

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Juizado Especial

**COMARCA:** Manhuaçu

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005429

**IDADE:** 61 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** I10, I50, I49, I20, E11.9, E14

**PEDIDO DA AÇÃO:** Dapagliflozina 10mg, Sacubitril + Valsartana 97/103mg, Atorvastatina 20mg, Amiodarona 200mg e Rivaroxabana 20mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como alternativa de terapêutica farmacológica específica para o tratamento das doenças apresentadas pelo paciente.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informação acerca da evidência científica quanto ao uso do medicamento abaixo listado para tratamento da doença que acomete a parte autora. Ademais, solicito informação igualmente acerca da existência de outros medicamentos, padronizados pelo SUS, para tratamento da mesma doença.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de miocardiopatia dilatada biventricular, insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção reduzida (30%), fibrilação atrial, diabetes mellitus e dislipidemia, com histórico de AVC em 2017 e implante de marcapasso em 02/01/2023.

Foi indicado o tratamento poli farmacológico específico requerido, em substituição ao tratamento previamente realizado, com o uso de Diovan Hct, Gliclazida e sinvastatina. Consta que o paciente apresentou melhor controle com o tratamento requerido, no entanto, não foram apresentados elementos técnicos que permitam afirmar / confirmar a superioridade de eficácia terapêutica relatada. Não foi informada qual a data que corresponde ao valor da fração de ejeção informada (30%), e se o valor é prévio ou posterior ao tratamento requerido.

*A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida<sup>1</sup>. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros<sup>2</sup>. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País.<sup>2</sup>*

A insuficiência cardíaca continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O diagnóstico da Insuficiência Cardíaca é mais provável em pacientes com história de infarto do miocárdio, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, diabetes mellitus, abuso de álcool, doença renal crônica, quimioterapia cardiotoxicidade e naqueles com história familiar de cardiomiopatia ou morte súbita.

A European Society of Cardiology (ESC) 2021 traz a seguinte definição para a insuficiência cardíaca: *é um diagnóstico de uma síndrome clínica, que consiste em sintomas cardinais (por exemplo, falta de ar, inchaço do tornozelo e fadiga) que podem ser acompanhados por sinais (por exemplo, pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares e edema periférico). É secundária a uma anormalidade estrutural e/ou funcional do coração que resulta em pressões intracardíacas elevadas e/ou débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante o exercício.*

*A identificação da etiologia da disfunção cardíaca subjacente é obrigatória no diagnóstico de IC, uma vez que a patologia específica pode determinar o tratamento subsequente. Mais comumente, a IC é decorrente de disfunção miocárdica: sistólica, diastólica ou ambas. No entanto, patologia das válvulas, pericárdio e endocárdio e anormalidades do ritmo cardíaco e da condução também podem causar ou contribuir para a IC.*

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa com sintomas

e sinais que resultam de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue. Inclui uma ampla variedade de cenários clínicos, e abrange toda a faixa de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), desde pacientes com (FEVE) normal  $\geq 50\%$ , àqueles com contratilidade do miocárdio reduzida (FEVE  $\leq 40\%$ ).

Considerando a (FEVE), a classificação atual da insuficiência cardíaca é:

- IC com FE reduzida (ICFER): quando a FE é  $\leq 40\%$ , acompanhada de sinais e/ou sintomas de IC;
- IC com FE melhorada: quando a FE era  $\leq 40\%$  e no seguimento ficou  $> 40\%$ ;
- IC com FE levemente reduzida: quando há FE entre 41 e 49% e evidência de aumento das pressões de enchimento ventricular;
- IC com FE preservada (ICFEP): quando há FE  $\geq 50\%$  e evidência objetiva de anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais consistentes com a presença de disfunção diastólica e aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, incluindo aumento dos peptídeos natriuréticos.

Além da classificação a partir da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a IC é também classificada por estágios de evolução de A a D.

