ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 78/2018

Tecnologia: Rivaroxabana (Xarelto®)
Autor: I. M. F. F., 80anos, feminino.
Processo n°: 5009496-42.2017.4.04.7204
Comarca/Subseção Judiciária: Criciúma
Réu (s): Município de Içara, Estado e União
Processo recebido em: 26/02/2018
Nota técnica emitida em: 01/03/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Consta em laudo médico datado de 17/10/2017, anexado aos autos (Evento 1, OUT2, Página 10) que a autora, de 78 anos de idade, apresenta "Fibrilação Atrial Permanente (CID10 I48) e Insuficiência Cardíaca (CID10 I50)" e necessita de tratamento farmacoterapêutico contínuo com Rivaroxabana. A médica assistente ressalta no documento que não é possível a substituição por medicamentos genéricos ou medicamentos de mesma classe terapêutica, disponíveis no SUS, "devido à falha terapêutica prévia e ao risco de acidente vascular cerebral isquêmico cardioembólico". Em formulário para requerimento de medicamentos, datado de 21/08/2017 (Evento1, OUT2, Páginas 18-19), o médico assistente relata que a autora utilizou alternativa terapêutica do SUS, qual seja Varfarina, por sete meses e apresentou "dificuldade em manter um nível de anticoagulação adequado, diversos hematomas espontâneos nos membros, hemorragias conjuntivais". Assim, segundo o médico assistente, o não uso do medicamento pleiteado pode levar a eventos cardioembólicos e morte.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca
I: Rivaroxabana
C: Varfarina, Placebo, outros tratamentos
O: Prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico cardioembólico

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 27 de fevereiro de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed*,

Diretrizes e Recomendações nacionais e internacionais também foram analisadas, e entre as agências recomendatórias analisadas estão: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

DESCRIÇÃO DAS DOENÇAS

CID10 I48 – "Flutter" e fibrilação atrial

A fibrilação atrial (FA), consiste em uma taquiarritmia supraventricular causada por ativação atrial descoordenada, geralmente associada a uma resposta ventricular irregular. A FA pode surgir em decorrência de anormalidades estruturais cardíacas (anatômicas), metabólicas, funcionais e/ou devido ao efeito de fármacos[1]. A FA pode também se desenvolver como uma complicação tardia após cirurgia cardíaca. O surgimento da FA, nestes casos, prolonga o período de internação hospitalar e está relacionado a pior prognóstico podendo favorecer complicações hemodinâmicos e tromboembólicos[2].

Atualmente, estima-se que a FA seja a forma mais comum de arritmia, muito frequente na população idosa, com alto grau de morbidade e mortalidade, devido principalmente ao risco de progressão para insuficiência cardíaca e tromboembolismo associados, os quais aumentam o risco de incidência de acidente vascular cerebral (AVC) nos pacientes acometidos. Tais eventos trombogênicos ocorrem possivelmente devido ao escoamento irregular do fluxo sanguíneo e anormalidades nas paredes dos vasos sanguíneos, as quais também prejudicam o fluxo de sangue no local. Os principais sintomas da FA incluem palpitações, falta de ar, tontura, déficit neurológico focal, dentre outros[1,2].

CID10 I50 – Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição na qual o coração não consegue bombear sangue em quantidade adequada para o corpo, com isso o sangue circula com maior dificuldade e lentidão, prejudicando o transporte de oxigênio e nutrientes. Os fatores desencadeantes da IC incluem: disfunção ventricular esquerda; hipertensão não controlada, urgência ou emergência hipertensiva; excesso de volume sanguíneo (volemia); comorbidades pulmonares (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica) e lesão cerebral vascular, dentre outros[3]. Os sinais e sintomas, mais presentes são: cansaço, falta de ar,

