

# Nota Técnica 89597

Data de conclusão: 11/08/2022 14:59:26

## Paciente

---

**Idade:** 84 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Quevedos/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 89597-A

---

**CID:** N40 - Hiperplasia da próstata

**Diagnóstico:** Hiperplasia da próstata

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** BETAISTINA

**Via de administração:** VO

**Posologia:** betaistina 24mg 1cp 1x ao dia.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** BETAISTINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** De acordo com a [Portaria GM/MS nº 3.435/2021](#), que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos doxazosina (alfa-bloqueador, mesma classe do fármaco pleiteado tansulosina) e finasterida (inibidor 5-alfa-redutase, mesma classe do fármaco pleiteado dutasterida) estão disponíveis por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide a tabela CMED

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** BETAISTINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 53,63

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** BETAISTINA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** BETAISTINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O cloridrato de tansulosina+dutasterida é uma combinação de dois fármacos com mecanismos de ação complementares para tratar os sintomas de pacientes com HPB: cloridrato de tansulosina é um alfa-bloqueador, que atua inibindo os receptores alfa-1 adrenérgicos no estroma do músculo prostático liso e do colo da bexiga. Já a dutasterida é um inibidor duplo da enzima 5-alfa-redutase (5-ARI), que inibe as duas isoenzimas de 5-alfa-redutase, tipo 1 e tipo 2, que são responsáveis pela conversão de testosterona para 5-alfa-diidrotestosterona (DHT), sendo que DHT é o principal androgênio responsável pela hiperplasia do tecido prostático glandular (6). Uma vez que as diretrizes de tratamento de HPB (7,8,9) parecem ser homogêneas em indicar alfa-bloqueadores e inibidores da 5-ARI, isolados ou em associação, e considerando que estão disponíveis na rede pública outros representantes dessas classes farmacológicas, entendemos que não cabe apresentar os estudos que demonstraram efetividade desses fármacos contra placebo ou da comparação entre monoterapia e terapia combinada, mas sim buscar estudos que compararam os fármacos pleiteados contra as opções disponíveis no SUS. Cabe inicialmente considerar que as diretrizes previamente citadas não apontam diferença de efetividade entre representantes das classes. Não foram encontrados estudos comparando direta ou indiretamente as combinações tansulosina mais dutasterida e doxazosina mais finasterida. Encontrou-se, contudo, comparações dos fármacos utilizados em monoterapia. Destaca-se trabalho de Nickel e colaboradores (10), estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos e seguimento de 12 meses que randomizou homens com diagnóstico de HBP,  $\geq 50$  anos para uso de dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia ( $n = 813$ ) ou finasterida 5 mg ( $n = 817$ ). Após um período experimental de quatro semanas com placebo, os pacientes foram randomizados para receber dutasterida ou finasterida por 48 semanas, seguido por uma fase opcional aberta de 24 meses, durante a qual os pacientes receberam dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia. A finasterida e a dutasterida foram eficazes na redução do volume da próstata, sem diferença significativa entre os dois tratamentos durante o estudo (26,7 vs. 26,3;  $P=0,76$ ). Os resultados também mostraram reduções semelhantes nas pontuações médias do escore de sintomas AUA-SI (do inglês, American Urologic Association Symptom Index) (-5,5 vs. -5,8;  $P=0,38$ ) e melhoras similares no fluxo urinário máximo ( $Q_{\max}$ ) (1,7mL vs. 1,3mL;  $P=0,14$ ). Em ambos os grupos de tratamento, foi observada uma porcentagem semelhante de eventos adversos.

Publicada em 2017, uma revisão sistemática seguida de metanálise em rede buscou determinar a eficácia e segurança da dutasterida em comparação com a finasterida no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (11). Foram identificados 21 artigos envolvendo um total de 29.094 pacientes (sendo que o único ECR de comparação direta entre os fármacos foi o estudo acima descrito). Na análise de eficácia, considerando dados de oito estudos, foi identificada uma redução significativa, embora de pouca magnitude, no IPSS no grupo da dutasterida em comparação com o grupo da finasterida [diferença média ponderada (WMD)

de-1,80, IC95% de -2,90 a -0,11]. Os efeitos do tratamento da dutasterida em comparação com a finasterida não apresentaram diferença significativa nos desfechos de pico de fluxo urinário (WMD=0,76, IC95% de -0,67 a 2,00) e volume total da próstata (WMD=-7,6, IC 95% de -21 a 6,6). Tampouco houve diferença nos desfechos de segurança, avaliados por 15 estudos.

