

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo questionário para pedido judicial de medicamentos, a requerente é portadora de Tromboembolismo pulmonar e Miocardiopatia dilatada (CID10: I50 – Insuficiência cardíaca). Não foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Rivaroxabana 20mg (Xarelto) para o seu tratamento e o exame de angiotomografia de tórax. Não foi apresentada solicitação do exame no SISREG.

O tromboembolismo venoso tem uma grande prevalência global, com cerca de 10 milhões de casos ocorrendo a cada ano, representando a terceira doença vascular após infarto agudo do miocárdio. Pouco menos de meio milhão de tromboembolismos profundos e 300.000 embolias pulmonares ocorrem a cada ano em seis países europeus somando 300 milhões de habitantes. A carga econômica anual de tromboembolismo venoso nos EUA foi estimada em US \$ 7-10 bilhões. A incidência está aumentando constantemente devido ao envelhecimento da população, uma prevalência maior de comorbidades associadas a tromboembolismo venoso, como obesidade, insuficiência cardíaca e câncer, além de melhorar a sensibilidade e o uso disseminado de exames de imagem para detectar tromboembolismo venoso.

A incidência média anual aumenta exponencialmente com a idade para até um caso por cem pessoas com mais de 80 anos. A partir dos 45 anos, o risco de desenvolver tromboembolismo venoso é de 8%. Comparado com indivíduos brancos, a incidência é maior em pessoas negras e menor em pessoas asiáticas, uma disparidade cuja causa ainda não foi elucidada. O risco não difere por sexo, embora pareça ser duas vezes maior em homens do que em mulheres quando não se considera o tromboembolismo venoso relacionado à gravidez e à terapia estrogênica.

O tromboembolismo venoso está associado à morbidade e mortalidade substanciais. Embora a taxa de mortalidade em 30 dias após embolia pulmonar esteja diminuindo, cerca de 20% dos pacientes com embolia pulmonar ainda morrem antes do diagnóstico ou logo depois, particularmente se a embolia está associada à instabilidade hemodinâmica. A longo prazo, o tromboembolismo venoso é uma doença crônica e cerca de 30% de todos os pacientes com tromboembolismo venoso têm uma recorrência dentro de 10 anos. As sequelas de tromboembolismo venoso também estão associadas à incapacidade substancial e incluem a síndrome pós-trombótica, que se desenvolve em 20% a 50% dos pacientes com trombose venosa profunda, e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, o que complica 0,4-4,0% das embolias pulmonares.

Embora nosso conhecimento dos fatores de risco tenha aumentado nas últimas décadas, de um terço a metade dos episódios de tromboembolismo venoso não têm um fator provocativo identificável e, portanto, são classificados como não provocados. Os episódios restantes são causados (provocados) por fatores transitórios ou persistentes que aumentam, aditiva ou multiplicativamente, o risco de tromboembolismo venoso pela indução de hipercoagulabilidade, estase ou lesão ou disfunção da parede vascular. Fortes fatores de risco para tromboembolismo venoso incluem cirurgia, imobilização e câncer. O risco é especialmente alto para pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte; com taxas pós-operatórias de cerca de 1%, apesar da trombopprofilaxia farmacológica. Cerca de 20% de todos os tromboembolismos venosos estão relacionados ao câncer, enquanto a cirurgia e a imobilização representam 15% dos casos. Os fatores de risco hereditários mais frequentes além do grupo sanguíneo não-O são as mutações do gene do fator V de Leiden e protrombina, que têm uma prevalência na população europeia de 3-7% e 1-2%, respectivamente. Como os fatores de risco hereditários apenas predizem ligeiramente o tromboembolismo venoso recorrente, o teste de trombofilia parece ter limitado ou não há relevância para o manejo a longo prazo do tromboembolismo venoso. Embora a lista de determinantes genéticos do tromboembolismo venoso seja constantemente atualizada e surjam evidências para apoiar o teste de vários polimorfismos de nucleotídeo único em um único teste, eles ainda não têm relevância para a prática clínica.

As manifestações clínicas da trombose venosa profunda das pernas incluem inchaço ou edema, vermelhidão, sensibilidade e presença de veias superficiais colaterais. Os sinais e sintomas de embolia pulmonar compreendem o início súbito de dispneia ou deterioração da dispneia existente, dor torácica, síncope ou tontura devido a hipotensão ou choque, hemoptise, taquicardia ou taquipneia. Anormalidades na radiografia de tórax, eletrocardiograma ou gasometria não são específicas para embolia pulmonar, mas podem ser úteis no diagnóstico diferencial. Cerca de 70% dos pacientes com embolia pulmonar sintomática apresentam trombose venosa profunda concomitante, que é sintomática em até um quarto dos casos. Por outro lado, a embolia pulmonar silenciosa está presente em pelo menos um terço dos pacientes com trombose venosa profunda sintomática.

