



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1137/2020

Vitória, 30 de setembro de 2020

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Comarca de Castelo – MM. Juíza de Direito Dr^a. Valquíria Tavares Mattos – sobre o medicamento: **Rivaroxabana 20 mg (Xarelto®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos remetidos a este Núcleo, o requerente é portador de miocardia dilatada grau FEVE 22%, 46 anos, com evidência de grande trombo no V.E. na ressonância de coração e necessita de Rivaroxabana 20 mg (Xarelto®). CID I 48 (Fibrilação atrial).
2. Consta escala de CHA2DS2-VASc com pontuação final: 2.

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



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 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 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.



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

DA PATOLOGIA

1. A **Cardiomiopatia dilatada (CMD)** é uma doença miocárdica primária progressiva, de causa desconhecida e que se caracteriza por diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos.
2. O principal achado morfológico na CMD é a dilatação de ambos os ventrículos, e na maioria das vezes, dos átrios também. Frequentemente encontram-se trombos murais na parede do ventrículo esquerdo ou no átrio esquerdo e, os anéis das válvulas AV são costumeiramente dilatados, com insuficiência valvular severa. Na avaliação destes pacientes predominam os sintomas de insuficiência cardíaca esquerda com dispnéia progressiva e eventualmente ortopnéia e dispnéia paroxística noturna. Na evolução da sua doença, em determinado momento, 95% deles apresentam sinais e sintomas de franca insuficiência cardíaca global com ascite, hidrotórax, turgência jugular o que torna o prognóstico bem mais sombrio.
3. Na avaliação desta patologia, são importantes determinantes de morbi-mortalidade, a presença de arritmias variáveis desde as extrassístoles ventriculares unifocais isoladas às taquicardias ventriculares não sustentadas, história de tromboembolismo periférico, pulmonar ou cerebral e hiponatremia. No entanto, são as evidências clínicas e as medidas da disfunção ventricular que determinam a gravidade da CMD.
4. Miocardiopatias dilatadas (primárias ou secundárias) – Presença de um ou mais fatores abaixo: história de fenômenos tromboembólicos sistêmicos; cardiomegalia importante; ritmo de galope; insuficiência cardíaca classe funcional III e IV; fração de ejeção $<0,40$; fibrilação atrial; arritmias ventriculares complexas; distúrbios da condução intraventricular, com complexos QRS $> 120\text{mms}$ ou presença de assincronia ventricular demonstrada por ecocardiograma, com Doppler tissular.
5. 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



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

envelhecimento. Pode causar sensação de palpitações, apresentar-se com consequências hemodinâmicas diversas, provocar fenômenos tromboembólicos variados ou cursar com períodos assintomáticos de duração desconhecida.

6. 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).
7. 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. Com relação ao tratamento, estes pacientes se submetem à reeducação de hábitos alimentares, sociais e de atividades. A dieta deve ser pobre em sódio quando predominam os sintomas congestivos e também a água deve ser restrita quando o sódio plasmático é inferior à 130 mEq/l. É desaconselhado o uso de fumo e álcool. A atividade física moderada e orientada deve ser indicada e suspensa nos períodos de descompensação.
2. Os diuréticos, que fazem parte importante do tratamento, podem ser evitados quando a cardiomegalia é assintomática. Os vasodilatadores são as drogas de escolha para o tratamento inicial quando a disfunção ventricular passa a ser sintomática, já existindo evidências bem documentadas dos efeitos benéficos de alguns deles, como o inibidor da



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

enzima de conversão da angiotensina, enalapril (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study-CONSENSUS e Studies of Left Ventricular Dysfunction-SOLVD). O uso de digoxina, isoladamente ou em associação com outras drogas (como os vasodilatadores e os inodilatadores) se apoia em trabalhos que apontam efeitos benéficos em relação à fração de ejeção, à tolerância aos exercícios e à diminuição dos sintomas congestivos. No entanto, o trabalho produzido pelo Grupo de Investigação da digoxina na insuficiência cardíaca – prospectivo, randomizado e duplo cego – não mostrou queda na mortalidade mas apenas uma pequena diminuição (queda de 28%) nas internações para tratamento de descompensações cardíacas