Outra metanálise buscou avaliar especificamente o perfil de segurança e a eficácia de diferentes bloqueadores dos receptores alfa1-adrenérgicos no tratamento de hiperplasia prostática benigna (BPH) (12). Ao fim da busca e seleção de estudos, foram incluídos um total de 25 estudos para a análise de segurança e 26 estudos na análise de eficácia. A meta-análise não encontrou diferenças na melhoria da Qmax e pontuações de sintomas AUA-SI / IPSS entre os diferentes fármacos em comparação com o placebo, ou seja, todos os fármacos tiveram efeito similar em todos os desfechos avaliados. Quanto à segurança, alfuzosina, terazosina e doxazosina mostraram um risco aumentado estatisticamente significativo de desenvolver eventos vasculares em comparação com o placebo. A tansulosina apresentou um aumento numérico que não foi estatisticamente significativo.

Está disponível também uma revisão sistemática com metanálise em rede comparando diversos fármacos usados em monoterapia no tratamento de HPB (13). O estudo incluiu 58.548 participantes de um total de 124 ensaios clínicos. Quando comparados com placebo,  $\alpha$ -bloqueadores, 5 inibidores da 5-ARI, e inibidor da fosfodiesterase-5 reduziram o IPSS e aumentaram a taxa de fluxo urinário máximo, com doxazosina (IPSS: diferença média de -3,67, IC95% -4,33 a -3,02; Qmax: DM 1,95, IC95% 1,61 a 2,30) e terazosina (IPSS: DM de -3,37, IC95% -4,24 a -2,50; Qmax:DM, 1,21, IC95% de 0,74 a 1,66) mostrando a maior melhora. A melhora no IPSS foi comparável entre tansulosina, alfuzosina, naftopidil, silodosina, dutasterida, sildenafil, vardenafil e tadalafil. A incidência de eventos adversos totais e interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram geralmente comparáveis entre os vários agentes. Em conclusão, os autores descrevem que todos os fármacos avaliados são eficazes para HPB, com a doxazosina e a terazosina parecendo ser os agentes mais eficazes, e que as terapias medicamentosas para a HBP são geralmente seguras e bem toleradas, sem grandes diferenças em relação ao perfil geral de eficácia e segurança.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** alívio dos sintomas de HPB, como melhora do fluxo urinário e redução do risco de retenção urinária, sem diferença de efetividade em relação aos fármacos disponíveis no SUS.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** BETAISTINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A terapêutica pleiteada constitui uma associação de dois medicamentos (cloridrato de tansulosina+dutasterida) para as quais há alternativas disponíveis no SUS. Não há evidência na literatura de superioridade dos fármacos pleiteados em relação aos fármacos disponíveis; ao contrário, os poucos estudos realizados demonstram equivalência entre os desfechos avaliados para a comparação entre os fármacos de cada classe farmacológica.

**Há evidências científicas?** Sim

## Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

### Referências bibliográficas:

1. AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003; 170:530-47.
2. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Atualização das diretrizes da AUA sobre o manejo da hiperplasia benigna da próstata. J Urol 2011; 185: 1793.
3. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS; et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care -the Triumph project. Eur. Urol. 2002; 42 (4): 323–8.
4. Nickel JC, Aaron L, Barkin J et al. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. Can Urol Assoc J. 2018;12(10):303-312.
5. Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB). Hiperplasia Prostática Benigna - Tratamento. 2016 [acesso em março de 2021]. Disponível em: <https://online.flippingbook.com/view/675975/>
6. Laboratório Glaxosmithkline (GSK). Combodart. Bula do Profissional.
7. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management. Clinical guideline [CG97]. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
8. Sociedade Brasileira de Urologia, American Urological Association. Diretrizes - Guia De Bolso - Uma Referência Rápida Para Os Urologistas. Disponível em [https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2017/08/guideline\\_AUA\\_SBU-ilovepdf-compressed.pdf](https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2017/08/guideline_AUA_SBU-ilovepdf-compressed.pdf)
9. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE Jr, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011 May;185(5):1793-803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420124.
10. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int 2011; 108:388-94.
11. Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C, Wang F, Zuo M, Hu K, Li Q. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. Am J Ther. 2017 Sep/Oct;24(5):e517-e523. doi: 10.1097/MJT.0000000000000326. PMID: 26322675.
12. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile

and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract. 2008 Oct;62(10):1547-59