O grande desafio na investigação diagnóstica de suspeita de tromboembolismo venoso é identificar com precisão e rapidez os pacientes nos quais o tratamento imediato é necessário para evitar a extensão ou embolização do trombo de pacientes sem doença, nos quais testes diagnósticos desnecessários e terapia anticoagulante devem ser evitados. O diagnóstico de tromboembolismo venoso com base apenas em manifestações clínicas não é confiável devido à baixa especificidade de sinais e sintomas. A imagem é, portanto, necessária para confirmar ou refutar o diagnóstico. No entanto, entre os pacientes com suspeita clínica de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, a prevalência da doença é de apenas 20%; com ampla variação entre países e contextos clínicos (variação de 4 a 44%). Portanto, não é desejável a imagem de todos os pacientes com suspeita de tromboembolismo venoso devido aos potenciais danos desses procedimentos, incluindo a exposição à radiação e risco de nefropatia induzida por contraste, bem como custos e uso de cuidados de saúde associados. Para orientar as decisões sobre quem deve ser encaminhado para exames de imagem, algoritmos de diagnóstico consistindo em avaliação de probabilidade clínica e teste de dímero-D foram estabelecidos. (**Deep vein thrombosis and pulmonary embolism**. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3060-3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1)

A **Insuficiência cardíaca** é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Na maioria das formas de IC, a redução do débito cardíaco é responsável pela inapropriada perfusão tecidual (IC com débito cardíaco reduzido). De início este comprometimento do débito cardíaco se manifesta durante o exercício, e com a progressão da doença ele diminui no esforço até ser observado sua redução no repouso. Existem condições nas quais o débito cardíaco poderá ser normal ou até elevado, como em condições de pós-carga diminuída ou hipermetabolismo, porém inadequado à demanda metabólica tecidual, caracterizando a IC com débito cardíaco elevado (IC alto débito). O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos pode ser decorrente da disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. Nos adultos, em aproximadamente 60% dos casos está associada à disfunção ventricular esquerda sistólica e nos restantes 40% à disfunção diastólica, devendo ser realçado que esta última vem sendo mais observada com o aumento da expectativa de vida da população.

A IC crônica tem sido classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas em 4 classes propostas pela New York Heart Association. Estas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo; vale dizer, portanto, que esta classificação além de possuir caráter funcional, é também uma maneira de avaliar a qualidade de vida do paciente frente a sua doença. As quatro classes propostas são: Classe I - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais; Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços; Classe IV - sintomas em repouso.

A avaliação inicial do paciente com IC tem como objetivos: confirmar o diagnóstico,

identificar a etiologia e possíveis fatores precipitantes, definir modelo fisiopatológico (disfunção sistólica versus função sistólica preservada), definir modelo hemodinâmico, estimar prognóstico e identificar pacientes que possam se beneficiar de intervenções terapêuticas específicas (como dispositivos e procedimentos cirúrgicos). A definição da etiologia é etapa fundamental da avaliação dos pacientes com IC, contribui para a avaliação do prognóstico e pode influenciar a terapia. Dados obtidos por história, exame físico, eletrocardiograma, e exames laboratoriais são capazes de, na maior parte dos casos, sugerir a etiologia da IC. São dados que apontam para a etiologia isquêmica a presença de angina de peito, antecedente de infarto do miocárdio, fatores de risco para aterosclerose, área inativa em eletrocardiograma e presença de disfunção segmentar ao ecocardiograma. Finalmente, a presença de história de hipertensão arterial, etilismo ou de familiares com cardiomiopatia podem indicar a existência de causas específicas para a IC. Em casos selecionados, métodos diagnósticos adicionais podem ser utilizados como a ressonância magnética, cinecoronariografia e biópsia endomiocárdica.

Em pacientes nos quais a ecocardiografia em repouso não tenha fornecido informações suficientes, exames adicionais devem ser realizados: ecocardiografia de estresse, imagem por medicina nuclear (SPECT e PET), ressonância magnética cardíaca (RMC) e tomografia computadorizada cardíaca (TCC). Em particular, nos pacientes portadores de IC crônica secundária à cardiopatia isquêmica, os métodos de imagem apresentam papel importante não apenas na avaliação da anatomia coronariana, mas também na avaliação de isquemia e viabilidade miocárdica. Já foi demonstrado que a disfunção ventricular esquerda de etiologia isquêmica pode ser melhorada ou normalizada caso os pacientes sejam adequadamente revascularizados. Portanto, a avaliação da anatomia coronariana quanto à presença e gravidade de lesões obstrutivas por angiocoronariografia invasiva ou não-invasiva é fundamental. A avaliação não-invasiva quanto à presença e extensão de isquemia miocárdica pela ecocardiografia de estresse, medicina nuclear ou RMC também apresenta importância e pode substituir ou, mais frequentemente, complementar a avaliação anatômica. Um aspecto importante a ser ressaltado na investigação diagnóstica desses pacientes diz respeito à viabilidade miocárdica. Diversos estudos observacionais sugerem que pacientes com disfunção ventricular esquerda de etiologia isquêmica, com anatomia coronariana passível de revascularização e com predomínio de viabilidade miocárdica nos exames de avaliação não-invasiva, apresentam benefício clínico quando adequadamente revascularizados. Em contrapartida, quando esses mesmos pacientes não apresentam viabilidade miocárdica significativa, não existe benefício dos procedimentos de revascularização em reduzir a mortalidade. **(III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica)**