3. Outra classe de drogas que vem sendo utilizada na tentativa de diminuir a velocidade de evolução da CMD é a dos betabloqueadores, por diminuir o impacto da estimulação excessiva exercida pelo sistema nervoso simpático sobre o coração deprimido pela doença, e pela observação clínica de pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca (redução significativa da mortalidade). O metoprolol tem sido o mais bem estudado mas outros dois, o carvedilol e o bucindolol, também tem sido tentado. Os efeitos destas drogas se expressam em melhoria dos sintomas, aumento na capacidade ao exercício e melhora na fração de ejeção, além de tendência favorável para aumento da sobrevida. Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio, os de primeira geração (verapamil, nifedipina e diltiazem) causam deterioração clínica e hemodinâmica, sendo portanto contra-indicados. A anlodipina no entanto, tem se mostrado capaz de melhorar a tolerância ao exercício e reduzir em 45% a mortalidade em pacientes com ICC classe IV. Estes efeitos devem, no entanto, ser melhor estudados.
4. Como a fração de ejeção baixa e a insuficiência cardíaca são os mais importantes fatores de risco para morte súbita por arritmias além do uso das drogas já citadas, vários anti-arrítmicos tem sido associados. Deles o que tem se mostrado mais promissor é a amiodarona em baixas doses diárias (200 mg), embora também não altere a sobrevida, como mostrado por vários estudos bem controlados. A terapia com anti-arrítmicos só deve ser iniciada naqueles pacientes com arritmias sintomáticas e



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

nos que são susceptíveis à indução de TV por estudo eletrofisiológico, uma vez que estas drogas por si só podem ser pró-arrítmicas. Por isso, atualmente já com critérios bem definidos de indicação, os desfibriladores implantados, conjugados ou não aos marcapassos intra-cavitários são utilizados de maneira crescente na profilaxia da morte súbita.

5. As principais estratégias de tratamento da **Fibrilação Atrial** 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 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.
6. 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.
7. Evidências sólidas indicam o benefício da anticoagulação oral (ACO) crônica em pacientes de risco. Por outro lado, essa terapia está associada a complicações



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

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.

8. 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 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.

9. Três são os anticoagulantes de nova geração que terminaram a fase 3 de investigação: **dabigatrana, rivaroxabana e apixabana**, sendo apenas os dois primeiros já disponíveis no Brasil. 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^{28,29}. 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



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

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).

10. No que diz respeito à prevenção secundária, uma apresentação recente confirmou a não inferioridade da **rivaroxabana** em comparação a varfarina. Numa avaliação prospectiva de 7.468 pacientes com história prévia de AVC ou ataque isquêmico transitório (escore CHADS₂ de 3,93), a taxa de recorrência de acidente vascular cerebral foi 13% menor no grupo que recebeu rivaroxabana, em comparação àqueles que tomaram varfarina (2,26% no grupo rivaroxabana e de 2,60% no grupo varfarina – risco relativo 0,87; IC 95% variável entre 0,69 e 1,10).
11. Assim, a Sociedade Brasileira faz as seguintes recomendações: A **dabigatrana** e a **rivaroxabana** são recomendadas como alternativa à varfarina para pacientes com FA não valvar nos quais a anticoagulação oral é indicada ou como opção ao anticoagulante antagonista de vitamina K em pacientes com dificuldade de manter RNI adequado, dificuldade para coletas de sangue para controle, ou por opção do paciente (nível de evidência A).

DO PLEITO

1. **Xarelto[®] 20 mg (Rivaroxabana):** O medicamento rivaroxabana é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do Fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabana não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.
 - 1.1 Segundo a bula, Xarelto[®] (rivaroxabana), é indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos a cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.