13. Yuan, Jin-Qiu PhD; Mao, Chen PhD; Wong, Samuel Yeung-Shan MD, PhD; Yang, Zu-Yao PhD; Fu, Xiao-Hong PhD; Dai, Xiao-Yu MD, PhD; Tang, Jin-Ling MD, PhD Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia, Medicine: July 2015 - Volume 94 - Issue 27 - p e974. doi: 10.1097/MD.0000000000000974
14. [Walker A](#), [Doyle S](#), [Posnett J](#) et al. Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. BJU Int. 2013;112(5):638-46.

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudos médicos apresentados o paciente em tela apresenta sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico, estando restrito ao leito. Em um dos laudos apresentados (Evento 7, ATESTMED13) é informado o CID 10 N40 que se refere a hiperplasia da próstata, sem qualquer outra menção ou exame apresentado. Nesse contexto, pleiteia uso da associação de tansulosina 0,4mg + dutasterida 0,5mg.

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma das doenças mais comuns no homem idoso. O termo HPB se refere a uma definição histopatológica caracterizada pela hiperplasia de células epiteliais e estromais que se inicia na zona periuretral e na zona de transição da próstata. O quadro clínico típico desses pacientes inclui aumento da frequência miccional, noctúria, intermitência, urgência, esforço miccional, jato urinário fraco e sensação de esvaziamento vesical incompleto. Esse conjunto de sintomas é classicamente denominado STUI (sintomas do trato urinário inferior). Nem todos os homens com evidência histológica de hiperplasia prostática benigna desenvolvem STUI. Além disso, nem todos os pacientes com evidência histológica de HPB e com STUI têm aumento prostático, do mesmo modo que o aumento prostático pode existir na ausência de STUI. Atualmente, reconhece-se que uma porção significativa dos sintomas é resultado de deficiência da musculatura detrusora relacionada à idade e não consequência de obstrução infravesical (1).

A decisão de tratar clinicamente a HPB equilibra a gravidade dos sintomas do paciente com os efeitos colaterais potenciais da terapia. A menos que os pacientes tenham desenvolvido obstrução da saída da bexiga, a HPB só requer terapia se os sintomas tiverem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Os sintomas geralmente aparecem lentamente e progridem gradualmente ao longo de um período de anos. Mesmo sem terapia, muitos homens experimentam estabilização ou melhora dos sintomas ao longo do tempo (2). A prevalência da HBP aumenta com a idade, e de forma geral para homens entre 46 e 70 anos de idade o risco de desenvolver a doença é de aproximadamente 45%. As taxas de [incidência](#) aumentam de três casos por 1000 homens na faixa etária de 45-49 anos, para 38 casos por 1000 na faixa etária dos 75-79 anos. Ao passo que as taxas de [prevalência](#) são de 2,7% para homens na faixa etária dos 45-49 anos, aumentando para 24% na idade dos 80 anos (3).

Os pacientes com sintomas leves (IPSS <7) devem ser orientados para modificação do estilo

