

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Única

COMARCA: Carlos Chagas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007533

IDADE: 81 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): I10, I48, I50.9, E78

PEDIDO DA AÇÃO: Rivaroxabana 15 mg, Cloridrato de Ivabradina 5 mg e Cloridrato de Amiodarona 200 mg, Hemifumarato de Bisoprolol 10 mg, Rosuvastatina cálcica 10 mg.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica poli farmacológica específica, para o tratamento farmacológico das morbidades apresentadas pelo paciente.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) Os medicamentos/insumos/equipamentos/tratamento possuem registro na ANVISA? **R.: Sim.**

b) Os medicamentos/insumos/equipamentos/tratamento encontram-se inclusos em listas do SUS? **R.: O cloridrato de amiodarona sim. A rivaroxabana, o cloridrato de ivabradina, o hemifumarato de bisoprolol e a rosuvastatina cálcica não.**

c) Os medicamentos/insumos/equipamentos/tratamento ora vindicados, a despeito de serem registrados na Anvisa e encontrarem-se incluídos nas listas do SUS, encontram previsão para o quadro da parte requerente, à vista dos relatórios médicos, exames e receituários apresentados pelo paciente? **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

d) Os medicamentos/insumos/equipamentos/tratamentos encontram respaldo em Medicina Baseada em Evidências, que demonstram a segurança e a eficácia do fármaco? **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

e) Existe substituto terapêutico incorporado pelo SUS?

R.: Por solicitação do Laboratório Servier do Brasil Ltda® e da Fundação

Zerbini, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR – HCFMUSP), a CONITEC avaliou a possibilidade de incorporação do cloridrato de ivabradina para o tratamento da insuficiência cardíaca.

A decisão da CONITEC foi pela não incorporação.

Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico do cloridrato de ivabradina em substituição às alternativas terapêuticas regularmente disponíveis através do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, que dispõe de alternativas farmacológicas protocolares em conformidade com as diretrizes técnicas atuais.

- Como alternativa ao uso da rivaroxabana (novo anticoagulante oral), o SUS disponibiliza a varfarina. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico da rivaroxabana em substituição à alternativa regularmente disponível na rede pública.

Os estudos disponíveis não revelam “benefício líquido” maior com o uso dos novos anticoagulantes orais, incluindo a rivaroxabana, em detrimento do uso da tradicional varfarina, regularmente disponível no SUS. Os estudos disponíveis demonstraram que os NACO’s não são inferiores ou superiores à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo, ou que foram associados a menores riscos de sangramento grave.

- Como alternativa ao uso do hemifumarato de bisoprolol, o SUS disponibiliza o carvedilol, o succinato de metoprolol e o tartarato de metoprolol. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico do hemifumarato de bisoprolol em substituição às alternativas regularmente disponíveis na rede pública.

- Como alternativa ao uso específico da rosuvastatina cálcica, o SUS

disponibiliza a atorvastatina cálcica e a pravastatina sódica. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso da rosuvastatina cálcica em substituição às alternativas regularmente disponíveis na rede pública.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fibrilação atrial crônica, dislipidemia e “pré-diabetes”, alcançando controle clínico satisfatório com o tratamento poli farmacológico instituído.

Foi prescrita anticoagulação profilática de eventos tromboembólicos com o uso do anticoagulante rivaroxabana. Consta que foi prescrito o uso do cloridrato de ivabradina em virtude de não ter alcançado controle satisfatório da frequência cardíaca com o uso de betabloqueador em dose alta (não foi especificado qual o betabloqueador foi utilizado).

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

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

A identificação da etiologia da disfunção cardíaca subjacente é obrigatória no diagnóstico de IC, uma vez que a patologia específica pode

determinar o tratamento subsequente. Mais comumente, a IC é decorrente de disfunção miocárdica: sistólica, diastólica ou ambas. No entanto, patologia das válvulas, pericárdio e endocárdio e anormalidades do ritmo cardíaco e da condução também podem causar ou contribuir para a IC.

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

No **Sistema Único de Saúde (SUS)** as alternativas de terapêutica farmacológica de 1ª e 2ª linhas para o tratamento de diversas morbidades, são disponibilizadas através dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica. Esses fármacos são regulamentados e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema e pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados.