fraqueza, edema pulmonar, diminuição do apetite e inchaço pelo corpo, especialmente nas pernas quando acamado. Além disso, como resultado do enfraquecimento do coração, o mesmo pode aumentar de tamanho e enrijecer, favorecendo o desenvolvimento de comorbidades, como por exemplo: insuficiência renal crônica[4,5]. Cabe salientar que, a IC em pacientes com fibrilação atrial **(caso da autora)** é um importante fator de risco tromboembólico, além disso, a IC é considerada como um fator de risco por reduzir a faixa terapêutica em pacientes tratados com terapia anticoagulante a base de varfarina, o que pode contribuir para desencadear eventos tromboembólicos e aumento do risco de hemorragias em pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, concomitantemente **(caso da autora)**. Neste contexto, novos anticoagulantes orais (NOACs), como a Rivaroxabana, têm sido recomendados nestes casos, devido ao efeito terapêutico mais previsível e perfil de risco hemorrágico mais favorável do que a Varfarina[6].

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: Rivaroxabana	**Forma farmacêutica:** comprimido revestido	
Classe terapêutica: antitrombótico	**Concentração:** 15 mg	
Tempo de tratamento: contínuo	**Posologia:** 1 comprimido 1 x ao dia	
Indicação em bula: a) prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular com um ou mais fatores de risco: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos ou mais, diabetes mellitus, AVC ou ataque isquêmico transitório, anteriores; b) tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de TVP e embolia pulmonar (EP) recorrentes após TVP aguda, em adultos; e c) tratamento de EP e prevenção de EP e TVP recorrentes, em adultos[7].		
Registros: (X) ANVISA[8] (X) FDA[9] (X) EMA[10] (X) CANADÁ[11] (X) REINO UNIDO[12] (X) AUSTRÁLIA[13]		
Avaliação pela CONITEC: ( ) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL (X) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL[14]		
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?		
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[6] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, OUT2, Página 9).

Em 2016, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC), tornou pública a decisão **de não incorporar os novos anticoagulantes orais** (apixabana,

rivaroxabana e dabigatrana) para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar no âmbito do SUS. Segundo a CONITEC, as evidências científicas disponíveis comprovaram que os novos medicamentos são **não inferiores à varfarina (disponível no SUS)**, existe a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais e a ausência de antídoto[14].

As agências recomendatórias internacionais do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADHT)[15] e Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence* – NICE)[16] recomendam o uso da rivaroxabana para prevenção de AVC e FA, citando como critério de inclusão no tratamento, pacientes que não tenham obtido anticoagulação adequada com a varfarina (**caso da autora**). A agência australiana *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS)[17] avaliou, e também recomendou o uso do medicamento rivaroxabana para prevenção de AVC ou embolia pulmonar, em pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de AVC ou embolia sistêmica.

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que as recomendações emitidas por estas agências internacionais não são obrigatórias no Brasil, entretanto, certamente descrevem informações complementares importantes visando garantir melhor eficácia e segurança terapêutica[18].

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Savarese e colaboradores (2016)[6,] conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o **objetivo de avaliar a eficácia e segurança de novos anticoagulantes orais (NOACs) em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) e Insuficiência Cardíaca (IC)**. Foram incluídos nesta revisão quatro ensaios clínicos controlados e randomizados, envolvendo 26.384 indivíduos com IC, dos quais 13.251 foram tratados com NOACs e 13.133 com varfarina. A média de idade dos pacientes era de 70 anos, sendo 36% mulheres e o tempo de acompanhamento foi de 1,5 a 2,8 anos. Os desfechos avaliados foram: risco de acidente vascular e embolia sistêmica, hemorragia maior, hemorragia intracraniana, todos tipos de hemorragia, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Como resultados os autores evidenciaram que, em pacientes **com FA e IC (caso da autora) os novos anticoagulantes orais, incluindo rivaroxabana, diminuíram em 14,4% o risco de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, 23,2% a hemorragia maior, 57,3% a hemorragia intracraniana e 11,6% algum tipo de hemorragia, quando comparado à**