- Estágio A (com risco para IC): pacientes assintomáticos com fatores de risco para IC. O paciente deve ter seus fatores de risco modificados e tratados, com controle adequado de morbididades (exemplo: hipertensão arterial, diabetes mellitus), dieta adequada, realização de atividade física, entre outros fatores controláveis, para prevenir o estágio B – pré IC).
- Estágio B (pré IC): pacientes assintomáticos que apresentam pelo menos uma das seguintes alterações: doença estrutural (hipertrofia ventricular, dilatação de câmaras cardíacas, alteração de mobilidade da parede ventricular, doença valvar), evidência de aumento das pressões de enchimento (por medidas hemodinâmicas invasivas ou não invasivas) ou aumentos dos níveis de BNP ou pró-BNP ou troponina persistentemente aumentada. O paciente já pode ter indicação de

medicações específicas.

- Estágio C (IC sintomática): pacientes que apresentam sintomas de IC.
- Estágio D (IC avançada): pacientes com sintomas importantes, com grande repercussão no seu dia a dia e internações frequentes.

Nos estágios C e D os pacientes têm indicação de uso das medicações que modificam o prognóstico da doença. As intervenções terapêuticas em cada estágio visam modificar os fatores de risco, reduzir os sintomas, a morbidade e a mortalidade.

A terminologia comumente utilizada para descrever a gravidade da IC considerando os sintomas, é a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA).

**Tabela 4** Classificação funcional da New York Heart Association com base na gravidade dos sintomas e atividade física

<b>Classe I</b>	Sem limitação de atividade física. A atividade física comum não causa falta de ar, fadiga ou palpitações indevidas.
<b>Classe II</b>	Ligeira limitação da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em falta de ar, fadiga ou palpitações.
<b>Classe III</b>	Limitação acentuada da atividade física. Confortável em repouso, mas atividades menos comuns resultam em falta de ar, fadiga ou palpitações.
<b>Classe IV</b>	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas em repouso podem estar presentes. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumenta.

Fonte: Diretrizes ESC 2021.

*O tratamento da IC envolve a ação coordenada de equipe multidisciplinar com a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas.* A farmacoterapia para a modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, é a pedra angular no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), e deve ser implementada antes de considerar a terapia com dispositivos e acompanhada de intervenções não farmacológicas.

Os três principais objetivos no tratamento de pacientes com ICFEr são: redução da mortalidade, prevenção de hospitalizações recorrentes devido à piora da IC e melhora do quadro clínico, da capacidade funcional e da

qualidade de vida. O tratamento farmacológico requer a associação de medicamentos de diversas classes farmacológicas em doses adequadas/ajustadas até a dose alvo / tolerância e melhor resposta alcançada.

De acordo com o novo guideline do American College of Cardiology e American Heart Association (ACC/AHA) 2022 para o tratamento da insuficiência cardíaca, quatro classes de medicações são fundamentais para o tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), entre essas classes, inclui-se um novo grupo, o grupo dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i).

As quatro classes de fármacos tidos como fundamentais para o tratamento poli farmacológico da ICFEr, são:

**1)** Inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNi), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) isoladamente, usados para realização da inibição do sistema renina-angiotensina.

As diretrizes atuais trazem a recomendação de que em pacientes com ICFEr sintomática, classes II a III da NYHA, o uso de ARNi (cujo representante é o sacubitril-valsartana) no início do tratamento, ou a substituição por ARNi mesmo naqueles que toleram IECA ou BRA, é preferencial para reduzir ainda mais a morbimortalidade.

Entresto® (sacubitril / valsartana): medicamento disponível na rede pública através do componente especializado de assistência farmacêutica, sob protocolo. É um complexo supramolecular de sal de sódio do pró-fármaco sacubitril e do valsartan. O sacubitril é um inibidor da neprilisina, que é responsável pela degradação de moléculas como o peptídeo natriurético e a bradicinina. O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina (ARB) específico, que têm ação vasodilatadora e natriurética. Administrado por via oral, o fármaco atua promovendo o relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuição da retenção de água pelo corpo.