## **II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;**

A terapia anticoagulante é a base para o tratamento do tromboembolismo venoso e é classicamente dividida em três fases: a fase aguda dos primeiros 5 a 10 dias após o diagnóstico de tromboembolismo venoso, uma fase de manutenção de 3 a 6 meses e uma fase prolongada além desse período. Durante a fase aguda, as opções de tratamento incluem heparina de baixo peso molecular subcutâneo ou fondaparinux, heparina não fracionada intravenosa ou os inibidores diretos do fator Xa orais rivaroxabana e apixabana. A heparina não-fracionada precisa de ajustes de dose com base nos resultados do tempo de tromboplastina parcial ativada, enquanto as heparinas de baixo peso molecular ajustadas ao peso podem ser administradas em doses fixas sem monitoramento. As heparinas de baixo peso molecular são preferíveis à heparina não fracionada devido à sua eficácia e segurança superiores. Entretanto, a heparina não fracionada deve ser usada em pacientes submetidos à trombólise por causa de sua meia-vida mais curta, facilidade de monitoramento e possibilidade de reverter o efeito anticoagulante com protamina. A heparina não-fracionada também é preferida em pessoas com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor que 30 mL por minuto), nas quais o acúmulo de heparina de baixo peso molecular e fondaparinux é esperado, dada sua dependência da depuração renal. Em pacientes com suspeita ou confirmação de trombocitopenia induzida por heparina, a heparina deve ser interrompida imediatamente e a anticoagulação continuada com anticoagulantes parenterais, como fondaparinux,

argatroban ou lepirudina.

Após pelo menos 5 dias de sobreposição com os antagonistas da vitamina K, heparinas ou fondaparinux podem ser descontinuados uma vez que a relação normalizada internacional (INR) tenha estado repetidamente acima de 2,0. Antagonistas da vitamina K têm um índice terapêutico estreito devido a múltiplas interações droga-droga e droga-comida, que resultam em variabilidade intratável e intrapaciente substancial. A monitoração de rotina é, portanto, necessária para manter o INR entre 2,0 e 3,0.

Na última década, os anticoagulantes orais diretos, compreendendo o inibidor de trombina etexilato de dabigatrana e os inibidores do fator Xa, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, foram introduzidos para o tratamento do tromboembolismo venoso. Esses agentes superam muitas desvantagens dos antagonistas da vitamina K. Os anticoagulantes orais diretos têm pouca interação com outros medicamentos e alimentos e podem ser administrados em doses fixas, sem acompanhamento de rotina, o que simplifica bastante o tratamento. O uso concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P ou potentes inibidores ou indutores do citocromo P450 3A4 (por exemplo, certos inibidores da protease, antimicóticos e antiepiléticos) deve ser evitado, pois pode influenciar a exposição aos anticoagulantes orais diretos. Os anticoagulantes orais diretos têm um rápido início de ação com níveis de pico atingidos em 2-4 h e meia-vida de cerca de 12 h, o que é muito mais curto do que o de antagonistas da vitamina K. Enquanto os antagonistas da vitamina K são minimamente eliminados pelos rins, a depuração renal para anticoagulantes orais diretos varia de 27% a 80%.

A eficácia e segurança dos quatro anticoagulantes orais diretos para o tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar foram comparados com antagonistas da vitamina K em seis grandes estudos de fase 3, que mostraram consistentemente a inferioridade dos anticoagulantes orais diretos em relação ao tromboembolismo venoso recorrente e menor risco de sangramento clinicamente relevante. Uma metanálise subsequente confirmou esses achados e relatou que os anticoagulantes orais diretos estão associados a uma redução relativa significativa de 39% no risco de sangramento maior. Esses resultados foram consistentes entre subgrupos de pacientes de alto risco, incluindo aqueles com embolia pulmonar, com 75 anos ou mais, peso corporal igual ou superior a 100 kg, e aqueles com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 mL por minuto). Dada a eficácia semelhante, perfil de segurança superior e facilidade de uso em comparação com os antagonistas da vitamina K, os anticoagulantes orais diretos devem ser considerados como opção de tratamento anticoagulante de primeira linha para tromboembolismo venoso. Na população geral, os dados dos estudos de pós-comercialização para a rivaroxabana mostrou perfis de segurança e eficácia semelhantes aos observados nos ensaios, mas esses dados são escassos para outros anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso.

Os anticoagulantes orais diretos não foram comparados entre si e não há evidências fortes para recomendar um medicamento em detrimento de outro. Ao escolher entre os anticoagulantes orais diretos, os médicos devem considerar a farmacocinética, as características individuais do paciente, a gravidade da doença, o regime de tratamento e a preferência do paciente. Por exemplo, na fase aguda, por um lado, uma abordagem de fármaco único com rivaroxabana e apixabana pode ser mais prática do que o lead-in com heparinas parenterais que é necessário antes de iniciar a administração de dabigatrana ou edoxabana. Por outro lado, esse curto período de heparina pode ser reconfortante para o médico que trata tromboembolismo venoso mais extenso. Nas fases de manutenção e prolongada, o esquema de dose única diária de rivaroxabana e edoxabana pode aumentar a adesão. Em pacientes com insuficiência renal moderada, os inibidores do fator Xa podem ser preferidos à dabigatrana, pois sua depuração é menos dependente da função renal. Os antagonistas da vitamina K continuam sendo a primeira escolha em pacientes com insuficiência renal grave, pacientes que precisam continuar com drogas que interagem fortemente com anticoagulantes orais diretos (por exemplo, certos inibidores de protease ou antimicóticos) e em pacientes que podem se beneficiar do monitoramento do tratamento como aqueles com baixa conformidade esperada.

