

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 1ª Vara Cível Crime e JIJ

COMARCA: Brasília de Minas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003961

IDADE: 73 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E11, I11

PEDIDO DA AÇÃO: Jardiance® (Empagliflozina 25 mg), Xarelto® (Rivaroxabana 15 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) Qual o grau de certeza em relação à eficácia dos medicamentos (Jardiance® 25 mg e Xarelto® 15 mg) para melhora da condição do idoso?

R.: Os fármacos requeridos representam alternativas de terapia farmacológica para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e para anticoagulação prolongada. Não foi informada qual a motivação clínica para a prescrição de anticoagulação por tempo indeterminado com o uso do Xarelto® (rivaroxabana 15 mg/dia).

Não há evidências científicas de superioridade de eficácia terapêutica em relação aos fármacos regularmente disponíveis na rede pública. Gentileza reportar-se às demais considerações abaixo.

b) Caso não fornecidos os remédios (Jardiance® 25 mg e Xarelto® 15 mg), haverá grave comprometimento da qualidade de vida do autor, de maneira a inviabilizar uma rotina e uma existência com um mínimo de dignidade humana? **R.: Não. Não foram identificados elementos técnicos que indiquem contraindicação e/ou refratariedade às alternativas de terapêutica farmacológica regularmente disponíveis na rede pública. Não ficou demonstrada imprescindibilidade de uso específico dos fármacos requeridos, em detrimento das alternativas farmacológicas disponíveis na rede pública.**

c) O medicamento Dapagliflozina, disponível no SUS, substitui o uso da Jardiance® 25 mg? **R.: Sim, a empagliflozina e a dapagliflozina (inibidores SGLT2), são intercambiáveis entre si.**

d) Em cotejo com outras notas técnicas elaboradas pelo NATJUS, considerando as condições pessoais do caso em comento, justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM para concessão dos medicamentos Jardiance® 25 mg e Xarelto® 15 mg? **R.: Não.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de cardiopatia hipertensiva grave e diabetes mellitus tipo 2. Foi prescrito o uso contínuo por tempo indeterminado de Jardiance® (empagliflozina 25 mg/dia) e Xarelto® (rivaroxabana 15 mg/dia), sob a justificativa de falta de resposta a outros fármacos.

Não foram apresentados os dados do histórico da evolução clínica do paciente com os resultados dos índices de monitoramento glicêmico e outros exames realizados ao longo do tempo como por exemplo: glicemia de jejum, glicemia pré e pós-prandial, glicemia capilar e hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total e frações, triglicérides, TSH, função hepática e renal, avaliação da função cardiopulmonar, entre outros porventura realizados.

A HbA1c, é um importante preditor de controle em longo prazo. A meta ideal de HbA1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser considerado apropriado/aceitável para situações específicas.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. É uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica persistente, resultante de defeitos da secreção, da ação da insulina ou de ambos. A doença pode cursar com complicações agudas

(hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular). O rim é um dos órgãos alvo de lesão secundária à diabetes mellitus ao longo dos anos.

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células β pancreáticas em conjunto com a resistência a insulina devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais. Diferentemente do que ocorre no diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em que 100% dos pacientes precisam de insulina exógena desde o início do tratamento, a maioria dos pacientes com o tipo 2 (DM2) inicialmente não utiliza insulina logo após o diagnóstico.

Muitos indivíduos com DM2 desconhecem sua condição por um longo período, porque os sintomas iniciais, geralmente, são menos marcantes. No entanto, com o passar do tempo, o corpo já sofre as consequências do excesso de glicose no sangue. Como resultado, muitas pessoas já possuem evidências de complicações secundárias quando são diagnosticadas.

Diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde pública para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. As estimativas indicam que se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes para o ano de 2045 será superior a 628,6 milhões, e que cerca de 79% desses casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais espera-se ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. Portanto, torna-se essencial a otimização dos serviços e tecnologias a serem disponibilizados aos portadores de diabetes mellitus, para direcionar de forma racional os recursos a serem utilizados por todos no contexto desta importante condição clínica.

A abordagem do paciente com diabetes requer a adoção de diversas práticas desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado. “O tratamento do diabetes consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa. O principal objetivo da terapia medicamentosa é de tentar normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo”.

A probabilidade de sucesso no tratamento do diabetes depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais (educação em saúde, alimentação e atividade física), estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. A prática de exercício físico é determinante na prevenção do diabetes tipo 2 e no tratamento de todas as formas de diabetes mellitus.