A indicação de bula do (sacubitril / valsartana) registrada na ANVISA, traz a informação que o medicamento: “*é indicado para reduzir o risco de morte*”

*cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal”.*

*“O medicamento sacubitril / valsartana sódica hidratada consiste na associação de um fármaco inibidor da neprilisina (sacubitril), inibindo a degradação de substâncias vasodilatadoras, com um antagonista do receptor da angiotensina II (valsartana). O uso de sacubitril / valsartana sódica hidratada foi associado a redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e níveis elevados de BNP / NT-proBNP, havendo maior certeza desse benefício em pacientes classe funcional NYHA II com até 75 anos de idade”.*<sup>2</sup>

A Portaria nº 40, de 09 de agosto de 2019, tornou pública a decisão de incorporar o sacubitril / valsartana para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

A Portaria nº 78 de 27 de janeiro de 2021, “Inclui medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS”. A Portaria incluiu a combinação (sacubitril/valsartana) nas apresentações de: sacubitril / valsartana 24/26 mg, 49/51 mg e 97/103 mg, com dispensação através de protocolo específico.

A Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 17, de 18 novembro de 2020, que aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração da Ejeção Reduzida, em seu Artigo 3º diz que: “Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria,

*disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.”*

De acordo com as diretrizes ESC 2021 atualizada e ACC/AHA 2022, as intervenções medicamentosas consideradas de melhor custo-efetividade para o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, foram as intervenções que incluem o uso de ARNi (inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina), IECA (inibidores da enzima conversora da angiotensina), BRA (bloqueadores dos receptores da angiotensina II) e BB (betabloqueadores).

A indicação de uso preferencial do sacubitril/valsartana para otimização do tratamento, está descrita nas diretrizes técnicas atuais para o tratamento poli farmacológico da insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida, devido a benefício importante obtido com o uso dos fármacos, verificado nos estudos realizados.

## **2) Betabloqueadores:**

Em pacientes com ICFeR, com sintomas atuais ou prévios, recomenda-se o uso de 1 dos 3 betabloqueadores que comprovadamente reduzem a mortalidade (por exemplo, bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberação prolongada) para reduzir a mortalidade e as hospitalizações. Os betabloqueadores não têm efeito de classe e apenas esses três têm benefício comprovado em estudos para a redução de mortalidade.

## **3) Antagonistas dos receptores de mineralocorticóides (MRAs):**

Em pacientes com ICFeR e sintomas NYHA classe II a IV, um MRAs (espironolactona ou eplerenona) é recomendada para reduzir a morbimortalidade, se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada for  $> 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e o potássio sérico for  $< 5,0$  mEq/EU. Monitoramento cuidadoso de potássio, função renal e dosagem de diuréticos devem ser realizados no início e monitorados de perto a partir de então, para minimizar o risco de hipercalemia e insuficiência renal.

## **4) SGLT2i - inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2:**

Os inibidores de SGLT2i, também chamados gliflozinas, são uma classe de agentes antidiabéticos que atuam inibindo a reabsorção de sódio e glicose nos túbulos proximais, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Além do controle glicêmico, eles apresentam outras propriedades pleiotrópicas que interferem em importantes vias não-glicêmicas incluindo efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial e lipídios, promovendo proteção

a órgãos alvo.

Em pacientes com ICFEr crônica sintomática diabéticos ou não, os inibidores de SGLT2i empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina são recomendados com nível de evidência I e grau de recomendação A, para reduzir a hospitalização por IC e a mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes tipo 2. A dose do inibidor do SGLT2i é uma dose fixa, deve ser iniciada e mantida.