A Assistência Farmacêutica no SUS é estruturada em três Componentes: Básico, Estratégico e Especializado. A forma de organização e financiamento, os critérios de acesso e o elenco de medicamentos disponíveis é específico para cada um dos Componentes. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Componente Especializado: Os medicamentos do componente especializado de assistência farmacêutica (CEAF), visam garantir no âmbito do SUS, o acesso ao tratamento medicamentoso de doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, e cujo fornecimento ao paciente é responsabilidade essencialmente do Estado.

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

Componente básico (CBAF): Os medicamentos básicos são aqueles destinados à Atenção Primária à Saúde. São adquiridos pelo Governo do Estado com recurso tripartite - federal, estadual e municipal, e distribuídos para

os municípios do estado de Minas Gerais, cuja responsabilidade pelo fornecimento ao paciente é essencialmente do Município.

Cloridrato de Ivabradina 5 mg: medicamento não disponível no SUS, pertence à classe terapêutica dos antianginosos e vasodilatadores. É um inibidor específico de canais de nucleotídeos cíclicos (HCN) ativados por hiperpolarização, um agente redutor da frequência cardíaca, um inibidor direto e específico da corrente *I_f* do nó sinoatrial, atua diminuindo a taxa de despolarização diastólica e a frequência cardíaca. Pode ser usado em monoterapia ou associado a um betabloqueador em pacientes com disfunção ventricular e frequência cardíaca maior que 70 batimentos por minuto (bpm).

O medicamento foi aprovado na Anvisa para ser usado em associação a betabloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca em indivíduos em estágios mais avançados da doença, e que mantêm a frequência cardíaca alta, mesmo em tratamento com as maiores doses toleradas de betabloqueadores; e para o tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável em adultos intolerantes ou que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores, ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores. Está disponível na apresentação farmacêutica de comprimidos revestidos de 5 e 7,5 mg para administração oral.

No caso concreto, não se identificou elementos técnicos indicativos de impedimento (contraindicação absoluta ou relativa) ao uso das opções terapêuticas regularmente disponíveis na rede pública. Assim também como não foram identificados elementos técnico-científicos indicativos de imprescindibilidade de uso específico da medicação requerida, em detrimento das alternativas protocolares disponíveis no SUS para a finalidade terapêutica pretendida.

Anticoagulantes orais incluem os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NACO). A introdução de quatro novos anticoagulantes orais, não disponíveis no SUS, representa alternativa na prática clínica para prevenção de fenômenos

tromboembólicos, principalmente para pacientes que apresentem contraindicações e grandes limitações ao uso da tradicional varfarina (disponível na rede pública).

Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem: maior previsibilidade da atividade farmacocinética; efeito anticoagulante com início e término rápidos; baixa interação medicamentosa; ausência de interações alimentares; uso em doses fixas; comodidade de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI). Mais recentemente, a possibilidade de uso de agentes reversores específicos para Dabigatрана (idarucizumabe) e para a Rivaroxabana e Apixabana (andexanet-alfa), em caso de sangramento potencialmente fatal ou devido a procedimento de urgência.

A comodidade gerada pela possibilidade do uso de um anticoagulante oral que não exige monitoramento frequente, pode tanto aparentar uma certa vantagem, como, também representar uma situação de risco adicional para o paciente, pois, sem qualquer monitoramento, esses pacientes ficam mais expostos a possibilidade de atraso no diagnóstico das complicações hemorrágicas, previstas tanto para os novos anticoagulantes, quanto para a varfarina.

“O conforto proporcionado pelos NACO’s, pela não necessidade de monitorização do nível de anticoagulação, entretanto, não deve ser confundido com a não necessidade de fármaco vigilância e de atenção periódica ao paciente como um todo”.

Dentre as desvantagens dos NACO’s destacam-se: custo muito superior à varfarina; uso restrito em pacientes com insuficiência renal moderada / grave e disfunção hepática moderada/grave; possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal no caso de suspensão mesmo que transitória, pela perda rápida de seus efeitos anticoagulantes, ficando o paciente em risco de eventos embólicos; uso em duas tomadas diárias; impossibilidade de controlar/monitorar seu efeito por testes laboratoriais, são fatores que também exigem cautela com seu uso.

Rivaroxabana 15 mg: é um novo anticoagulante oral (NACO) não

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

Os estudos disponíveis não revelam um “benefício líquido” maior com o uso dos novos anticoagulantes orais em detrimento ao uso da tradicional varfarina, regularmente disponível no SUS. Os estudos disponíveis demonstraram que os NACO's não são inferiores ou superiores à Varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos, e que foram associados a menores riscos de sangramento grave.

