Nota Técnica 352876

Data de conclusão: 23/05/2025 18:05:50

Paciente

Idade: 95 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três Passos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: A do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 352876-A

CID: K29 - Gastrite e duodenite

Diagnóstico: Gastrite e duodenite

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: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Via de administração: via oral

Posologia: oxalato de escitalopram 10mg - 1 comprimido 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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: inibidores seletivos da recaptação de serotonina, fluoxetina e sertralina. Há, também, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina). No contexto da ansiedade generalizada, há fármacos benzodiazepínicos disponibilizados pelo SUS (clonazepam e diazepam).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O escitalopram é um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Atualmente, é indicado no tratamento de TDM, transtorno de pânico, TAG e transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social e transtorno dismórfico pré-menstrual [8].

Uma revisão sistemática com meta-análise, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia e tolerabilidade do escitalopram em comparação a outros antidepressivos no tratamento de TDM moderado à grave [10]. Quatorze estudos compararam o escitalopram com outro ISRS e oito compararam o escitalopram com um agente antidepressivo mais recente (venlafaxina, bupropiona e duloxetina). O desempenho do escitalopram não diferiu das alternativas disponíveis no SUS (fluoxetina e sertralina) nos principais desfechos avaliados: número de pacientes que responde ao tratamento (OR=0,81, IC95%=0,60-1,10, P=0,17, três estudos com o total de 783 participantes para fluoxetina; e OR=1,06, IC95%=0,73-1,53, P=0,76, dois estudos somando 489 participantes para sertralina); número de interrupções por ineficácia (OR=0,57, IC95%=0,15-2,15, P=0,41, quatro estudos somando 813 participantes para fluoxetina e OR=3,09, IC95%=0,32-30,08, P=0,33, um estudo com 274 participantes para sertralina); número de interrupções por efeitos adversos (OR=0,75, IC95%=0,44-1,28, P=0,29, quatro estudos no total de 813 participantes para fluoxetina e OR=1,08, IC95%=0,35-3,37, P=0,89, dois estudos com 489 participantes para sertralina) e número de eventos adversos (OR=0,80, IC95%=0,59-1,07, P=0,13, quatro estudos com 804 participantes para fluoxetina e OR=0,62, IC95%=0,33-1,19, P=0,15, dois estudos totalizando 483 participantes para sertralina).

Nessa linha, uma segunda revisão sistemática com meta-análise comparou eficácia de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM [29]. Para isso, foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de 12 antidepressivos (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). Escitalopram mostrou-se mais eficaz que a fluoxetina (OR=1,32, 95%IC=1,12-1,55) e igualmente eficaz a sertralina (OR=1,06, 95%IC=0,88-1,27). Novamente, escitalopram, sertralina e fluoxetina foram igualmente tolerados.

Mais recentemente, uma nova revisão sistemática com meta-análise comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no manejo de TDM [9]. Foram identificados 522 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 116.477 participantes. Em termos de eficácia, todos os antidepressivos foram mais eficazes do que o placebo. A amitriptilina, antidepressivo da classe dos tricíclicos disponibilizado pelo SUS, mostrou-se mais eficaz do que os demais fármacos (OR=2,13, 95%IC=1,89-2,41). Novamente, o escitalopram foi considerado superior à fluoxetina (OR=1,34, 95%IC=1,11-1,61) e tão eficaz quanto a sertralina (OR=1,20, 95%IC=0,97-1,48). Em contrapartida, não houve diferenças em tolerabilidade entre escitalopram, fluoxetina e sertralina.

No contexto do transtorno de ansiedade generalizada, publicada em 2020, uma revisão sistemática e meta-análise buscou comparar a eficácia de antidepressivos (ISRS e IRSN) no tratamento de transtornos de ansiedade [30]. Foram incluídos 57 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, totalizando 16.056 participantes. Quando comparados com placebo, os ISRS (incluindo escitalopram, sertralina e fluoxetina) demonstraram superioridade em alívio dos sintomas de ansiedade (diferença média padronizada=0,51, IC95% 0,47-0,56; P<0,001). Os ISRS também não diferiram em tolerabilidade (P= 0,36). Nessa linha, uma revisão sistemática e meta-análise em rede (2019) avaliou a eficácia de tratamentos farmacológicos para TAG [31]. Foram incluídos 89 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.441 pacientes em uso de agomelatina, benzodiazepínicos, bupropiona, buspirona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, hidroxizina, imipramina, maprotilina, mirtazapina, paroxetina, pregabalina, quetiapina, sertralina, tiagabina, venlafaxina, vortioxetina, entre outros. Novamente, o escitalopram mostrou-se mais eficaz do que placebo, sem diferença estatisticamente significativa dos demais fármacos avaliados.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
OXALATO ESCITALOPRAM	DE10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	6	R$ 52,75	R$ 316,50

