



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 75 /2012
Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: ticlopidina.

Nomes Comerciais¹: Ticlid®, Plavasc®, Plaketar®, Ticlobal®, Desagreg®.

Medicamento de Referência: Ticlid®.

Medicamentos Similares: Plavasc®, Plaketar®, Ticlobal®, Desagreg®.

Medicamentos Genéricos: cloridrato de ticlopidina.

Sumário

1. O que é a ticlopidina?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	3
6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	4

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a ticlopidina?

A ticlopidina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um medicamento antiagregante plaquetário que produz a inibição da agregação das plaquetas e a liberação de fatores plaquetários, evitando a formação de trombos (coágulos). Sua forma de apresentação é em comprimido de 250mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC) primário ou recorrente, em pacientes com história de pelo menos um dos seguintes eventos: AVC isquêmico completo, AVC menor, déficit neurológico isquêmico reversível ou ataque isquêmico transitório (inclusive amaurose monocular transitória).
2. Prevenção de acidentes isquêmicos extensos, especialmente coronarianos, em pacientes com arteriosclerose obliterante crônica dos membros inferiores, com sintomas de claudicação intermitente (suprimento sanguíneo insuficiente durante a atividade muscular).
3. Prevenção e correção dos distúrbios plaquetários induzidos por circuitos extracorpóreos: cirurgia com circulação extracorpórea; hemodiálise crônica
4. Prevenção de oclusões subagudas após implante de “stent” coronariano.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Revisão Sistemática realizada por Sudlow et al., 2011, comparou a eficácia e a segurança de derivados tienopiridina (ticlopidina e clopidogrel) versus aspirina (**ácido acetilsalicílico***) para a prevenção de eventos vasculares sérios (infarto, acidente vascular cerebral do miocárdio ou morte vascular) em pacientes de alto risco, e especificamente em pacientes com AIT (Acidente Isquêmico Transitório) anterior ou acidente vascular cerebral isquêmico. **Este estudo concluiu que as tienopiridinas são pelo menos tão eficazes quanto o ácido acetilsalicílico* na prevenção de eventos vasculares sérios em pacientes de alto risco.** ¹ Entretanto, as tienopiridinas estão associados a um maior risco de erupção cutânea e diarreia (ticlopidina mais do que clopidogrel) e ticlopidina é associada com neutropenia. Estudos observacionais têm encontrado a ticlopidina associada com um excesso significativo tanto de trombocitopenia como de púrpura trombocitopênica trombótica.⁵

Outra revisão sistemática comparou o uso da ticlopidina mais aspirina (**ácido acetilsalicílico***) versus anticoagulantes orais (**varfarina***, acenocumarol, femprocumona) com ou sem ácido acetilsalicílico, ou versus a **heparina*** padrão; e relatou que nenhum efeito foi observado na mortalidade total. Nenhum dos estudos individuais mostraram um benefício de ticlopidina associada à aspirina. Os resultados combinados de todos os estudos indicaram uma falta de benefícios da ticlopidina associada à aspirina. Além disso, **os efeitos colaterais hematológicos da ticlopidina ainda são motivo de preocupação, e acompanhamento rigoroso da contagem de células sanguíneas é recomendado. Os médicos devem também estar cientes da possibilidade de complicações raras, embora potencialmente fatais, tais como púrpura trombocitopênica trombótica.**⁶

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzilPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>.

Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Sudlow Cathie LM, Mason Gillian, Maurice James B, Wedderburn Catherine J, Hankey Graeme J. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub1

⁶ Cosmi Benilde, Rubboli Andrea, Castelvetti Cristina C, Milandri Milena. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011 In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133.pub4



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A reação mais comumente relatada foi: diarreia, seguida em frequência, pela náusea. Foram reportados **neutropenia** (quantidade de neutrófilos abaixo do normal) incluindo neutropenia severa, além da ocorrência rara de **púrpura trombocitopênica trombótica**. **Complicações hemorrágicas**, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe (sangramento do nariz) podem ocorrer durante o tratamento. Foram relatados casos de **hemorragia pré e pós-operatória**. Foram descritos também casos de erupções cutâneas, particularmente maculopapulares ou urticariformes, freqüentemente acompanhados com prurido (coceira). O tratamento com ticlopidina foi acompanhado do aumento das enzimas hepáticas. Foram relatados raros casos de **hepatite** (citólítica e colestática) nos primeiros três meses de tratamento. A evolução foi em geral favorável após suspensão do tratamento. No entanto foram relatados casos raríssimos de óbito. Foram relatados casos muito raros de reações imunológicas com diferentes manifestações, tais como: reações alérgicas, **anafilaxia**, artralgia (dor nas articulações), **pneumopatia alérgica**, vasculite, síndrome lúpica, edema de Quincke (tipo de urticária), nefropatia (lesão ou doença no rim) por hipersensibilidade e eosinofilia. Neutropenia e, mais raramente, pancitopenia, assim como trombocitopenia isolada ou excepcionalmente associada à anemia hemolítica, foram descritas durante o tratamento com a ticlopidina. O uso de ticlopidina pode ser acompanhado de elevação isolada ou não da fosfatase alcalina, transaminases (mais que 2 vezes o limite de normalidade) e bilirrubina (pequeno aumento).

6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos: **heparina sódica 5.000 UI/ 0,25 mL**, **ácido acetilsalicílico**, e **varfarina sódica** por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.