (danazol), ciclofosfamida, ciclosporina e vincristina.
4. Consta LME e protocolo de atendimento na Farmácia Cidadã de Cachoeiro de Itapemirim, datado de 27/03/19.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que 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 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 GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. **A Portaria SAS/MS nº 1316 de 22 de novembro de 2013 atualiza e aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Púrpura Trombocitopênica Idiopática definindo os critérios diagnósticos, terapêuticos e de acompanhamento da patologia.**

DA PATOLOGIA

1. A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunonológica, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e geralmente benigna, de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta e, quanto ao tempo de evolução, como aguda ou crônica.
2. Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se auto anticorpos, geralmente da classe



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

IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes.

3. A apresentação clínica da PTI se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são $< 10.000/\text{mm}^3$. Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária $> 30.000/\text{mm}^3$ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (contagens $< 20.000/\text{mm}^3$).
4. Séries de casos de pacientes com PTI acompanhados ao longo de vários anos demonstram que a morbimortalidade relacionada à doença é baixa, aproximando-se daquela da população geral, ao passo que as complicações relacionadas ao tratamento não são desprezíveis. Tais dados sugerem que o tratamento deva ser reservado a pacientes com trombocitopenia grave e sintomática, uma vez que o risco de complicações dele decorrentes pode ser até maior do que o sangramento em si.

DO TRATAMENTO

1. Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada (acima de $30.000\text{-}50.000/\text{mm}^3$) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento. Estima-se que somente cerca de 20% desse grupo necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes. Tais dados sugerem que o tratamento medicamentoso deve ser reservado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/ mm^3) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de $50.000/\text{mm}^3$).



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

2. Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.
3. Diante da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia, a imunoglobulina humana intravenosa está indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas, e de sangramento dos tratos digestivo ou urinário.
4. Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. A esplenectomia é também a opção terapêutica a PTI crônica com necessidade de uso crônico de corticosteroides.
5. Inexiste consenso em relação à definição e ao tratamento da PTI refratária. Um comitê internacional de especialistas a definiu como:
 - presença de plaquetopenia persistente e grave (< 50.000/mm³);
 - necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias;
 - falha à esplenectomia.
6. O benefício do tratamento medicamentoso da doença refratária não foi estabelecido por meio de estudos randomizados. Diante disso, a maior parte das recomendações deriva de estudos observacionais e opinião de especialistas.
7. Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). Porém o uso crônico de corticosteroides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente a efeitos



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

adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida.

8. A revisão sistemática publicada por Vesely e outros, buscou avaliar a eficácia de agentes de diversas classes farmacológicas em pacientes com PTI refratária a esplenectomia. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de melhores estudos. **Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram Azatioprina, Ciclofosfamida, Danazol e Vincristina.**

9. Dessa forma, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina, ciclofosfamida e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida e azatioprina.

DO PLEITO

1. **Revolade® 50mg (Eltrombopag)** é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides ou esplenectomia (retirada do baço). **Revolade®** está



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

indicado apenas para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas. O mesmo se encontra registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Eltrombopag** 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. Todavia, cumpre informar que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) – Componente Básico da Assistência Farmacêutica, os medicamentos corticóides: **Prednisona comprimidos de 5 e 20 mg, Dexametasona ampolas de 4 mg/mL e comprimidos de 4 mg e Metilprednisolona ampolas de 500 mg**, que se constituem em alternativas terapêuticas eficazes para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática e considerados primeira linha de tratamento. Ressalta-se que os mesmos são disponibilizados através das Farmácias das Unidades Básicas de Saúde (rede municipal).
3. Esclarecemos que caso o paciente seja portador de **Púrpura trombocitopênica Refratária** (a todos os tratamentos de primeira linha, disponibilizados na rede municipal de saúde), estão padronizados na RENAME – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, os medicamentos: **Imunoglobulina humana intravenosa ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g, Ciclofosfamida drágeas de 50 mg, Azatioprina comprimidos de 50 mg, Danazol cápsulas de 100 e 200 mg e Vincristina frasco-ampola de 1 mg/mL** sendo disponibilizados pela rede estadual de saúde.



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

4. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com **azatioprina** ou **ciclofosfamida**, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com **danazol**. **Vincristina** é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina, ciclofosfamida e danazol).
5. O uso de eltrombopag, um estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes com PTI previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento, através do resultado de ensaios clínicos randomizados com período curto de acompanhamento, variando de 6 semanas a 6 meses. Porém o medicamento **está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança a longo prazo é desconhecida. Trata-se de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança para ser considerado como alternativa terapêutica, fora de ensaios clínicos.**
6. De acordo com documentos médicos anexados aos autos, o “paciente é refratário a corticoide e imunoglobulina, contraindicado a esplenectomia devido a comorbidades e incapacidade de elevação de plaquetas acima de 50.000 mm³. Contraindicado o uso de Ladogal (danazol), ciclofosfamida, ciclosporina e vincristina”.
7. **No entanto, não traz informações pormenorizadas sobre a refratariedade frente aos tratamentos prévios e tentativa de utilização de todos os medicamentos disponibilizados na rede pública, informando a dose, período de uso, ajustes de dose e possíveis associações utilizadas,**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

contraindicação absoluta, baseada em evidências científicas, ou falha terapêutica quando em uso desses, bem como não foram juntados aos autos exames laboratoriais, que pudessem justificar a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.

8. Dessa forma, considerando que a rede pública de saúde disponibiliza diversas alternativas terapêuticas consideradas primeira linha de tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática, inclusive alternativas no caso de refratariedade; considerando que não constam nos autos exames laboratoriais e informações detalhadas de utilização prévia ou motivo de falha terapêutica com o uso de **todos** os medicamentos padronizados (na rede municipal e estadual) ou descrição pormenorizada do insucesso terapêutico com o uso dos mesmos, que possam vir a comprovar a refratariedade do paciente (dose, período de uso, ajustes posológicos e associações utilizadas); considerando que o medicamento Eltrombopag apesar de ser considerado útil no tratamento da PTI refratária, está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança a longo prazo é desconhecida; **este Núcleo entende que, com base apenas nos documentos encaminhados, não foi verificada a impossibilidade do Requerente de se beneficiar com as inúmeras alternativas terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde, em conformidade com as Diretrizes do Ministério da Saúde.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1316 dezembro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Púrpura Trombocitopênia Idiopática**. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-purpura-tromboc-idiopatica-livro-2013.pdf>>. Acesso em 12 abril 2019.

REVOLADE® ELTROMBOPAG. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf>. Acesso em 12 abril 2019.

Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. Ann Intern Med 2004;140:112-20. Acesso em 12 abril 2019.