varfarina. Porém, não houve diferença significativa entre NOACs *versus* a varfarina na relação das taxas de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Cabe ressaltar que segundo os autores, a IC é considerada como um fator de risco por reduzir a faixa terapêutica em pacientes tratados com terapia anticoagulante a base de varfarina, o que pode contribuir para desencadear eventos tromboembólicos e aumento do risco de hemorragias. **Como conclusão, os autores verificaram que o tratamento com rivaroxabana em pacientes com FA e IC, demonstrou reduzir significativamente as taxas de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, hemorragia maior, hemorragia intracraniana e outros tipos de hemorragias, quando comparado à varfarina.**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que a autora, de 78 anos, é acometida por "Fibrilação Atrial Permanente (CID10 I48) e Insuficiência Cardíaca (CID10 I50)"; considerando que a mesma já utilizou a alternativa disponível no SUS, qual seja, varfarina, por sete meses e apresentou "dificuldade em manter um nível de anticoagulação adequado, diversos hematomas espontâneos nos membros e hemorragias conjuntivais"; considerando o pedido de rivaroxabana e a declaração do médico assistente de que, o não uso deste medicamento poderá "levar a aumento do risco de eventos cardiovasculares e morte"; considerando que, apesar da não recomendação por parte da CONITEC, as agências recomendatórias internacionais orientaram favoravelmente o uso da rivaroxabana para prevenção de AVC e FA em pacientes que não apresentaram anticoagulação adequada com varfarina ou aqueles que apresentem um ou mais fatores de risco; e considerando a base de dados que o Núcleo utiliza, o estudo de saúde baseada em evidência utilizado no decorrer desta nota técnica, sugere que o tratamento com a rivaroxabana constitui uma alternativa à varfarina na terapia preventiva de AVC em pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca, reduzindo significativamente as taxas de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica, hemorragia maior, hemorragia intracraniana e outros tipos de hemorragias. No entanto, o Núcleo julga pertinente ressaltar que o medicamento pleiteado não possui antídoto.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portal Saúde Baseada em Evidências – Plataforma Dynamed. Disponível em: http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=0&sid=a7e94143-3673-4738-a8ad-5a1657190931%40sessionmgr104&bdata=Jmxhbmc9cHQtYnImc2l0ZT1keW5hbWVkLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=115288&db=dme. Acesso em: 27/02/2018.
2. UpToDate. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-and-flutter-after-cardiac-surgery?source=search_result&search=fibrila%C3%A7%C3%A3o+atrial&selectedTitle=11~150. Acesso em: 27/02/2018.
3. Brasil. Portal Saúde Baseada em Evidências – Plataforma Dynamed. Acute heart failure. Disponível em: http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?sid=2db61846-d990-4006-9b5b-3348d6119284%40sessionmgr4008&vid=6&bdata=Jmxhbmc9cHQtYnImc2l0ZT1keW5hbWVkLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=114879&anchor=General-Information. Acesso em: 24/11/2017.
4. Arquivos Brasileiros de Cardiologia – Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abc/v98n1s1/v98n1s1a01.pdf. Acesso em: 28/11/2017.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Journal of Heart Failure, v.18, p.891–975, 2016.
6. Savarese et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure, v. 4, n. 11, 2016. JACC: Heart Failure, 2016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177916303547?via%3Dihub
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do profissional. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asppNuTransacao=23655872017&pIdAnexo=10331418. Acesso em 27/02/2018.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de Registro. Xarelto. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351040441200851/?nomeProduto=xarelto. Acesso em: 27/02/2018.
9. Estados Unidos. Food And Drug Administration – FDA. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=022406. Acesso em: 27/02/2018.
10. União Europeia. European Medicines Agency – EMA. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.pdf. Acesso em 27/02/2018.
11. Canadá. Health Canada. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=1496&query=rivaroxaban. Acesso em 27/02/2018.
12. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/8419. Acesso em 27/02/2018.
13. Austrália. Therapeutic Goods Administration – TGA. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=269604. Acesso em 27/02/2018.
14. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf. Acesso em 27/02/2018.
15. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0327_complete_Xarelto%20PEm_Mar-28-14.pdf>. Acesso em: 01/03/2018.
16. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta256/resources/rivaroxaban-for-the-prevention-of-stroke-and-systemicembolism-in-people-with-atrial-fibrillation-pdf-82600494885061>. Acesso em: 01/03/2018.
17.Austrália. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2691P>. Acesso em: 01/03/2018.
18. Novaes HMD, Soárez PC. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.