de vida e vigilância ativa. As opções de tratamento para pacientes com sintomas moderados de HBP (IPSS 8–18) e graves (IPSS 19–35) incluem vigilância ativa/ modificação do estilo de vida, bem como tratamento farmacológico, terapias minimamente invasivas ou cirúrgicas (4). Com relação ao tratamento farmacológico, recomenda-se os alfa- bloqueadores (doxazosina, tansulosina, etc) como opção terapêutica de primeira linha no tratamento dos sintomas da HBP (3). Já os inibidores de 5-alfa-redutase (dutasterida, finasterida) podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (>40 mL) ou PSA elevado (>1,6 ng/mL) e podem prevenir a progressão da doença, reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda. Opções alternativas estão disponíveis para populações específicas de pacientes. Os inibidores da fosfodiesterase-5 podem ser uma opção em homens que também têm disfunção erétil. A combinação de alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase é um tratamento efetivo para pacientes com STUI moderados a intensos, aumento do volume prostático (> 40 mL), PSA elevado (> 1,6 ng/mL) e fluxo urinário máximo reduzido. A terapia combinada é válida não apenas para alívio dos sintomas, mas, principalmente, para reduzir o risco de progressão da HPB, o que inclui, além do aumento do escore de sintomas, a ocorrência de retenção urinária, necessidade de tratamento cirúrgico, incontinência e infecção urinária e insuficiência renal (5).

## **Tecnologia 89597-B**

---

**CID:** I69.4 - Seqüelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico

**Diagnóstico:** Seqüelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico, Complicações de Cardiopatias e Doenças Cardíacas Mal Definidas

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## **Descrição da Tecnologia**

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** RIVAROXABANA

**Via de administração:** VO

**Posologia:** rivaroxabana 15mg 1 cp ao dia

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação**

**clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** RIVAROXABANA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** varfarina.

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar:** Vide a tabela CMED

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** RIVAROXABANA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 119,46

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** RIVAROXABANA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

### **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** RIVAROXABANA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A rivaroxabana é um dos exemplares comercialmente disponíveis da classe dos DOACs (do inglês, Direct-Acting Oral

Anticoagulants), e atua inibindo o fator Xa da cascata de coagulação, culminando com efeito anticoagulante. Promove, em última análise, prevenção de eventos tromboembólicos mas aumento do risco de sangramento (6,7). Esta medicação tem como um dos benefícios a ausência da necessidade de monitoração dos seus níveis terapêuticos através de exames laboratoriais periódicos, já que os níveis séricos da medicação são previsíveis para doses fixas (8); ao contrário do que ocorre com a varfarina, que necessita de monitoração periódica dos níveis séricos do tempo de protrombina para possibilitar o ajuste da dose da medicação para o melhor benefício anticoagulante e menor risco de sangramento. Por necessitar de exames laboratoriais, o uso de varfarina pode ainda gerar maior necessidade de consultas médicas e maior ansiedade para a manutenção da medicação no nível terapêutico adequado (9).

O principal estudo que avaliou o uso da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos (sendo o principal deles o AVC) em pacientes com fibrilação atrial é o ensaio clínico randomizado ROCKET-AF (6). É um estudo multicêntrico (com pacientes de 45 países), duplo-cego, de não inferioridade, que randomizou 14.264 com FA e com risco aumentado de eventos tromboembólicos para receber varfarina ou rivaroxabana (nas doses de 20 mg para os pacientes com função renal normal ou 15 mg para os pacientes com insuficiência renal). O desfecho primário foi AVC ou outros eventos tromboembólicos. Após uma mediana de seguimento de 707 dias, na análise por intenção de tratar (todos os pacientes randomizados tiveram seus desfechos analisados para o grupo para o qual foram alocados inicialmente, independentemente da necessidade da suspensão ou troca da medicação durante o seguimento), o desfecho primário aconteceu em 269 pacientes do grupo rivaroxabana (2,1% ao ano) contra 306 pacientes no grupo varfarina (2,4% ao ano), sendo comprovada a não inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina (hazard ratio, HR, de 0,88; intervalo de confiança 95%, IC95%, variando entre 0,74 a 1,03,  $P < 0,001$  para não-inferioridade); porém não foi demonstrado benefício estatisticamente significativo para algum dos fármacos ( $P = 0,12$  para superioridade).

Com relação ao desfecho de segurança de sangramentos maiores e menores, ocorreram em 1.475 pacientes no grupo rivaroxabana (14,9% ao ano) e em 1.449 pacientes no grupo varfarina (14,5% ao ano) (HR 1,03; IC95% 0,96 a 1,11  $P = 0,44$ ). Entretanto, foi demonstrada uma menor incidência de sangramentos intracranianos no grupo rivaroxabana (0,5% vs. 0,7%,  $P = 0,02$ ) e sangramento fatal (0,2% vs 0,5%,  $P = 0,003$ ), apesar de ambos se tratarem de desfechos raros. Quanto à mortalidade, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, havendo 208 óbitos (1,9% ao ano) no grupo rivaroxabana e 250 óbitos no grupo varfarina (2,2% ao ano) (HR 0,85; IC95% 0,70 a 1,02) (6).