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O escitalopram é produzido por diversos laboratórios. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em outubro de 2024, selecionou-se a alternativa de menor custo. De acordo com esse dado e conforme a prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do medicamento para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando escitalopram com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Contudo, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda que se prescreva sertralina como primeira linha por ser a opção com melhor custo-efetividade [32]. De fato, em análise crítica das meta-análises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canandese de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" [33].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta ou remissão do TDM e TAG com eficácia equiparável às alternativas disponíveis pelo SUS

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

Conclusão

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O escitalopram é um fármaco eficaz e seguro no tratamento de transtorno depressivo maior. Contudo, o tratamento desta condição no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (em até 12 semanas), sugere-se aumento da dose [8]. Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Ainda que comprovada a refratariedade, restam antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina ou a nortriptilina), bem como o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo SUS. Caso se mantenha a ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio.
Em relação ao transtorno de ansiedade generalizada, apesar de a prescrição de escitalopram possuir embasamento científico adequado, não há evidências de que o fármaco seja superior, quando comparado às alternativas de fármacos antidepressivos ISRS disponíveis pelo SUS, tanto em relação à eficácia quanto acerca de tolerabilidade.
No caso em tela, portanto, não há elementos que indiquem que foram esgotadas as opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações constantes nos documentos médicos disponíveis.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
2. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas?mc_cid=146d3b8dbb&mc_eid=6c3e7d5628
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. Crocq M, Guelfi J, Boyer P, Pull C, Erpelding M. American psychiatric association, DSM-5: manuel diagnos tique et statistique des troubles mentaux. 2013;
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
7. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
10. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
11. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 11 de julho de 2012;(7):CD006534.
12. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
14. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
15. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
16. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
17. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
18. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. N Engl J Med. 2015;373(21):2059–68.
19. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 14 de março de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=ansiedade&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
20. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. Arch Intern Med. 2006;166(19):2109–16.
21. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68:92–100.
22. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. J Bras Psiquiatr. 2016;65:28–35.
23. Hay SI. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390(10100).
24. Konnopka A, König H. Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2020;38:25–37.
25. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16(2):77–84.
26. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-

compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14(1):1–83.
27. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11):1669–81.
28. Kapczinski F, dos Santos Souza JJ, Batista Miralha da Cunha AA, Schmitt RR, Group CCMD. Antidepressants for generalised anxiety disorder (GAD). Cochrane Database Syst Rev. 1996;2015(6).
29. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–58.
30. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. Depress Anxiety. março de 2019;36(3):198–212.
31. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;393(10173):768–77.
32. National Institute for Health and Care Excellence. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt8
33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Major Depression Disorder [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO12; Evento 1, LAUDO13), a parte autora, com 93 anos de idade, apresenta diagnóstico de gastrite, ansiedade, insuficiência venosa (trombose venosa em membros inferiores) e doença de Alzheimer. Consta que já fez uso dos medicamentos omeprazol, sendo substituído por pantoprazol para controle da gastrite; fluoxetina e amitriptilina, sem efeito, para depressão, substituídos por venlafaxina e, posteriormente, por escitalopram. Além disso, utiliza rivaroxabana, diosmina/hesperidina, amiodarona e donepezila. Os medicamentos foram deferidos à parte por tutela de urgência (Evento 4, DESPADEC1). Nesse contexto, pleiteia acesso jurisdicional aos tratamentos. O presente parecer técnico versará sobre a utilização de escitalopram no tratamento de transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade generalizada.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante. Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% [1]. Em 2022, a Pesquisa Vigitel, promovida pelo Ministério da Saúde, apontou Porto Alegre como a capital brasileira com maior número de pessoas vivendo com depressão: 17,5 casos a cada 100.000 habitantes [2]. Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos [3]. Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% [4] Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes

sobre morte ou suicídio [5]
Para o tratamento de depressão, almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [6]. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.
O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave [8]. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM [9]. De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [10] citalopram [11] duloxetina [12], escitalopram [10], imipramina [13], mirtazapina [14], paroxetina [15], sertralina [16], entre outros.
Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente [17]. Fármacos recomendados como primeira linha no tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [17]. Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos [8,17]. Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).
Já o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) caracteriza-se pela combinação de medo e preocupação excessivos, de difícil controle, causando importante prejuízo no funcionamento individual [18,19]. A preocupação apresenta-se de forma multifocal, envolvendo inúmeros aspectos da vida - por exemplo, finanças, relações interpessoais, saúde e futuro. Sintomas físicos inespecíficos, como dor e alterações em trato gastrointestinal, também podem estar presentes. Trata-se de uma doença crônica cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta [18]. Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de TAG possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) [20]. No Brasil, o TAG é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral [21] e 22% dos idosos [22]. Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade, resultando em aproximadamente 26 milhões de anos vividos com incapacidade [23]. Tem-se, portanto, elevado impacto econômico [24].
Para o seu tratamento, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas [25,26]. Como primeira linha de tratamento, utilizam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) - entre eles, a fluoxetina e a sertralina, disponibilizadas no componente básico da assistência farmacêutica do SUS e no competente especial da SES/RS, respectivamente - ou os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina. Após seis semanas de uso de dose otimizada, entre 30% e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN [27,28]. Diante da ausência de resposta ou resposta parcial após pelo menos 4 a 6 semanas de tratamento, recomenda-se aumento subsequente de dose até máximo tolerado pelo paciente com reavaliação de resposta entre quatro e seis semanas [29]. Caso não haja resposta satisfatória, pode-se trocar por outro fármaco de primeira linha (em geral, recomenda-se alterar a classe farmacológica de, por exemplo, ISRS para IRSN) ou de segunda linha. Há evidências

sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG [28]. Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento [26]. Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade. Se não houver resposta à segunda tentativa com medicamentos de primeira ou segunda linha, sugere-se associação de fármacos, por exemplo, pregabalina ou olanzapina aos ISRS [8,26].

Tecnologia 352876-B

CID: K29 - Gastrite e duodenite

Diagnóstico: Gastrite e duodenite

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: via oral

Posologia: rivaroxabana 10mg - 1 comprimido 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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RIVAROXABANA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando em uma diminuição da atividade do complexo protrombinase com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina. Junto à edoxabana e apixabana configuram os chamados “novos anticoagulantes”, ou “anticoagulantes de ação direta” (7,8). Sua administração é oral e sua ação anticoagulante é previsível, não requerendo monitorização (9). Em relação à varfarina apresenta menos interações conhecidas com outros fármacos ou alimentos, além de conferir conforto posológico, uma vez que não requer monitoramento mensal (8).
A eficácia da rivaroxabana foi avaliada pelo estudo EINSTEIN-DVT (10), para o desfecho TVP, e pelo estudo EINSTEIN-PE (11), para o desfecho TEP. Ambos estudos pivotais que compararam a rivaroxabana ao tratamento com antagonista da vitamina K (varfarina ou acenocumarol) associado à enoxaparina.

No estudo EINSTEIN-DVT, publicado em 2010, 3.449 pacientes com TVP foram aleatorizados em dois grupos: grupo intervenção, que recebeu rivaroxabana (15 mg a cada 12h por 3 semanas, seguido por 20mg a cada 24h por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo agudo), e grupo controle, que recebeu tratamento convencional com enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias) seguido por varfarina ou acenocumarol durante o mesmo período. Em análise de não inferioridade a rivaroxabana demonstrou ser tão eficaz quanto o tratamento convencional em relação à taxa de recorrência de tromboembolismo (2,1% vs. 3,0%; $p < 0,001$). A taxa de sangramento também não apresentou diferença entre os grupos (8,1%). Após seguimento de pelo menos 3 meses, criou-se um terceiro grupo, denominado EINSTEIN-Extension, em que 1.196 pacientes foram aleatorizados para receber rivaroxabana ou placebo por um período de 12 meses. Houve recorrência de evento tromboembólico em 1,3% dos pacientes que receberam rivaroxabana contra 7,1% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,001$), sendo que 0,7% dos pacientes do grupo rivaroxabana apresentaram sangramento grave não fatal contra nenhum do grupo placebo ($p = 0,11$).

Em 2012, no EINSTEIN-PE, 4.832 pacientes com TEP foram aleatorizados para receber rivaroxabana (15 mg a cada 12h por 3 semanas, seguido por 20 mg/dia por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo) ou tratamento convencional com enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias) seguido por varfarina ou acenocumarol durante o mesmo período. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à taxa de recorrência de tromboembolia (2,1% vs. 1,8%; $p = 0,003$ para não inferioridade). A taxa de sangramento nos grupos rivaroxabana e terapia convencional foi de, respectivamente, 10,3% e 11,4% ($p = 0,23$).

Os estudos EINSTEIN demonstraram não inferioridade da rivaroxabana em relação ao tratamento convencional (enoxaparina na fase aguda e varfarina ou acenocumarol nos períodos de longa duração), concluindo em favor da rivaroxabana apenas pela sua comodidade posológica e ausência de necessidade de monitoramento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
RIVAROXABANA	10 MG COM REV12 CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30		R$ 87,32	R$ 1.047,84

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A rivaroxabana é comercializada no Brasil por diferentes laboratórios farmacêuticos, em diferentes concentrações e apresentações. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em outubro de 2024, selecionou-se a alternativa de menor custo. De acordo com esse dado e conforme a prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do medicamento para um ano de tratamento.