As diretrizes atuais recomendam o uso de dapagliflozina ou empagliflozina em pacientes com ICFEr sintomáticos, diabéticos ou não, já com dose máxima otimizada tolerada de betabloqueadores (*carvedilol*, *metoprolol* e *bisoprolol*), antagonista da aldosterona (*espironolactona*), inibidores da ECA (*enalapril*), bloqueadores de receptores de angiotensina (*losartana*) ou inibidores da neprilisina e antagonistas dos receptores de angiotensina II (*sacubitiril*, *valsartana*).

*“O Plenário da CONITEC, em sua 109ª Reunião Ordinária, no dia 08 de junho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, conforme Diretrizes do Ministério da Saúde”.*<sup>11</sup>

A indicação do uso adicional da dapagliflozina para o tratamento poli farmacológico da insuficiência cardíaca está previsto nas diretrizes técnicas atuais da Sociedade Brasileira de Cardiologia, do American College of Cardiology e American Heart Association de 2022 com nível de evidência I e grau de recomendação A.

As classes de medicamentos tem doses alvos específicas. Os medicamentos podem ser iniciados simultaneamente ou sequencialmente com sequência guiada por fatores clínicos ou outros, sem necessidade de atingir a dosagem alvo antes de iniciar a próxima medicação. As doses devem ser

tituladas com o tempo e a depender da tolerância do paciente até a dose alvo ou a máxima dose tolerada.

Além dos quatro grupos acima, a associação de diurético está indicada para melhora dos sintomas de congestão quando necessário.

Os medicamentos prescritos e requeridos, foram incorporados ao SUS, e estão disponíveis sob protocolo, através do componente especializado de assistência farmacêutica. Os medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF), visam garantir no âmbito do SUS, o acesso ao tratamento medicamentoso de doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, e cujo fornecimento ao paciente é condicionado ao preenchimento de requisitos previstos em protocolo e a responsabilidade de disponibilização é essencialmente do Estado.

O acesso aos medicamentos do componente especializado, com dispensação através de protocolo, ocorre nas Farmácias das Regionais de Saúde, mediante deferimento de processo administrativo de solicitação de medicamento. Os medicamentos de alto custo de uso contínuo devem ser cadastrados no Programa de Medicamentos Excepcionais. Por causa do custo elevado, sua dispensação segue regras e critérios específicos, como diagnóstico, monitorização/ acompanhamento, esquemas terapêuticos, entre outros.

As diretrizes técnicas para o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, podem variar um pouco, dependendo da organização que as emite, no entanto, seguem linhas gerais consistentes. O SUS possui protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para o tratamento da insuficiência cardíaca. Os fármacos requeridos (sacubitril + valsartana, dapagliflozina) estão contemplados nos protocolos, porém, o fornecimento dos respectivos fármacos está condicionado ao preenchimento de requisitos técnicos estabelecidos nesses protocolos.

O PCDT do SUS para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) traz como critérios gerais de Inclusão: adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida, definida como fração de ejeção < 50%. O protocolo foi atualizado em 25/07/2022, e trouxe como critérios de inclusão para a

dispensação do **sacubitril+valsartana**, que o paciente apresente:<sup>2</sup>

- Idade inferior a 75 anos;
- Classe funcional NYHA II;
- Fração de ejeção reduzida ( $\leq 35\%$ );
- Níveis de BNP  $> 150$  pg/mL ou NT-ProBNP  $> 600$  pg/mL;
- Estar em tratamento otimizado, isto é, em uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados (IECA ou ARA II, betabloqueadores, espirolactona) e em doses adequadas de diuréticos, em caso de congestão;
- Apresentar sintomas, como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes.

Conforme recomendação da CONITEC, preconiza-se associar dapagliflozina à terapia padrão (IECA, ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de receptor de mineralocorticoides) nos tratamentos dos pacientes adultos com IC com as seguintes características:<sup>11</sup>

- Classe funcional NYHA II a IV;
- Fração de ejeção reduzida  $< 40\%$ ;
- Sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes).