Revisão sistemática com metanálise de estudos de mundo real demonstra que, comparado à varfarina, a rivaroxabana apresenta uma incidência semelhante de AVC ou eventos tromboembólicos (HR 0,89; IC95% 0,76 a 1,04), menor incidência de sangramento intracraniano (HR 0,64; IC95% 0,47 a 0,86), porém maior incidência de sangramento gastrointestinal. Não houve diferença significativa na mortalidade com o uso da rivaroxabana comparada à varfarina (10).

Com base em evidências de robusto ensaio clínico e metanálise de estudos de mundo real, conclui-se que a rivaroxabana comprova sua não inferioridade mas não demonstra superioridade estatisticamente significativa à varfarina na diminuição do risco de AVC ou outros eventos tromboembólicos, e apresenta risco de sangramento semelhante. Ressalta-se que, no Brasil, não estão disponíveis no momento antídotos para a rivaroxabana no caso de sangramento atribuído à medicação; enquanto que com a varfarina a administração de vitamina K em sangramentos leves e de plasma fresco congelado em sangramentos graves pode reverter o efeito anticoagulante da medicação (12,13).

A rivaroxabana é comercializada, no Brasil, por diferentes laboratórios farmacêuticos, em

diferentes concentrações e apresentações. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em maio de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de rivaroxabana na prevenção de AVC e eventos tromboembólicos como opção à varfarina. O custo da caixa com 28 comprimidos na ocasião do desenvolvimento desta recomendação era de £ 58,80. O custo estimado do tratamento anual com varfarina, incluindo os exames laboratoriais da monitoração do nível terapêutico, era de £ 242,00 . Foi realizada metanálise que demonstrou benefício do rivaroxabana sobre a varfarina em pacientes safety-on (análise diferente de por intenção de tratar, na qual pacientes que toleram inicialmente as medicações prescritas é que tem seus desfechos analisados), estimando-se um custo de £ 29,500 por QALY (ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês Quality-Adjusted Life Year) ganho (9).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o uso de um DOAC para pacientes em que não é possível atingir anticoagulação adequada com varfarina, para prevenção de eventos tromboembólicos. Não foi realizada análise de custo-efetividade para a rivaroxabana(14).

A análise da CONITEC (15) tampouco avaliou custo-efetividade, tendo em vista não haver superioridade da rivaroxabana em relação ao tratamento padrão do SUS (varfarina) no principal ensaio clínico publicado (6). Foi realizada uma comparação de custos, onde o custo da varfarina somado ao custo de 20 exames anuais para o controle do tempo de protrombina soma um total de R\$ 80,15 ao ano. Em que pesem ajustes inflacionários devidos, contrasta com o custo de mais de 1.500 reais ao ano estimado para o medicamento pleiteado.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** prevenção de eventos tromboembólicos, com eficácia comparável à da varfarina, e maior comodidade de uso.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** RIVAROXABANA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Em decorrência do risco aumentado de sangramento, diretrizes internacionais recomendam a anticoagulação oral exclusivamente a pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular e, conforme informações de laudos médicos, a parte autora não apresenta tal diagnóstico.

Contudo, ainda que a parte apresentasse indicação para anticoagulação, o parecer seguiria desfavorável, visto que as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da rivaroxabana não mostram superioridade da tecnologia frente a varfarina, alternativa disponível no sistema público. Assim, considerando que os dois fármacos têm eficácia comparável, a questão do custo torna-se relevante para a tomada de decisão.

Ressalta-se que a anticoagulação com varfarina merece atenção especial apenas em situações de doença renal grave e que, quando considerados pacientes idosos, o único cuidado necessário é o de iniciar o tratamento com doses menores do que as usuais, geralmente 2,5 mg, ajustando a mesma conforme necessidade. Estão disponíveis orientações sobre como abordar um paciente em uso de varfarina com RNI acima do alvo terapêutico

(<https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/como-abordar-um-paciente-em-uso-de-varfarina-com-rni-acima-do-alvo-terapeutico/>).