A adesão à varfarina tende a ser cada mais difícil pela necessidade de acompanhamento laboratorial frequente e necessidade de ajustes de doses, fato que tem contribuído para que sua prescrição venha sendo gradualmente substituída pela prescrição dos NACO's.

A varfarina é a alternativa para terapia anticoagulante oral ambulatorial regularmente disponível no SUS através do componente básico de assistência farmacêutica, cuja competência para a distribuição é do Município. A varfarina constitui-se ainda em anticoagulante oral de referência utilizado há décadas (+ de 50 anos de uso). Em doses ajustadas, é uma alternativa profilático/terapêutica para a maioria das situações clínicas com indicação de anticoagulação oral contínua, por ser altamente eficaz na profilaxia de fenômenos tromboembólicos e não menos segura que os novos anticoagulantes orais.

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

A varfarina possui a possibilidade de atenuação de seu efeito pela administração de vitamina K ou hemoderivados. Tem também como fator “positivo” o efeito terapêutico prolongado, de modo que o esquecimento de uma dose, habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica. Porém, a varfarina está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas, a maioria com importância clínica.

A dificuldade do manejo clínico com o uso da varfarina, deve-se a sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. As interações medicamentosas e alimentares, a estreita janela terapêutica (RNI alvo 2-3 / limite entre eficácia e risco de sangramento) e a exigência de permanência de tempo médio na faixa terapêutica (TTR médio individual maior que 65-70%), são os principais fatores limitadores/complicadores para o seu uso, e o motivo da necessidade de monitoramento regular.

A posologia / dose da varfarina requer controle / monitoramento ambulatorial através do exame de RNI. O exame deve ser realizado pelo menos semanalmente durante o início da terapia anticoagulante (fase do ajuste de dose), e posteriormente pelo menos mensalmente quando o RNI alvo é atingido, e mantém-se estável.

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

O exame está disponível no SUS, através das unidades básicas de saúde. Nos casos de baixa mobilidade / imobilidade do(a) paciente, há inclusive a possibilidade de ser ofertada ao(à) paciente, à realização do exame de monitoramento (RNI) por meio de acompanhamento da EMAD – Equipe Multiprofissional de Atenção Domiciliar. A EMAD é a principal responsável pelo cuidado do(a) paciente domiciliado(a), que possui problemas de saúde e dificuldade ou impossibilidade física de locomoção até uma unidade básica de

saúde.

Atualmente, apesar da ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas, não se dispõe, no momento, de um anticoagulante ideal, completamente seguro, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, e sem necessidade de monitorização laboratorial.

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

A preconização da indicação de anticoagulação oral a longo prazo está basicamente reservada para pacientes com histórico de fenômeno tromboembólico prévio, com trombo intracardíaco recém-diagnosticado, IC direita com hipertensão pulmonar concomitante e em fibrilação atrial. Entre os fatores de risco adquiridos, que somados a IC contribuem para uma possibilidade maior de ocorrência de eventos tromboembólicos, citam-se como exemplos: idade avançada, episódio tromboembólico, obesidade, fibrilação atrial e flutter atrial, próteses valvares, trombo intracardíaco, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio, neoplasias, doenças mieloproliferativas, entre outros fatores.

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

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

É importante ressaltar que o controle da anticoagulação é relatado como mais difícil e as complicações hemorrágicas mais frequentes na IC, como

resultado da congestão hepática e potenciais interações medicamentosas com a poli farmacologia habitualmente utilizada no tratamento da IC.

Quando se indica terapia anticoagulante, os escores de risco para tromboembolismo e hemorragia são as principais ferramentas que devem ser consideradas. O conceito “benefício líquido” leva em consideração os aspectos positivos da redução do risco de tromboembolismo, bem como de hemorragia, causados pelo uso dos anticoagulantes orais, quer seja indicada a tradicional varfarina, quer sejam indicados os novos anticoagulantes orais, como exemplo, a rivaroxabana. Dados recentes indicam que os escores CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED podem ser úteis para prever eventos tromboembólicos e hemorrágicos nos pacientes com IC em ritmo sinusal.