Conclusão, considerando:

- Que os medicamentos utilizados para o tratamento da IC podem ser iniciados simultaneamente ou sequencialmente;
- Que as quatro classes de fármacos consideradas fundamentais para o tratamento farmacológico da IC incluem o uso contínuo do inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNi) e da Dapagliflozina;
- Que as diretrizes técnicas atuais trazem a recomendação de uso preferencial de ARNi (cujo representante é o sacubitril-valsartana) no início do tratamento, para pacientes com ICFEr sintomática, classes II a III da NYHA, ou a substituição por ARNi mesmo naqueles que toleram IECA ou BRA, para reduzir ainda mais a morbimortalidade;
- Que as evidências científicas são categóricas em relação ao benefício do uso

adicional da dapagliflozina para a condição clínica apresentada pelo paciente/requerente.

**Dapagliflozina 10 mg:** medicamento disponível na rede pública sob protocolo, através do componente especializado de assistência farmacêutica, para o tratamento do diabetes mellitus e para otimização do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A indicação do uso contínuo do medicamento para o caso concreto está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

**Sacubitril + Valsartana 97/103 mg:** medicamento disponível na rede pública sob protocolo, através do componente especializado de assistência farmacêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A indicação do uso contínuo do medicamento para o caso concreto está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

No caso concreto, é possível afirmar que a indicação do uso preferencial dos fármacos prescritos/requeridos (sacubitril + valsartana e dapagliflozina) para otimização do tratamento poli farmacológico do paciente em tela, está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

**Atorvastatina cálcica 20 mg:** medicamento disponível na rede pública sob protocolo, através do componente especializado de assistência farmacêutica para o tratamento da dislipidemia: com prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. A indicação do uso contínuo do medicamento para o caso concreto está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

**Cloridrato de Amiodarona 200 mg:** medicamento disponível na rede pública através do componente básico de assistência farmacêutica. Tem indicação de uso para o tratamento de distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas; taquicardia ventricular sintomática; taquicardia supraventricular sintomática; alterações do ritmo associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White. A indicação do uso contínuo do medicamento para o caso concreto está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

**Anticoagulação Oral:** O uso de anticoagulação oral a longo prazo está bem estabelecido em certas populações de pacientes. Os critérios para a indicação de anticoagulação podem variar dependendo da situação clínica de cada paciente. A terapia de anticoagulação oral não é isenta de riscos,

portanto, a indicação de profilaxia de eventos tromboembólicos em pacientes deve equilibrar/avaliar o benefício da redução dos eventos tromboembólicos, contra os riscos da anticoagulação oral a longo prazo.

Quando se indica terapia anticoagulante contínua por tempo indeterminado, os escores de risco para tromboembolismo e hemorragia são as principais ferramentas que devem ser consideradas. O conceito “benefício líquido” leva em consideração os aspectos positivos da redução do risco de tromboembolismo, bem como de hemorragia, causados pelo uso dos anticoagulantes orais, quer seja indicada a tradicional varfarina, quer sejam indicados os novos anticoagulantes orais, como exemplo, a rivaroxabana requerida.

*“O risco de AVC está relacionado ao risco de sangramento. Há evidências de que fatores tromboembólicos, como idade avançada, hipertensão ou histórico de acidente vascular cerebral, também são fatores de risco de sangramento. Os benefícios da ACO em idosos são evidentes, apesar de suas comorbidades, fragilidade e aumento do risco de quedas”.*<sup>19</sup>

*“Antes do início da terapia com ACO, o risco de sangramento deve ser avaliado. Fatores de risco potencialmente modificáveis e não modificáveis devem ser identificados. Alto risco de sangramento não deve justificar a suspensão do ACO. Fatores modificáveis de risco de sangramento devem ser gerenciados e sistematicamente reavaliados durante visitas regulares e frequentes. Deve-se destacar que o risco de sangramento é dinâmico e deve ser reavaliado sistematicamente. Deve-se enfatizar que as contraindicações absolutas aos ACO são raras”.*<sup>19</sup>

Anticoagulantes orais incluem os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NACO). A introdução de quatro novos anticoagulantes orais, 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 (disponível na rede pública).