O sucesso no tratamento do DM é consequência/fruto de abordagem multidisciplinar, não é resultado de uma única intervenção, seja ela farmacológica ou não, é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas (plano alimentar, prática regular de atividade física, uso regular da terapia farmacológica apropriada, associada ou não à insulinoterapia).

Em contraste com o DM1, a insulina é componente não obrigatório da terapêutica farmacológica do DM2, embora, com o passar dos anos/evolução/progressão da doença, ela se torne necessária. Entre os pacientes com DM2 há um largo espectro clínico: de disfunção das células β , índice de massa corporal e resistência à ação da insulina endógena, o que requer uma escolha cuidadosa das várias opções de terapêuticas farmacológicas disponíveis, conforme a fase evolutiva da doença, e a presença ou não de complicações e comorbidades.

“Pacientes com DM2 apresentam, em sua maioria, o fenótipo clínico de obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, dentre outros estigmas típicos da resistência à insulina”.

O plano alimentar e a prática regular de atividades físicas são ainda os

fundamentos da terapêutica para o diabetes mellitus tipo 1 e 2, fato que exige participação ativa do paciente. Porém, muitas vezes, a adesão do paciente a esses dois fundamentos não é suficiente. O objetivo essencial no tratamento do diabetes mellitus é a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos do normal quanto possível alcançar na prática clínica. Tal objetivo não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica isolada, mas, é resultado do conjunto de intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente, as quais são essencialmente dependentes da compreensão e adesão do paciente.

A escolha do(s) medicamento(s) deve levar em consideração: mecanismos de resistência à insulina; falência progressiva das células β , estado geral e idade do paciente; obesidade; presença de múltiplos transtornos metabólicos; comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras), principalmente doença renal crônica diabética e doença cardiovascular; valores das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como HbA1c; eficácia do medicamento; risco de hipoglicemia; possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações; custo do medicamento; preferência do paciente.

Na prática clínica, a melhor escolha terapêutica dependerá da função pancreática existente. O paciente com quadro inicial de DM2, quando predomina a resistência a insulina, deve ser tratado de forma distinta daquele com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia.

“Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes (ADA, EASD, e SBD), são coincidentes nas recomendações iniciais de modificação no estilo de vida, associadas ao uso de metformina” (4). A metformina está disponível na rede pública, porém, consta informação que a paciente é intolerante à mesma.

O resumo das recomendações gerais práticas da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2019-2020, foram transcritas abaixo:

- Na **fase 1**, período inicial do DM2, caracterizado por hiperglicemia discreta,

obesidade e insulinoresistência, recomendam-se os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina e nem estimulam o ganho de peso, sendo a metformina o fármaco de escolha (A). Se houver intolerância a metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas, os inibidores do SGLT2 ou um mimético do GLP-1 (D). O SUS disponibiliza sob protocolo o inibidor do SGLT2 (dapagliflozina).

- Na **fase 2**, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos. Pode ser necessária a combinação de outras classes de medicação antidiabética oral, como análogos do GLP-1, inibidores do DPP-4 e inibidores do SGLT2 (D). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção (D);

- Na **fase 3**, com a progressão da perda de secreção da insulina, geralmente após uma década de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou comorbidades presentes, e necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna) (B);

- Na **fase 4**, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma, duas ou três aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, em acompanhamento de insulina prandial regular ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D). *“Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD”.*

A necessidade de prescrição de insulina, combinada ou não com agentes anti-hiperglicemiantes, aumenta progressivamente à medida que se prolonga o tempo de evolução da doença. Algumas vezes a introdução de

insulina é protelada por muitos anos além do ponto em que sua indicação já estaria estabelecida, seja por inércia terapêutica dos médicos, ou por aversão ao ganho de peso e risco de hipoglicemia, ou à não aceitação pelo paciente.

O retardo na prescrição de insulina, quando indicada, expõe o paciente às complicações micro e macrovasculares decorrentes do mau controle metabólico a longo prazo. Com os anos de evolução do DM2, ocorre redução da secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes. No DM2, ocorre perda progressiva da reserva secretória da célula β , o que resulta em aumento progressivo da utilização terapêutica de insulina exógena ao longo de sua história natural.

É necessário observar o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada 2 a 3 meses, durante o ajuste terapêutico do paciente com diabetes mellitus.

A Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) é estruturada em três Componentes: Básico, Estratégico e Especializado. A forma de organização e financiamento, os critérios de acesso e o elenco de medicamentos disponíveis é específico para cada um dos Componentes.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) foi aprovado por meio da publicação da Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Atualmente, o CEAF é regulamentado pela Portaria de Consolidação GM/MS nº 02 (regras de financiamento e execução) e pela Portaria de Consolidação GM/MS nº 06 (regras de financiamento, controle e monitoramento), ambas de 28 de setembro de 2017 e retificadas no Diário Oficial da União de 13 de abril de 2018. O CEAF foi construído a partir da necessidade da ampliação do acesso aos medicamentos e da cobertura do tratamento medicamentoso, seja para ajustar as linhas de cuidado para as doenças já tratadas ou para ampliar o escopo de doenças a serem contempladas.

A principal característica do Componente é a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em âmbito ambulatorial, para todas as

condições clínicas contempladas no CEAF, por meio das diferentes linhas de cuidado definidas nos [Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas \(PCDT\)](#). O elenco de medicamentos contemplados pelo CEAF está definido no Anexo III da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename 2022).

Atualmente (atualização em junho/2022), o elenco do CEAF é composto por 174 medicamentos em 335 apresentações farmacêuticas, indicados para o tratamento das diferentes fases evolutivas das doenças contempladas. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

O Grupo 1 é composto por 115 fármacos em 214 apresentações farmacêuticas, sendo que destes, 84 fármacos em 147 apresentações são adquiridos diretamente pelo Ministério da Saúde (Grupo 1A). Já o Grupo 2, cujos medicamentos devem ser adquiridos, financiados e dispensados pelas Secretarias Estaduais de Saúde, é composto por 59 fármacos em 121 apresentações farmacêuticas.

Grupo 1 - medicamentos cujo financiamento está sob a responsabilidade exclusiva da União. É constituído por medicamentos que têm elevado impacto financeiro para o Componente, por aqueles indicados para as doenças com tratamento mais complexo, para os casos de refratariedade ou intolerância à primeira e/ou à segunda linha de tratamento, e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. Os medicamentos do Grupo 1 se dividem em: Grupo 1A - medicamentos cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e a responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação é das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal.

Grupo 1B - medicamentos cuja aquisição é realizada pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde a título de ressarcimento, na modalidade Fundo a Fundo, e a responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e

dispensação é das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal.

Grupo 2 - medicamentos para os quais o financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação é responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal.

Grupo 3 - medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Atualmente existem oito classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil. Para o tratamento farmacológico da DM2, O SUS disponibiliza através do componente básico de assistência farmacêutica, opções de terapêuticas farmacológicas protocolares eficazes para o tratamento de todas as fases evolutivas da diabetes mellitus. Disponibiliza medicamentos antidiabéticos orais das classes das: sulfonilureias (Glibenclamida 05 mg/comp. e Gliclazida 30 e 60 mg/comp.), biguanidas (Cloridrato de metformina 500 e 850 mg/comp.); e mais recentemente da classe dos medicamentos inibidores da SGLT2i (Dapagliflozina 10 mg/comp., componente especializado). Além dos fármacos antidiabéticos orais, o sistema público disponibiliza também as insulinas (humana regular e NPH 100 UI/ml).

Não há estudos de elevada evidência científica que possibilitem atribuir ao medicamento específico requerido, e não disponível no SUS, superioridade terapêutica em relação às alternativas farmacológicas regularmente disponíveis no SUS, principalmente a Dapagliflozina, que é da mesma classe farmacológica que a empagliflozina.

O algoritmo terapêutico das diretrizes práticas atuais para o tratamento da DM2, recomendam a monoterapia ou as combinações com a incorporação sequencial de cada fármaco antidiabético conforme a progressão da doença. O DM2 é uma doença de característica progressiva, de modo que, com a

evolução da afecção, é necessária a introdução de insulino-terapia. Não existe antidiabético oral mais eficiente que a insulina.

A insulino-terapia é a terapia final da diabetes mellitus tipo 2. Não existe antidiabético mais eficiente que a insulina, ainda que exógena. Quando ocorre fracasso com o uso da insulina, isso é sinal de que outros fatores estão interferindo com o sucesso do tratamento, e que esses fatores precisam ser identificados e corrigidos. A insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando há falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais.

“O Plenário, na reunião da CONITEC do dia 04 de dezembro de 2019, recomendou a incorporação de um medicamento da classe de inibidores de SGLT2i (empaglifozina ou dapaglifozina) no SUS para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. No entendimento da plenária, com base nas evidências apresentadas, a efetividade da dapaglifozina e da empaglifozina é semelhante, devendo ser incorporado o medicamento com menor preço.”⁽¹²⁾

Em março/2023 a CONITEC recomendou a ampliação do fornecimento da dapaglifozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com alto risco de desenvolver doença cardiovascular ou com doença cardiovascular estabelecida e idade entre 40 e 64 anos.