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

- 1.2 Estudos estão em desenvolvimento para avaliar o uso deste medicamento em diferentes situações clínicas, como tratamento de evento tromboembólico, prevenção de AVE em FA não valvar e prevenção secundária de síndrome coronariana aguda.
- 1.3 O *Food and Drug Administration* (FDA) – aprovou em 2011 o Xarelto® (rivaroxabana), em dose única uma vez ao dia, para proteger pacientes com fibrilação atrial contra o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Rivaroxabana (Xarelto®)** foi incluído na Lista Estadual complementar da REMEME, **nas concentrações de 15mg e 20mg** para as indicações: CID 10 I 48 (“Flutter” e Fibrilação atrial) e I63.1 (Infarto cerebral devido à embolia de artérias pré-cerebrais). **Estando contemplado, portanto, para a enfermidade apresentada pelo paciente em tela, sendo fornecido aos pacientes que atendem os critérios de utilização definidos (“Protocolo Estadual”)**.
2. São critérios de inclusão no referido Protocolo:
 - Para início do fornecimento pela Farmácia Cidadã Estadual, o médico prescritor deve ter especialidade em NEUROLOGIA, ou CARDIOLOGIA. A manutenção do fornecimento trimestral pode ser solicitada por qualquer médico.
 - Ser o paciente portador de FIBRILAÇÃO ATRIAL com médio e alto risco para fenômenos cardioembólicos, registrado em laudo médico e confirmado por ao menos um dos exames (com laudo): eletrocardiograma, holter, ou ecocardiograma;
 - Ter o paciente mais de 18 anos de idade;
 - Laudo do médico prescritor constando OBRIGATORIAMENTE valor do Clearance de



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

Creatinina (ClCr) maior que 15 ml/min, ou pelo menos o valor do Clearance de Creatinina estimado, calculado através da creatinina sérica (Cr) e peso corporal, com data inferior há 3 meses. Nesse laudo, o médico também deve registrar que o paciente não possui nenhum critério de exclusão;

- Apresentação da Escala de CHA2DS2-VASc com resultado maior, ou igual a 2.

3. **Não consta nos autos documentação comprobatória da solicitação administrativa prévia ou mesmo da negativa de fornecimento.**
4. O uso de anticoagulantes são essenciais ao tratamento da patologia que acomete o Requerente, assim informamos ainda que se encontra padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, em seu elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, como alternativa terapêutica ao medicamento Rivaroxabana, o anticoagulante oral **Varfarina**, bem como **heparina** sódica (injetável), sendo disponibilizados pela rede municipal de saúde, por meio das Unidades Básicas de Saúde.
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. Portanto, no presente caso, além de não constarem informações sobre o tratamento prévio/utilização prévia de medicamentos padronizados (dose e período de uso), falha terapêutica ou contraindicação de uso (absoluta), principalmente ao medicamento Varfarina, entende-se que **no presente momento não é possível afirmar que o medicamento ora pleiteado deva considerado única alternativa terapêutica.**
7. Por fim considerando tratar-se de **medicamento padronizado** na rede estadual de



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

saúde para pacientes com comprovada indicação e considerando que **não foi remetida a este Núcleo documentação comprobatória da solicitação administrativa prévia ou mesmo da negativa de fornecimento, entende-se que neste momento não se justifica a disponibilização do medicamento em questão, através de esfera diferente da administrativa.**



REFERÊNCIAS

ZIMERMAN, L. I. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arq Bras Cardiol**, 2009, v. 92., n.6, supl.1, p. 1-3.

U. A. P. et al. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2011000100012&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 de setembro 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

RIVAROXABANA. Bula do medicamento Xarelto®. Disponível em: <www.4bio.com.br/download/pdf/158/158-xarelto.pdf>. Acesso em: 30 de setembro 2020.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica N° 2592/14: RIVAROXABANA: CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO NA**



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

FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR. Vitória, Out 2014.

Luis Cláudio Lemos Correia e Anis Rassi Jr.3. PARADIGM-HF: Uma Mudança de Paradigma no Tratamento da Insuficiência Cardíaca? Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/abc/v106n1/pt_0066-782X-abc-106-01-0077.pdf>. Acesso em: 30 de setembro 2020.