Os dois primeiros representantes da nova classe de anticoagulantes

orais foram a dabigatрана (inibidor direto da trombina) e a rivaroxabana, seguidos pela apixabana e edoxabana (inibidores diretos do fator Xa (fator dez ativado)).

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 Dabigatрана (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 NACO’s, 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.

**Rivaroxabana 20 mg:** é um novo anticoagulante oral (NACO) não disponível na rede pública. É um inibidor direto do fator Xa, apresenta meia

vida de 7 a 11 horas, um terço do fármaco é excretado pelo rim de forma inalterada, um terço é metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos que são posteriormente excretados pelo rim, e o terço restante também é metabolizado pelo rim e os metabólitos são eliminados por via intestinal. A rivaroxabana é usada na dose de 10, 15 e 20 mg, uma vez ao dia.

Os estudos disponíveis não revelam um “benefício líquido” maior com o uso dos novos anticoagulantes orais em detrimento ao uso da tradicional varfarina, regularmente disponível no SUS. Os estudos disponíveis demonstraram que os NACO's 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 ajustes de doses, fato que tem contribuído para que sua prescrição venha sendo gradualmente substituída pela prescrição dos NACO's.

A varfarina é a alternativa para terapia anticoagulante oral ambulatorial regularmente disponível no SUS através do componente básico de assistência farmacêutica, cuja competência para a distribuição é do Município.

A varfarina é um anticoagulante oral da classe dos antagonistas da vitamina K, que é um cofator na síntese dos fatores de coagulação. Ela age inibindo a síntese das formas ativas das proteínas pró-coagulantes dependentes da vitamina K (Protrombina, VII, IX, X e as proteínas C e S). Por isso, o consumo de alimentos contendo vitamina K, interfere no efeito anticoagulante da varfarina.

A varfarina constitui-se ainda em anticoagulante oral 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 oral 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 também como fator “positivo” o efeito terapêutico prolongado, de modo que o esquecimento de uma dose, habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica. Porém, a varfarina está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas, a maioria com importância clínica.

A dificuldade do manejo clínico com o uso da varfarina, deve-se a sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. As interações medicamentosas e alimentares, a estreita janela terapêutica (RNI alvo 2-3 / limite entre eficácia e risco de sangramento) e a 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 regular.

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 do risco do tratamento. O exame permite o ajuste periódico da dose da varfarina, fato que torna possível a redução do risco da ocorrência de complicações hemorrágicas. Pacientes que se encontram fora da janela terapêutica (RNI alvo) com mais frequência, tem menor probabilidade de benefício com o uso da varfarina.

O exame de RNI está disponível no SUS, através das unidades básicas de saúde. Nos casos de baixa mobilidade / imobilidade do(a) paciente, há inclusive a possibilidade de ser ofertada ao(à) paciente, à realização do exame de monitoramento (RNI) por meio de acompanhamento da EMAD (Equipe Multiprofissional de Atenção Domiciliar) e/ou NASF (núcleo de apoio à saúde da família).

A EMAD é a principal responsável pelo cuidado do(a) paciente domiciliado(a), que possui problemas de saúde e dificuldade ou

impossibilidade física de locomoção até uma unidade básica de saúde. “O *NASF constitui-se como um dispositivo estratégico para a melhoria da qualidade da atenção básica (AB), uma vez que amplia o escopo de ações desta e, por meio do compartilhamento de saberes, amplia também a capacidade de resolutividade clínica das equipes*”. “O NASF é uma equipe com profissionais de diferentes áreas de conhecimento e atua com os profissionais das equipes de Saúde da Família, compartilhando e apoiando as práticas em saúde nos territórios sob responsabilidade das equipes de AB”.<sup>21</sup>

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

As diretrizes atuais reconhecem a não inferioridade e nem superioridade dos novos anticoagulantes orais em relação a varfarina, e deixam a cargo do médico prescritor a opção pelo tratamento tradicional ou o uso dos novos agentes anticoagulantes.