Uma preocupação sobre o uso de anticoagulantes orais diretos tem sido a ausência de drogas específicas para reverter seu efeito anticoagulante em pacientes com sangramento com risco de vida ou naqueles que necessitam de procedimentos de emergência. Recentemente, um agente de reversão específico para dabigatrana, idarucizumabe, foi licenciado, e agentes de reversão para inibidores do fator Xa estão sob investigação. Notavelmente, o efeito anticoagulante dos anticoagulantes orais diretos diminui rapidamente devido à meia-vida curta. Observações preliminares sugerem que eventos hemorrágicos maiores que ocorrem durante o tratamento com anticoagulantes orais diretos estão associados a uma apresentação clínica menos grave, mas raramente requerem intervenções invasivas, e, pelo menos para pacientes com fibrilação atrial, apresentam menor taxa de letalidade do que o sangramento relacionado aos antagonistas da vitamina K.

Em pacientes com câncer ativo e tromboembolismo venoso, recomenda-se a monoterapia de heparina de baixo peso molecular sobre antagonistas da vitamina K, devido a um risco 50% menor de tromboembolismo venoso recorrente e taxas semelhantes de sangramento maior. Em pacientes com insuficiência renal grave insuficiência, reduções de dose ou uma mudança para antagonistas da vitamina K pode ser necessária. Os dados são poucos para o uso de anticoagulante oral direto para o tratamento de tromboembolismo venoso nesses pacientes e sua eficácia e segurança em relação à heparina de baixo peso molecular não foram investigadas. Portanto, embora não sejam contraindicados, os anticoagulantes orais diretos não devem representar a primeira escolha para o tromboembolismo venoso no câncer ativo. No entanto, aguardamos os resultados dos estudos em andamento. Mulheres grávidas com tromboembolismo venoso também necessitam de tratamento com heparina de baixo peso molecular porque antagonistas da vitamina K e anticoagulante oral direto atravessam a barreira placentária e podem causar dano fetal. Os antagonistas da vitamina K podem ser usados com segurança em mulheres que amamentam, enquanto os anticoagulantes orais diretos são contraindicados nessas mulheres. (**Deep vein thrombosis and pulmonary embolism.** Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3060-3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1)

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
<b>Recomendações para utilização de varfarina como tratamento de tromboembolismo venoso</b>		
I	A varfarina pode ser utilizada para tratamento de TEV na dose inicial de 5mg/dia por um período mínimo de três meses com RNI alvo entre 2,0 e 3,0, podendo ser estendido caso haja a presença de síndrome trombofílica ou neoplasia.	A
I	O uso de medicações subcutâneas ou parenterais deve ser suspenso após período mínimo de 5 dias ou quando houver pelo menos duas medidas de RNI $\geq 2,0$ com intervalo de 24 horas.	A
Ila	Doses de varfarina menores que 5mg devem ser consideradas em pacientes idosos, desnutridos, hepatopatas, com insuficiência cardíaca ou com alto risco de sangramento.	C
<b>Recomendações para utilização de rivaroxabana como tratamento de tromboembolismo venoso</b>		
Ila	Tratamento de TEV agudo e crônico na dose de 15mg 2x/dia nos primeiros 21 dias seguido de 20mg 1x/dia durante 3, 6, 12 meses ou tempo maior a critério médico.	C

## **Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**

### **Tratamento farmacológico da Insuficiência cardíaca crônica:**

Inibidores da enzima conversora de angiotensina II (IECA). Os mecanismos de ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são complexos. As ações que mais imediatamente se associam aos seus efeitos cardiovasculares resultam da diminuição da formação de angiotensina II e do acúmulo de bradicinina. As consequências diretas da diminuição da angiotensina II incluem a redução do efeito vasoconstritor, do efeito retentor de sódio (via aldosterona), e do efeito trófico na musculatura lisa de vasos, nas células miocárdicas e fibroblastos. Outros efeitos potencialmente benéficos resultam da diminuição da ativação simpática, restauração de barorreflexos pela ativação parassimpática, normalização da função do endotélio, redução do inibidor do ativador do plasminogênio, diminuição da endotelina e da arginina-vasopressina. O acúmulo de bradicininas, possivelmente, se relaciona à síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e à maior geração de óxido nítrico.

Betabloqueadores (BB). Os BB apresentam diversas atuações na fisiologia e metabolismo do cardiomiócito de pacientes com IC em decorrência de sua ação no antagonismo da atividade

simpática, que cronicamente apresenta efeitos deletérios à função e geometria ventricular. Os benefícios da redução do antagonismo da atividade simpática se traduzem pela melhora clínica e da função ventricular com aumento da sobrevida dos pacientes com IC. Os BB com eficácia clínica comprovada no tratamento da IC são: carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol. Recentemente, o nebivolol teve a sua eficácia demonstrada em idosos.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA). A angiotensina II provoca efeitos adversos no coração, sistema arterial, glomérulo renal e na coagulação. Os BRA atuam de forma seletiva no bloqueio dos receptores do subtipo AT1 da angiotensina II, liberando a ação da AT-2, promovendo redução dos níveis de aldosterona e catecolaminas, vasodilatação arterial com consequente diminuição da resistência vascular periférica. Apresentam ainda, atividade antiproliferativa, com pouco efeito no cronotropismo e inotropismo. Não interferem na degradação da bradicinina, reduzindo a incidência de tosse. Estudos atuais vêm demonstrando que os IECA não inibem por completo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e que o seu uso continuado pode gerar “escape” da conversão de angiotensina II e da ativação da aldosterona. Portanto, um bloqueio na via final do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) poderia proporcionar um bloqueio mais efetivo do sistema.