Embora a CONITEC não tenha publicado nenhum relatório que inclua análise da rivaroxabana para a condição em questão, em 2016 a comissão avaliou o uso desta tecnologia comparada à varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar (6). O relatório apresenta valor anual para o tratamento diário com varfarina, incluindo os custos dos exames de monitoramento, que devem ser realizados mensalmente, avaliado em R$ 80,15. Mesmo não sendo uma avaliação feita na mesma condição clínica aqui estudada, o acompanhamento da anticoagulação em ambas as indicações é o mesmo e podemos transpor esses dados para a prevenção de eventos tromboembólicos. Ainda que ressalvadas as diferenças por inflação, observa-se marcante diferença ao valor estimado para o tratamento com varfarina e o custo anual apontado acima para o tratamento com a rivaroxabana.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a rivaroxabana como opção de tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em adultos (12). A agência também considerou a rivaroxabana custo-efetiva quando comparada à varfarina apontando para um valor incremental que varia entre 17 e 23 mil libras por QALY.
O painel da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso da rivaroxabana para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso por um período de seis meses (13). Para que seja recomendado o reembolso para tratamentos com prazo superior a seis meses, a agência ressalta a necessidade de desconto no preço da tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de eventos tromboembólicos sem superioridade à alternativa disponível pelo SUS, varfarina.

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

Conclusão

Tecnologia: RIVAROXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A comodidade da não necessidade de monitoramento periódico e a menor interação com alimentos e outros fármacos no tratamento com rivaroxabana, comparado ao tratamento com varfarina, são relevantes e devem ser considerados. Entretanto, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da rivaroxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos são provenientes de estudo pivotal de não-inferioridade, não permitindo a assunção de superioridade clínica.
Ainda, a relação de custo-efetividade da rivaroxabana, quando comparada à varfarina, embora não explorada para a condição em análise, favorece o tratamento disponível no sistema público, fato corroborado pelas análises da agência canadense, que aprovou seu uso para longos períodos de tempo apenas mediante acordo comercial de redução de preço.
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. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults
2. Ana Cristina Lopes Albricker, Cláudia Maria Vilas Freire, Simone Nascimento dos, Santos. Diretriz Conjunta sobre Tromboembolismo Venoso – 2022. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2022;118(4):797–857.
3. DynaMed. Record No. T115857. Pulmonary Embolism (PE) [Internet] [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018].; Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857.
4. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities. Arq Bras Cardiol. janeiro de 2016;106(1):4–12.
5. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. Crit Care Med. novembro de 2011;39(11):2413–8.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf
7. Lawrence LK Leung. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. Em: Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Accessed May 2021. [citado 4 de junho de 2021]. (Literature review current through: May 2021. | This topic last updated: Jun 02, 2021.). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?search=dabigatran-druginformation&source=search_result&selectedTitle=2~149&usage_type=default&display_rank=2
8. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments. European Journal of Internal Medicine. dezembro de 2019;70:1–7.
9. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E, Galán AM. The pharmacokinetics of edoxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 1o de março de 2014;10(3):445–58.
10. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 23 de dezembro de 2010;363(26):2499–510.
11. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 5 de abril de 2012;366(14):1287–97.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Overview | Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 31 de março de 2022]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta287
13. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Rivaroxaban | Deep Vein Thrombosis (Treatment) without Symptomatic Pulmonary Embolism [Internet]. [citado 31 de março de 2022]. Disponível em: https://www.cadth.ca/rivaroxaban-2

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO12; Evento 1, LAUDO13), a parte autora, com 93 anos de idade, apresenta diagnóstico de gastrite, ansiedade, insuficiência venosa (trombose venosa em membros inferiores) e doença de Alzheimer. Consta que já fez uso dos medicamentos omeprazol, sendo substituído por pantoprazol para controle da gastrite; fluoxetina e amitriptilina, sem efeito, para depressão, substituídos por venlafaxina e, posteriormente, por escitalopram. Além disso, utiliza rivaroxabana, diosmina/hesperidina, amiodarona e donepezila. Os medicamentos foram deferidos à parte por tutela de urgência (Evento 4, DESPADEC1). Nesse contexto, pleiteia acesso jurisdicional aos tratamentos. A presente avaliação técnica versará sobre o pleito de rivaroxabana no tratamento do tromboembolismo venoso.
O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (1). A TVP caracteriza-se pela formação de um trombo (coágulo) dentro de uma veia profunda, sendo mais frequente em membros inferiores (80 a 95%). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e o TEP. O TEP é definido como a obstrução de uma ou mais artérias pulmonares. Na maioria dos casos, é causado por coágulos sanguíneos que chegam às artérias pulmonares vindo, mais comumente, de TVP das extremidades inferiores (2). A incidência anual de TEV é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade padronizada por idade para TEP no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (3).
Os fatores de risco para TEV incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (4,5). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento constitui-se de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (6).