Mais estudos são necessários para que se estabeleçam os perfis de pacientes realmente mais favoráveis ao uso dos NACO's, levando-se em conta a relação de custo/efetividade, principalmente considerando a alta demanda judicial para fornecimento / custeio público dos NACO's, e pelo fato de que a anticoagulação oral está indicada para fração expressiva de pacientes em diversas situações clínicas, não só a fibrilação atrial.

No caso concreto, não foram identificados elementos técnicos que indiquem contraindicação e/ou refratariedade ao uso da varfarina regularmente disponível na rede pública, através do componente básico de assistência farmacêutica, cuja competência para o fornecimento é do Município. No entanto, considerando a idade do paciente, o histórico de AVC, as várias

comorbidades e o tratamento poli farmacológico realizado, é possível afirmar que a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas é menor com o uso da rivaroxabana, além do fato que o manejo / controle é mais fácil de ser realizado a longo prazo, trazendo maior comodidade benefício para o paciente.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) RENAME 2022.

2) Portaria Conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020. Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/portal-portaria-conjunta-no-17-\\_diretrizes-brasileiras-icfer\\_-1.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/portal-portaria-conjunta-no-17-_diretrizes-brasileiras-icfer_-1.pdf)

3) Portaria nº 40, publicada no Diário Oficial da União nº 153, seção 1, página 186 e 187, em 9 de agosto de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o sacubitril / valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NTProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

4) Portaria nº 78, de 27 de janeiro de 2021. Inclui medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Portaria nº 1.230, de 22 de dezembro de 2021. Inclui Procedimentos e altera atributos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS).

5) Relatório CONITEC nº 454, agosto/2019, Sacubitril / Valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.

6) AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 79. Nº 17, 2022.

By The American Heart Association, INC., The Americana College of Cardiology Foundation, and The Heart Failure Society of America. Published by Elsevier.

7) Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, Pocket Book Light.

[https://sbc-portal.s3.sa-east-](https://sbc-portal.s3.sa-east-1.amazonaws.com/diretrizes/Pocket%20Books/2019/Diretriz%20Brasileira%20de%20Insufici%C3%Aancia%20Card%C3%ADaca%20Cr%C3%B4nica%20e%20Aguda.pdf)

[1.amazonaws.com/diretrizes/Pocket%20Books/2019/Diretriz%20Brasileira%20de%20Insufici%C3%Aancia%20Card%C3%ADaca%20Cr%C3%B4nica%20e%20Aguda.p](https://sbc-portal.s3.sa-east-1.amazonaws.com/diretrizes/Pocket%20Books/2019/Diretriz%20Brasileira%20de%20Insufici%C3%Aancia%20Card%C3%ADaca%20Cr%C3%B4nica%20e%20Aguda.pdf)  
[df](https://sbc-portal.s3.sa-east-1.amazonaws.com/diretrizes/Pocket%20Books/2019/Diretriz%20Brasileira%20de%20Insufici%C3%Aancia%20Card%C3%ADaca%20Cr%C3%B4nica%20e%20Aguda.pdf)

8) Portaria nº 296, de 3 de abril de 2020. Inclui o procedimento de dosagem de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde – SUS.

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2020/prt0296\\_09\\_04\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2020/prt0296_09_04_2020.html)

9) Relatório de Recomendação CONITEC, Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca, maio/2018.