Antagonista de Aldosterona. Níveis elevados de aldosterona estimulam a produção de fibroblastos e aumentam o teor da fibrose miocárdica, perivascular e perimiocítica, provocando rigidez muscular e disfunção. Além disso, a aldosterona provoca dano vascular por diminuição da complacência arterial, modula o equilíbrio da fibrinólise por aumentar o PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio), predispondo a eventos isquêmicos. Pode ocasionar disfunção de barorreceptores, ativação simpática, agravar a disfunção miocárdica e, por consequência, fazer progredir a IC. Por outro lado, acarreta retenção de  $\text{Na}^+$  e água, determinando perda de  $\text{K}^+$  e  $\text{Mg}^{++}$ , aumentando a liberação de neuro-hormônio adrenérgico e o risco para arritmias cardíacas e morte súbita. Assim, seu bloqueio pode reduzir a síntese e o depósito do colágeno, melhorando a função miocárdica.

Diuréticos. Promovem natriurese, contribuindo para a manutenção e melhor controle do estado volêmico. Tiazídicos: Seu mecanismo de ação se faz no começo do túbulo distal, ao bloquear o co-transporte de  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ . A ação natriurética dos tiazídicos é modesta em relação a outros diuréticos e perdem sua efetividade em pacientes com função renal comprometida (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min). Os principais representantes são a hidroclorotiazida e a clortalidona. Diuréticos de alça: Esses diuréticos determinam aumento da excreção da carga de sódio e mantém sua eficácia, a não ser que a função renal esteja gravemente comprometida. Os principais representantes dessa classe são a furosemida e a bumetamida. Esses agentes aumentam o fluxo sanguíneo renal sem aumentar a taxa de filtração, especialmente após administração intravenosa.

Hidralazina e Nitrato. Os nitratos induzem vasodilatação ao regenerar o radical NO livre ou um congênere de NO, S-nitrosotiol (SNO). Os efeitos globais na musculatura lisa são a redução da concentração de cálcio no citosol e redução na fosforilação da miosina de cadeia leve, o que leva à vasodilatação. Doses baixas de dinitrato de isossorbida (30 mg três vezes ao dia) dilatam preferencialmente o sistema venoso. Vasodilatação arterial é tipicamente associada a doses maiores. Hidralazina é um dilatador seletivo da musculatura arterial. Embora o exato mecanismo mediando a vasodilatação arterial ainda seja motivo de dúvidas, tem sido demonstrado que a hidralazina está mais provavelmente envolvida com a liberação de catecolaminas intravesiculares, dentro de neurônios. A hidralazina tem sido também descrita como capaz de reparar a atividade da ALDH-2 vascular, o que pode prevenir a tolerância ao nitrato.

Digoxina. A digoxina está indicada em pacientes com IC com disfunção sistólica, associado à frequência ventricular elevada na fibrilação atrial, com sintomas atuais ou prévios. Em pacientes com ritmo sinusal e disfunção sistólica, principalmente se sintomáticos, os resultados do estudo DIG TRIAL mostraram que o emprego da digoxina se associa à redução de hospitalizações, sem impacto na mortalidade. A suspensão do digital em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida pode levar a piora sintomática e aumento nas hospitalizações. Os digitálicos não estão indicados para o tratamento da IC com fração de ejeção preservada ( $\text{FEVE} > 45\%$ ) e ritmo sinusal.

Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários. A IC é fator de risco para fenômenos tromboembólicos. O racional para esta maior incidência está na estase sanguínea nas câmaras cardíacas e nos vasos sanguíneos periféricos inerentes aos estados de baixo débito, eventualmente associada à lesão endotelial ou estados pró-trombóticos. A conjunção destes fatores pode induzir a geração de trombina com consequentes trombos intracavitários ou periféricos.

Antiarrítmicos. Arritmias ventriculares e morte súbita são comuns em pacientes com IC aguda e crônica e disfunção ventricular sistólica. Fibrilação atrial pode ocorrer em até 15 a 30% dos pacientes com IC, e é frequentemente causa de descompensação cardíaca. Com o avanço no tratamento da IC, os antiarrítmicos perderam relevância, não sendo indicados como rotina para prevenção de morte súbita (exceto os BB) e ficando reservados para situações específicas. Os BB fazem parte da terapia padrão da IC com impacto na redução da mortalidade total e da morte súbita arritmica. Estes medicamentos têm também indicação na terapia adjuvante ao cardiodesfibrilador implantável (CDI) para suprimir taquiarritmias ventriculares sintomáticas, prevenindo disparos de terapias. Assim, os BB têm efeitos antiarrítmicos e são opções medicamentosas da terapia antiarrítmica. A amiodarona é um agente antiarrítmico de classe III cujo uso como terapia primária era controverso até a publicação do estudo SCD-HeFT. Este estudo estabeleceu que não há benefício com uso de amiodarona na prevenção primária quando comparado ao placebo, independente da etiologia da IC. Só deveria ser usada nesta situação quando o paciente recusar o uso de CDI. Por outro lado, é recomendada como terapia adjunta com BB em pacientes com disfunção de VE com CDI que tem episódios repetitivos de taquicardia ventricular ou choques apropriados. Sendo também efetiva contra a maioria das arritmias supraventriculares, inclusive a fibrilação atrial, a amiodarona é a droga de escolha para a restauração e manutenção do ritmo sinusal em pacientes com IC, se não houver indicação de cardioversão elétrica.