*“O risco de AVC está relacionado ao risco de sangramento. Há evidências de que fatores tromboembólicos, como idade avançada, hipertensão ou histórico de acidente vascular cerebral, também são fatores de risco de sangramento. Os benefícios da OAC em idosos são evidentes, apesar de suas comorbidades, fragilidade e aumento do risco de quedas”.*¹²

*“Antes do início da terapia com ACO, o risco de sangramento deve ser avaliado. Fatores de risco potencialmente modificáveis e não modificáveis devem ser identificados. Alto risco de sangramento não deve justificar a suspensão do ACO. Fatores de risco de sangramento modificáveis devem ser gerenciados e sistematicamente reavaliados durante visitas regulares e frequentes. Deve-se destacar que o risco de sangramento é dinâmico e deve ser reavaliado sistematicamente. Deve-se enfatizar que as contraindicações absolutas aos ACO são raras”.*¹²

No caso concreto não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico da rivaroxabana, em detrimento ao uso da varfarina para a finalidade terapêutica pretendida.

Hemifumarato de Bisoprolol 10 mg: medicamento não disponível no SUS. É um medicamento da classe dos beta bloqueadores de 2ª geração. Age bloqueando seletivamente os receptores beta-1 presentes majoritariamente no coração e nos rins, reduzindo a pressão arterial, a frequência cardíaca e,

consequentemente, o risco de arritmias ventriculares ou outras complicações cardíacas.

Como alternativas o SUS disponibiliza através do componente básico de assistência farmacêutica, opções de medicamentos da mesma classe farmacológica, beta bloqueadores igualmente eficazes para o tratamento da insuficiência cardíaca. A saber: o carvedilol, o succinato e o tartarato de metoprolol, o atenolol e o propranolol, vide RENAME 2024.

O succinato e o tartarato de metoprolol regularmente disponíveis no SUS através do componente básico de assistência farmacêutica, pertencem à mesma classe farmacológica do hemifumarato de bisoprolol (beta bloqueadores). São indicados para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial, angina do peito, e como adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave (produzindo aumento da sobrevida, redução da hospitalização, melhora da função ventricular esquerda, melhora na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida); alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supra-ventricular, tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; alterações cardíacas funcionais com palpitações, além da prevenção de crises de enxaqueca.

Não foram encontradas evidências científicas que permitam afirmar superioridade de eficácia terapêutica do hemifumarato de bisoprolol frente ao succinato e o tartarato de metoprolol, carvedilol ou ao atenolol, beta bloqueadores regularmente disponíveis na rede pública de saúde.

“Uma análise que avaliou bases de dados da Noruega, Inglaterra e Alemanha, de pacientes com insuficiência cardíaca, foram incluídos 6.010 pacientes ambulatoriais com IC estável e uma fração de ejeção ventricular esquerda reduzida para os quais foi prescrito bisoprolol, carvedilol ou metoprolol. Os pacientes foram pareados com relação aos equivalentes de dose e escores de propensão para o tratamento com beta bloqueador. Na análise uni-variável da amostra geral, bisoprolol e carvedilol foram ambos associados a mortalidade mais baixa em comparação com succinato de

metoprolol (razão de riscos/HR 0,80 IC95% 0,71-0,91, $P < 0,01$; e HR 0,86 IC95% 0,78-0,94, $P < 0,01$, respectivamente). Os pacientes com prescrição de bisoprolol ou carvedilol tiveram mortalidade semelhante (HR 0,94 IC 95% 0,82-1,08, $P = 0,37$). No entanto, não houve associação significativa entre a escolha do beta bloqueador e a mortalidade por todas as causas em qualquer uma das amostras pareadas (HR 0,90 IC 95% 0,76-1,06, $P = 0,20$; HR 1,10 IC 95% 0,93-1,31, $P = 0,24$; e HR 1,08 IC 95% 0,95-1,22, $P = 0,26$ para bisoprolol vs. carvedilol, bisoprolol vs. succinato de metoprolol e carvedilol vs. succinato de metoprolol, respectivamente).

Corroborando aos achados anteriores, uma metanálise, que comparou o uso do carvedilol, um beta bloqueador com ação em beta 1 e beta 2, ao metoprolol, bisoprolol ou atenolol, inibidores seletivos de beta 1, em pacientes com insuficiência cardíaca, foram incluídos 8 ensaios clínicos, somando 4.563 pacientes. O que se observou foi que o carvedilol mostrou benefício, reduzindo significativamente a mortalidade por todas as causas quando comparado aos demais fármacos (risco relativo/RR 0,85 IC95% 0,78-0,93, $P < 0,001$)⁷.