Empaglifozina 25 mg: medicamento não disponível na rede pública. É um fármaco antidiabético oral da classe de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i), mesmo grupo da dapaglifozina (disponível no SUS sob protocolo). A empaglifozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente e seletivo do SGLT2i. O mecanismo de ação deste

medicamento é independente da função das células beta e da insulina, contribuindo para um baixo risco de hipoglicemia, podendo ser usado associado a outros antidiabéticos orais ou até com insulina.

Fármacos da classe dos inibidores (SGLT2i), apresentam risco aumentado para infecções genitais e do trato urinário, além de serem contraindicados em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, devido à ação diurética. Empagliflozina deve ser prescrita com cautela em pacientes com idade igual ou superior a 75 anos devido ao risco elevado de hipovolemia.

A prescrição de um representante do grupo dos inibidores (SGLT2i) está em conformidade com as diretrizes técnicas atuais. A empagliflozina e a dapagliflozina (inibidores SGLT2), são intercambiáveis entre si. Não foi identificado elemento técnico que indique imprescindibilidade de uso específico da empagliflozina, em substituição à dapagliflozina, regularmente disponível na rede pública.

Diversas agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde estudaram a incorporação dos inibidores de SGLT2i ao arsenal terapêutico de manejo do DM2. As agências NICE (Inglaterra), CADH (Canadá), PBAC (Austrália) e SMC (Escócia) recomendam a utilização de medicamentos dessa classe como terapia de intensificação e/ou monoterapia, de forma independente da idade do paciente.

Xarelto (rivaroxabana 15 mg): O uso de anticoagulação oral a longo prazo está bem estabelecido em certas populações de pacientes. 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. Não foi informada qual a motivação clínica para a prescrição de anticoagulação por tempo indeterminado para o paciente.

Quando se indica terapia anticoagulante, 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”.³

“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 de risco de sangramento modificáveis 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”.³

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 dabigatrana (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 Dabigatrana (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.

Xarelto® (Rivaroxabana 15 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 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. 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.

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.

Considerando as evidências atuais, embora ainda limitadas, a indicação de anticoagulação oral profilática não deve ser feita de rotina de forma ampla para os pacientes com insuficiência cardíaca. A preconização da indicação de anticoagulação oral a longo prazo está basicamente reservada para pacientes com histórico de fenômeno tromboembólico prévio, com trombo intracardíaco recém-diagnosticado, IC direita com hipertensão pulmonar concomitante e em fibrilação atrial.

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 embolia pulmonar.

Não foram identificados elementos técnicos que indiquem contra-indicação absoluta ao uso da varfarina regularmente disponível na rede pública, através do componente básico de assistência farmacêutica, cuja competência para o fornecimento é do Município.

Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico da rivaroxabana, em detrimento ao uso da varfarina para a finalidade profilático/terapêutica pretendida

(anticoagulação).

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2022.
- 2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, Ministério da Saúde, 2020. Portaria nº 54/SCTIE/MS, de 11 de novembro de 2020.
- 3) Portaria nº 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.
- 4) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2019/2020.
- 5) Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.
- 6) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 7) Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas da UFMG. www.telessaude.hc.ufmg.br
- 8) Linha Guia de Diabetes Mellitus, Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 2018.
<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf>
- 9) Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma visita ao Passado e Um olhar para o Futuro. Rev. Virtual Quim. Vol. 9, nº 2, 514-534, 2017.
- 10) Nota Técnica Nº 89/2012 – (atualizada em 27/11/2015), Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União.
- 11) Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. *Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Nutrologia. Março/2011.*
- 12) Relatório de Recomendação nº 524, CONITEC, Empagliflozina e Dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, março/2020.

- 13) Bailey, CJ, Gross, JL, Hennicken, D. *et al.* Dapagliflozina adicionada à metformina no diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 102 semanas. *BMC Med* 11, 43 (2013). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-43>
<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-43>
- 14) Manual de Anticoagulação Antiagregação Plaquetária. 2020. Roberto Esporcatte Olga Ferreira de Souza. SOCERJ 2020.
https://socerj.org.br/area-profissional/wp-content/uploads/2019/05/Manual_Anticoagula%C3%A7%C3%A3o_Completo_Web_Final2_COMPLETO-1.pdf
- 15) Anticoagulação versus placebo para insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Versão publicada: 18 de maio de 2021. Eduard Shantsila, Monika Koziat, Gregory YH Lip. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003336.pub4>
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003336.pub4/full>
- 16) 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://abccardiol.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>

V – DATA:

02/08/2023

NATJUS – TJMG