Bloqueadores do canal de cálcio. Em relação aos bloqueadores dos canais de cálcio, aqueles de 1ª geração, representados pelo verapamil, diltiazem, nifedipina e nicardipina apresentam acentuados efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos. Alguns estudos demonstraram efeitos deletérios destes medicamentos quando comparados ao placebo ou dinitrato de isossorbida no tratamento da IC. Anlodipina e felodipina, bloqueadores de 2ª geração, têm elevada especificidade no sítio ativo dos complexos canais de cálcio com longa duração de ação e pouco ou nenhum efeito inotrópico negativo nas doses usuais. Tornam-se, assim, melhor tolerados do que os outros bloqueadores de canal de cálcio em pacientes com IC. Porém estudos não mostraram benefício ou malefício quando usados em pacientes em classe funcional II ou III. **(III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica)**

Não há informações sobre tratamentos ou exames realizados previamente.

**III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O **Xarelto** (nome comercial) **Rivaroxabana** (princípio ativo) é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral. A ativação do Fator X a Fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina pela natureza de amplificação da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes, em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Consequentemente, os testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana. Foi observada inibição dose-dependente da atividade do Fator Xa em humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas. O tempo de

tromboplastina parcial ativada (TTPa) também se prolonga dependendo da dose; entretanto, não é recomendado para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-Fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana; todavia, não existe padrão para calibração. Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento com rivaroxabana. A rivaroxabana é usada para prevenir a formação de coágulos de sangue nas suas veias após cirurgia de substituição da articulação em seus joelhos ou quadril. A rivaroxabana pode causar sangramento, que pode ser potencialmente fatal. Em alguns casos esse sangramento pode não ser perceptível. Fale com seu médico, se você sentir qualquer uma das reações adversas a seguir: sangramento extenso ou excessivo; fraqueza anormal, fadiga, palidez, tontura, dor de cabeça ou inchaço sem explicação. As seguintes reações adversas foram relatadas com rivaroxabana: Reações adversas frequentes (afetam de 1 a 10 em cada 100 pessoas): sangramento pós operação; anemia; náusea; os testes sanguíneos podem mostrar um aumento em algumas enzimas hepáticas. Reações adversas pouco frequentes (afetam de 1 a 10 em cada 1.000 pessoas): sangramento em seu estômago ou intestino, sangramento genital, sangramento no nariz; hematoma, equimose; sangue na urina; secreção nas feridas cirúrgicas; batimento cardíaco aumentado (taquicardia); pressão baixa; mal estar (fraqueza, fadiga), dor de cabeça, tontura, falta de força; dor de estômago, indigestão (constipação, diarreia, dispepsia, vômito); boca seca; inchaço localizado, inchaço nos membros (edema); febre; dor nos membros; erupção cutânea, coceira na pele, urticária; função renal alterada; os testes sanguíneos podem mostrar um aumento na bilirrubina, algumas enzimas pancreáticas ou no número de plaquetas (trombocitopenia). Reações adversas raras (afetam de 1 a 10 em cada 10.000 pessoas): alteração na função hepática; reações alérgicas na pele. Reações adversas de frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada com os dados disponíveis) sangramento em um órgão crítico (por exemplo: cérebro); sangramento da glândula adrenal; sangramento do branco dos olhos; amarelamento da pele e olhos (icterícia); hipersensibilidade; tosse com sangue.

Segundo o estudo **A Review of the Efficacy and Safety Profiles of the Novel Oral Anticoagulants in the Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism** (Coulis AA, Mackey WC. Clin Ther. 2018 Dec;40(12):2140-2167. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.10.009)

**OBJETIVO:** Este estudo tem como objetivo revisar a literatura publicada sobre o uso de novos anticoagulantes orais (NOACs) no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) e identificar o nicho apropriado para cada NOAC, comparando seus comportamentos no ensaio clínico de Fase III e Fase IV.

**MÉTODOS:** O banco de dados ClinicalTrials.gov foi utilizado para identificar ensaios clínicos randomizados controlados de Fase III e pós-comercialização (Fase IV) sobre os perfis de eficácia e segurança dos NOACs orais (apixabana, etexilato de dabigatrana, exodabana e rivaroxabana) para o tratamento ou prevenção de TEV. Estudos de interesse especial incluíram aqueles que compararam a administração de um NOAC versus terapia de anticoagulação padrão com heparina de baixo peso molecular e / ou um antagonista da vitamina K.