Não foram apresentadas informações quanto ao uso prévio das alternativas regularmente disponíveis na rede pública (qual(is) foi(ram) o(s) beta bloqueador(es) utilizado(s) e dose(s)). Não foram apresentados elementos técnicos que permitam afirmar refratariedade e imprescindibilidade de uso específico do hemifumarato de bisoprolol em substituição ao succinato ou tartarato de metoprolol, entre outros betabloqueadores regularmente disponíveis na rede pública.

A **dislipidemia** é um fator de risco relevante para o desenvolvimento da aterosclerose e de doenças cardiovasculares, principal causa de morte na atualidade e de grande morbidade. Pode-se definir dislipidemia pelos níveis de colesterol total, LDL-C, triglicerídios ou lipoproteína (A) acima do percentil 90 th ou níveis de HDL ou apo-A1 abaixo do percentil 10 th da população geral. A prevalência varia de acordo com a população que está sendo estudada, ou seja, é maior em pacientes com doença coronariana prematura, definidos como aqueles em que a doença ocorre antes dos 55 a 60 anos nos homens e antes

dos 65 anos na mulher. Assim, a prevalência nesta população pode ser tão alta quanto 75 a 85% comparada a 40 a 48% nos grupos controles sem doenças cardiovasculares.¹¹

Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês low density lipoproteins), o LDL-C, foi constatado em uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os trabalhos iniciais relacionaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). Como o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo Framingham Heart Study. O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, HDL-C e triglicerídeos.

O LDL-Colesterol é a principal causa de doença aterosclerótica e alvo do controle lipídico. Ensaio clínico randomizado estabeleceu a eficácia e segurança da terapia com estatinas de alta intensidade como a abordagem inicial preferida para reduzir os níveis de LDL-C em $\geq 50\%$ e reduzir as taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular.⁴

As estatinas foram a primeira classe farmacológica a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. As estatinas são fármacos inibidores competitivos da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril coenzima A) redutase, o que leva à redução da síntese de colesterol, as estatinas são os principais remédios prescritos para baixar o colesterol e prevenir as placas de aterosclerose.

As estatinas diferem na quantidade de redução de LDL-c que pode ser obtida com uma dose máxima. A dose máxima aprovada de atorvastatina (80mg/dia) proporciona uma média de 58% de redução do LDL em pacientes hipercolesterolêmicos. Esta redução é maior que a observada com as doses máximas das outras estatinas e parece estar relacionada à sua maior meia-vida plasmática. Esta distinção entre as várias estatinas torna-se importante

apenas quando há necessidade de redução máxima de LDL, já que a maioria dos pacientes necessita de reduções muito inferiores a 60%. Devem ser administradas, quando em dose única, preferencialmente à noite.¹²

Não há estudos de elevada evidência científica que possibilitem atribuir aos medicamentos específicos requeridos e não disponíveis no SUS, superioridade terapêutica em relação às outras alternativas farmacológicas regularmente disponíveis, incluindo a atorvastatina (estatina de alta intensidade). As estatinas continuam sendo a medicação de primeira linha para redução de lipídios em pacientes com Doença Coronariana Crônica e dislipidemia.⁴ Terapia adjuvante com ezetimiba ou outros fármacos (inibidores da PCSK9 [proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9], inclisiran, ácido bempedoico) podem ser usadas em populações selecionadas, embora os dados de resultados clínicos não estejam disponíveis para novos agentes como o inclisiran.⁴

As estatinas foram a primeira classe farmacológica a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. As estatinas são fármacos inibidores competitivos da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril coenzima A) redutase, o que leva à redução da síntese de colesterol, as estatinas são os principais remédios prescritos para baixar o colesterol e prevenir as placas de aterosclerose.

	Alta intensidade	Intensidade moderada	Baixa intensidade
Redução do LDL-C †	≥50%	30%-49%	<30%
Estatinas	Atorvastatina (40 mg ‡), 80 mg Rosuvastatina 20 mg (40 mg)	Atorvastatina 10 mg (20 mg) Rosuvastatina (5 mg) 10 mg Sinvastatina 20-40 mg §	Sinvastatina 10 mg
		Pravastatina 40 mg (80 mg) Lovastatina 40 mg (80 mg) Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg BID Pitavastatina 1-4 mg	Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg

Fonte: Diretriz AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA para o manejo de pacientes com doença coronariana crônica, 2023.