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio\\_PeptideosNatriuretricos](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_PeptideosNatriuretricos_B_DiagnosticoIC_CP31_2018.pdf)  
[B\\_DiagnosticoIC\\_CP31\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_PeptideosNatriuretricos_B_DiagnosticoIC_CP31_2018.pdf)

10) 10.1 - Diretrizes da ESC 2021 para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica. Desenvolvido pela Força-Tarefa para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) Com a contribuição especial da Associação de Insuficiência Cardíaca (HFA) do ESC. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

10.2 - Atualização focada em 2023 das Diretrizes da ESC de 2021 para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica: Desenvolvida pela força-tarefa para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) Com a contribuição especial de a Heart Failure Association (HFA) da ESC. *European Heart Journal*, Volume 44, Edição 37, 1 de outubro de 2023, páginas 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195> Publicados:25 de agosto de

2023.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292?login=false>

11) Relatório de Recomendação nº 734 – CONITEC. Junho/2022. Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE  $\leq$  40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.

[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1382310/20220711\\_relatorio\\_734\\_dapagliflozina\\_ic.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1382310/20220711_relatorio_734_dapagliflozina_ic.pdf)

12) Portaria SCTIE Nº 16, de 29 de abril de 2020. “*Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS*”.

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-16-de-29-de-abril-de-2020-254919928>

Portaria SCTIE/MS Nº 54, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2.

13) Relatório de Recomendação Nº 802. Brasília, DF | Março de 2023. Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf)

[br/midias/relatorios/2023/20230405\\_Relatorio\\_820\\_dapagliflozina\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf)

14) Portaria SECTICS/MS Nº 9, de 4 de abril de 2023: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a dapagliflozina para o tratamento de diabetes melito tipo 2 (DM2) em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

15) Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Relatório de recomendação CONITEC Nº 403/2018.

[http://antigo-](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf)

[conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_Empagliflozina\\_DM2eDoencaCardiovascular.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf)

16) Bula Entresto® (sacubitril valsartana sódica hidratada). Anvisa.

<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ENTRESTO-Comprimido-Revestido-Medico.pdf>

17) Bula Forxiga® (dapagliflozina). ANVISA.

[https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/FORXIGA\\_COM%20REV\\_VP\\_Rev0816.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/FORXIGA_COM%20REV_VP_Rev0816.pdf)

18) Manual de Anticoagulação Antiagregação Plaquetária. 2020. Roberto Esporcatte Olga Ferreira de Souza. SOCERJ 2020.

[https://socerj.org.br/area-profissional/wp-](https://socerj.org.br/area-profissional/wp-content/uploads/2019/05/Manual_Anticoagula%C3%A7%C3%A3o_Completo_Web_Final2_COMPLETO-1.pdf)

[content/uploads/2019/05/Manual\\_Anticoagula%C3%A7%C3%A3o\\_Completo\\_Web\\_Final2\\_COMPLETO-1.pdf](https://socerj.org.br/area-profissional/wp-content/uploads/2019/05/Manual_Anticoagula%C3%A7%C3%A3o_Completo_Web_Final2_COMPLETO-1.pdf)

19) Anticoagulação versus placebo para insuficiência cardíaca em ritmo sinusal.

Versão publicada: 18 de maio de 2021. Eduard Shantsila, Monika Koziet, Gregory YH Lip. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003336.pub4>

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003336.pub4/full>

20) Terapia de Anticoagulação com Varfarina: Uma Realidade da Saúde Pública Brasileira que Carece de Estrutura para Melhor Controle. Arq. Bras. Cardiol. 2022; 119(2):370-371

[https://abccardiologia.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-119-03-0370/0066-782X-abc-119-03-0370.x55156.pdf](https://abccardiologia.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-119-03-0370/0066-782X-abc-119-03-0370.x55156.pdf)

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220504>

21) Cadernos de Atenção Básica. Núcleo de Apoio à Saúde da Família. Volume I. Ferramentas para a gestão e para o trabalho cotidiano. Ministério da Saúde 2014.

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nucleo\\_apoio\\_saude\\_familia\\_cab39.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nucleo_apoio_saude_familia_cab39.pdf)

**V – DATA:**

31/10/2024

NATJUS – TJMG