**DADOS:** No geral, os NOACs oferecem um regime de anticoagulação simplificado que apresenta taxas de não inferioridade e semelhantes de sangramento quando comparado com a terapia padrão em vários estudos. Esse achado foi verdadeiro em várias condições de TEV que necessitaram de anticoagulação, como o tratamento e a profilaxia de TEV agudo, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Ausência de restrições alimentares e dosagem oral fixa que não requer monitoramento torna os NOACs ideais para o ambiente ambulatorial. Os nichos aparentes para cada NOAC individual são discutidos em detalhe; no entanto, a escassez de estudos comparando o desempenho do NOAC em ambientes clínicos específicos torna a definição precisa desses nichos problemática.

**IMPLICAÇÕES:** Agora parece razoável que os médicos considerem os NOACs como agentes de primeira linha tanto para o tratamento quanto para a profilaxia de TEV e tentem adaptar suas escolhas específicas de medicação para cada cenário de paciente. Mais estudos comparando o desempenho do NOAC em ambientes clínicos específicos são essenciais para garantir que esses medicamentos estejam sendo utilizados em todo o seu potencial.

**Angiotomografia coronariana** é um exame rápido e não invasivo que usa a tomografia computadorizada para avaliar os vasos sanguíneos que suprem o músculo cardíaco (as artérias coronarianas). A angiotomografia coronariana permite que o seu médico veja se desenvolveu ou não placa nas artérias coronárias (placas calcificadas, mistas ou não calcificadas), que podem resultar em redução luminal que diminui a chegada de sangue (oxigênio) no músculo cardíaco. Isso pode promover angina (dor precordial) ou aumentar o risco de um futuro infarto do miocárdio.

O exame é especialmente útil para decidir se as artérias coronárias não são a causa de desconforto no peito ou falta de ar. Além disso, a angiotomografia coronariana é capaz de encontrar tanto estenoses coronarianas severas como qualquer acúmulo de placas nas artérias coronárias, que podem não estar causando estreitamento grave no momento, mas podem levar a problemas cardíacos no futuro.

Angiografia coronária por tomografia computadorizada é geralmente considerada o melhor exame para indivíduos de baixo risco ou com sintomas, mas que não apresentam história prévia de doença arterial coronariana ou que têm resultados pouco claros de um teste de isquemia (estresse). Em certos casos, a angiotomografia coronariana pode ser considerada apropriada para os pacientes que já sofreram ataques cardíacos, ou que tenham sido submetidos à colocação de stent coronário ou à cirurgia de revascularização miocárdica. Existem inúmeras outras indicações possíveis para a angiotomografia coronariana, não hesite em perguntar para o seu médico.

Tomografia computadorizada é uma técnica não invasiva, que utiliza raios X para obter imagens do corpo. Com o eletrocardiograma, o ritmo cardíaco do paciente é registrado durante o exame de angiotomografia coronariana para que as imagens possam ser sincronizadas com o movimento do coração (sístole e diástole). Durante a angiotomografia coronariana, o contraste é injetado por uma bomba infusora em uma veia periférica (normalmente no braço) para que as artérias coronárias possam ser vistas após alguns segundos. Alguns pacientes podem sentir uma sensação de calor quando o contraste é injetado. Reações alérgicas ao contraste ocorrem muito raramente e todas as precauções serão tomadas a esse respeito. Não hesite em perguntar para a equipe que irá realizar o seu exame ou para o seu médico. (<https://www.rededorsaoluiz.com.br/hospital/vivale/espaco-saude/o-que-e-a-angiotomografia-coronariana>)

A Angiotomografia Computadorizada das Artérias Coronárias (angio-TC) permite a avaliação da luz das artérias coronárias de maneira não invasiva. Os equipamentos com 64 colunas de detectores, hoje amplamente difundidos, são capazes de adquirir tais imagens com alta qualidade, permitindo a visualização detalhada da luz das artérias coronárias com alta acurácia diagnóstica quando comparada ao cateterismo cardíaco (o padrão-ouro), porém de maneira não invasiva, rápida e segura. Os avanços tecnológicos vêm permitindo a melhora da qualidade de imagem associada à redução do volume do meio de contraste infundido e à queda drástica na dose de radiação utilizada, aumentando ainda mais a segurança do método.

Até o momento, dezenas de estudos avaliaram a acurácia diagnóstica da angio-TC com  $\geq 64$  colunas de detectores em comparação ao cateterismo cardíaco. Os resultados desses estudos reforçam o conceito de que a angio-TC de coronárias, sob várias circunstâncias, é capaz de identificar corretamente pacientes com e sem estenose coronária significativa com acurácia adequada. Esses trabalhos apontam que, nas populações testadas (prevalência média de DAC de 61%), o VPN foi de 96% e VPP de 93% (64 a 100%). Já os trials multicêntricos demonstraram acurácia diagnóstica acima dos 90%, com porcentagem de pacientes com estudos não analisáveis muito baixas. Além disso, o exame apresenta desempenho adequado na avaliação de indivíduos em diversas situações clínicas, com revascularização miocárdica cirúrgica e com stents  $> 3$  mm.