O negrito indica estatinas e doses específicas que foram avaliadas em ECRs e na meta-análise de 2010 dos Cholesterol Treatment Trialists. Esses ECRs demonstraram redução de eventos cardiovasculares maiores.⁴

As reduções percentuais de LDL-C com as estatinas primárias utilizadas na prática clínica (atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina) foram estimadas usando a redução mediana de LDL-C do banco de dados VOYAGER. Reduções no LDL-C para outros medicamentos estatinas (fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina) foram identificadas de acordo com a rotulagem do produto aprovada pela FDA em adultos com hiperlipidemia, hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.⁴

No tratamento da dislipidemia os fármacos são utilizados como medida auxiliar no tratamento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, para retardar e/ou reduzir a progressão da aterosclerose, quando a resposta à dieta e aos exercícios físicos é inadequada.

O SUS possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite. Portaria Conjunta Nº 8, de 30 de julho de 2019, com alternativas

terapêuticas protocolares.

Rosuvastatina cálcica 10 mg: medicamento não disponível na rede pública. Conforme registro em bula, a rosuvastatina é uma estatina de alta potência, ação seletiva e inibidora competitiva da enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril coenzima A). A Rosuvastatina cálcica exerce seus efeitos modificadores de lipídios de duas maneiras: ela aumenta o número de receptores LDL hepáticos na superfície celular, aumentando a captação e o catabolismo do LDL, e inibe a síntese hepática de VLDL, reduzindo, assim, o número total de partículas de VLDL e LDL.

O SUS disponibiliza através do componente básico e especializado de assistência farmacêutica, alternativas protocolares de terapia medicamentosa de várias classes farmacológicas, incluindo estatina de alta intensidade (atorvastatina cálcica), além da pravastatina sódica e da sinvastatina para a mesma finalidade terapêutica pretendida com o uso da rosuvastatina.

- Atorvastatina cálcica: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg.
- Pravastatina sódica: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
- Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg.
- Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg.
- Etofibrato: cápsulas de 500 mg.
- Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg.
- Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg.
- Ácido nicotínico: comprimidos de 500 mg.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscardiovascularessepancreatite_isbn_18-08-2020.pdf)

[br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscardiovascularessepancreatite_isbn_18-08-2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscardiovascularessepancreatite_isbn_18-08-2020.pdf)

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2024.
- 2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Insuficiência

cardíaca.

3) Portaria Conjunta Nº 8, de 30 de julho de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_dislipidemia.pdf

4) Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al.:2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023;Jul 20:[Epub ahead of print].

<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.04.003>

5) Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Relatório de Recomendação Nº 212. Maio/2016.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/837341/relatorio_ivabradina_insufcardiaca_final.pdf

6) Ivabradina no tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC. Atualizado em 23/08/2023.

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/ivabradina-final.pdf/view>

7) Nota Técnica 27181, CNJ.

[https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-](https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?output=pdf&token=nt:27181:1614627683:c8cd85775fdee37a4ce9bf9aa4f191a5ccc23f667ce8f53dfe8c13c135be528d)

[dados.php?output=pdf&token=nt:27181:1614627683:c8cd85775fdee37a4ce9bf9aa4f191a5ccc23f667ce8f53dfe8c13c135be528d](https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?output=pdf&token=nt:27181:1614627683:c8cd85775fdee37a4ce9bf9aa4f191a5ccc23f667ce8f53dfe8c13c135be528d)

8) Portaria Nº 19, de 24 de maio de 2016. Torna pública a decisão de não incorporar a ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2016/prt0019_24_05_2016.html

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

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/insuficiencia-cardiaca-com-fracao-de-ejecao-reduzida-diretrizes-brasileiras-para-diagnostico-e-tratamento.pdf/view>

10) Ivabradina: Papel no arsenal da insuficiência cardíaca crônica.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018094>

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.115.018094>

11) Ezetimiba no tratamento da dislipidemia / Ezetimibe in treatment of dyslipidemia. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília; CONITEC; ago. 2018. tab. Non-conventional in Pt | BRISA | ID: biblio-998159. Responsible library: BR1.1.

<https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/en/biblio-998159>

12) Anticoagulação versus placebo para insuficiência cardíaca em ritmo sinusal. Versão publicada: 18 de maio de 2021. Eduard Shantsila, Monika Koziat, Gregory YH Lip. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003336.pub4>

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

13) Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. Danyllo Fábio Lessa Leão, Cristiano Soares de Moura, Danielle Souto de Medeiro. *Ciência e Saúde Coletiva*.19(1):311-318, 2014.

https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v19n1/1413-8123-csc-19-01-00311.pdf

V – DATA: 10/04/2025

NATJUS – TJMG