Por fim, destaca-se que não há impedimento clínico na troca da terapia medicamentosa. Estão disponíveis protocolos que orientam a substituição da terapia com anticoagulantes orais diretos por antagonistas da vitamina K, alternativa disponível no SUS (<https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/como-substituir-rivaroxaban-por-varfarina-ambulatorialmente/>).

**Há evidências científicas? Sim**

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não**

- Referências bibliográficas:**
1. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke>
  2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–80.
  3. Caplan LR. Clinical diagnosis of stroke subtypes [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-diagnosis-of-stroke-subtypes>
  4. Ministério da Saúde. Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo [Internet]. 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Tromb--lise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isqu--mico-Agudo.pdf>
  5. Furie KL, Rost NS. Overview of secondary prevention of ischemic stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke>
  6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 8 de setembro de 2011;365(10):883–91.
  7. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636–42.
  8. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? - PubMed [Internet]. [citado 16 de maio de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754667/>
  9. Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE [Internet]. [citado 16 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta256>
  10. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GY. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494–503.
  11. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 7 de junho de 2018;378(23):2191–201.
  12. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* maio de 2012;87 Suppl 1:S141-145.
  13. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and

management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;

14. New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation I CADTH [Internet]. [citado 16 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/new-oral-anticoagulants-prevention-thromboembolic-events-patients-atrial-fibrillation>

15. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Apixabana, rivoraxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Brasília – DF; 2016. Report No.: 195. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio\\_Anticoagulantes\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não**

**Outras Informações:** Segundo laudos médicos apresentados, o paciente em tela apresenta sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico, estando restrito ao leito. Relata necessidade de uso de medicamentos a fim de evitar agravo das condições apresentadas. Solicita rivaroxabana 15mg, betaistina 24mg e dutasterida + tansulosina. Esta nota técnica versará sobre a solicitação de rivaroxabana 15mg.

Em linhas gerais, o AVC pode ser classificado em duas categorias diametralmente opostas: hemorrágico e isquêmico (1). Enquanto que o AVC hemorrágico caracteriza-se pela presença de sangramento encefálico decorrente, por exemplo, de uma hemorragia intracraniana, o AVC isquêmico origina-se do suprimento sanguíneo insuficiente ao encéfalo, frequentemente causado por trombos ou êmbolos. Trombos são coágulos de sangue formados no interior das artérias, por processos diversos, como arteriosclerose. A presença de trombos viabiliza o surgimento de êmbolos, ou seja, de debris que, no caso do AVCi, obstruem vasos sanguíneos encefálicos. O AVCi é responsável por cerca de 70% dos casos de AVC

O AVC é a principal causa de incapacidade e a segunda maior causa de mortalidade no mundo (2). Raramente acomete indivíduos com menos de 40 anos de idade (3); contudo, a presença de múltiplos fatores de risco, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e história familiar pode ocasionar formação de placas de arteriosclerose em idade precoce. Clinicamente, em ambos os casos, tem-se aparecimento abrupto de déficits neurológicos característicos da região cerebral acometida (4). Tendo em vista que os vasos sanguíneos mais frequentemente acometidos são pertencentes à circulação carotídea ou anterior, as manifestações clínicas mais comuns são perda de sensibilidade e de força em um lado do corpo (contralateral à lesão cerebral) e alteração de visão, podendo ocorrer distúrbios da fala.

Após episódio de AVCi, busca-se prevenir a ocorrência de novas isquemias por meio de estratégias de prevenção secundária (5). Controla-se, então, fatores de risco através do tratamento adequado de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Ademais, recomenda-se cessação de tabagismo e realização de atividades físicas frequentes. Especificamente para a prevenção de recorrência de AVCi, a diretriz internacional sugere uso de antiagregantes plaquetários (como aspirina e clopidogrel). Indica-se o uso de anticoagulantes orais (como varfarina e rivaroxabana) exclusivamente a pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, situação na qual o benefício supera o risco aumentado de sangramentos.