Pesquisas que avaliaram o valor prognóstico da angio-TC em pacientes estáveis com suspeita de DAC demonstram que não apenas a presença e a extensão de estenoses coronárias significativas ( $\geq 50\%$  de redução luminal), mas também a presença e a extensão da aterosclerose não obstrutiva (redução luminal  $< 50\%$ ) foram fatores preditores independentes de maior mortalidade geral e cardiovascular. A dissociação encontrada entre os testes de isquemia e a

informação anatômica fornecida pela angio-TC sugere que esses métodos avaliam diferentes parâmetros na doença coronariana e oferecem informações prognósticas complementares.

Os recentes estudos multicêntricos e prospectivos que avaliam o uso da angiotomografia de coronárias em pacientes com dor torácica aguda demonstraram sua grande utilidade na avaliação de pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda com probabilidade pré-teste baixa a intermediária, ECG não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos. Tais estudos fundamentam sua indicação nas principais diretrizes internacionais e na aplicação cada vez maior do método nas unidades de dor torácica.

As principais indicações clínicas do método na avaliação da doença coronária crônica são para pacientes sintomáticos de risco intermediário, podendo ser utilizado como exame inicial ou quando há testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos; sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos; ou outro tipo de discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios.

A aplicação cada vez maior desse método vem trazendo mudanças na abordagem da doença cardiovascular, uma vez que informação da anatomia coronária, antes possível apenas de maneira invasiva, agora pode ser obtida de maneira não invasiva.

Grau de recomendação IIa, Nível de evidência A. Pacientes com suspeita de DAC crônica com: a) testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos; b) sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos; c) discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios.

Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B. 1. Avaliação da patência de enxertos de revascularização miocárdica em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária calculada pelos critérios de Diamond-Forrester. 2. Opção à angiografia invasiva na diferenciação entre cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas.

Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B. 1. Pacientes sintomáticos com probabilidade intermediária de DAC e com testes de isquemia positivos. 2. Pacientes sintomáticos com probabilidade baixa de DAC (< 10% calculada pelos critérios de Diamond-Forrester) com testes de isquemia negativos. 3. Avaliação de reestenose intra-stent em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária (10 a 50%) calculada pelos critérios de Diamond-Forrester.

Grau de recomendação III, Nível de evidência B. 1. Pacientes sintomáticos com probabilidade alta de DAC (> 50% calculada pelos critérios de Diamond-Forrester). 2. Avaliação inicial de DAC em indivíduos assintomáticos com capacidade de realizar exercício físico e com ECG interpretável. 3. Seguimento de lesões ateroscleróticas coronárias em indivíduos assintomáticos. (**Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronária Estável. Agosto 2014**)

#### **IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

A Rivaroxabana (antitrombótico) está registrada na ANVISA.

#### **V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

#### **VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

A paciente está sendo atendida pela rede pública de saúde.

#### **VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

A Rivaroxabana não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(RENAME), não consta no rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009.

A Rivaroxabana foi avaliada pela CONITEC no Relatório 195 – Apixabana, rivaroxabana e dabigatрана em paciente com fibrilação atrial não valvar, Portaria SCTIE/MS nº 11/2016, publicada em 04/02/2016, doença diferente da apresentada pelo paciente.

A Angiotomografia não está padronizada no SIGTAP, portanto não é disponibilizada pelo SUS.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

O Município é o responsável pelo atendimento da paciente.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

A RENAME tem padronizado no Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos anticoagulantes (Heparina, Varfarina), antiagregante plaquetário (Ácido Acetilsalicílico).

O Cateterismo cardíaco é um exame invasivo, padrão-ouro na avaliação da doença arterial coronariana, padronizado e oferecido pelo SUS.

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

A Rivaroxabana tem genérico. O medicamento foi prescrito por nome comercial em receituário do SUS, não observando a legislação. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- XARELTO (BAYER) 20 MG COMPRIMIDOS X 28. PF: R\$ 201,68, PMC: R\$ 278,81.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular;

Considerando que Rivaroxabana não está padronizada na RENAME;

Considerando que a RENAME tem padronizado no CBAF medicamentos anticoagulantes (Heparina e Varfarina);

Considerando as evidências científicas descritas nos itens II e III;

Considerando que as evidências científicas indicam que a rivaroxabana não é superior à varfarina quanto à eficácia, possuem índice de sangramento semelhantes, a impossibilidade de controlar o efeito da rivaroxabana por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto (não há medicamento que corte o efeito anticoagulante da rivaroxabana);

Considerando que quanto ao risco de sangramento intracraniano, a diferença entre a varfarina e os NOACs é de 51 sangramentos em 10.000 pacientes/ano, o que torna o impacto deste desfecho muito pequeno. O sangramento é um evento adverso de todos os anticoagulantes, sendo as hemorragias do trato digestivo mais frequentes com as NOACs do que com a varfarina. O AVE hemorrágico é mais frequente com a varfarina, mas após este evento a substituição por outro anticoagulante não seria segura;

Considerando que a paciente não fez uso de varfarina;

Considerando que o exame de angiotomografia não está padronizado no SIGTAP, portanto não é disponibilizado pelo SUS;

Considerando que não foi apresentada justificativa para realização de angiotomografia (não há informações sobre exames anteriores de ecocardiograma, teste de esforço, contra-indicação de angiocoronariografia invasiva – cateterismo);

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de

Rivaroxabana e exame de angiotomografia.