

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara

COMARCA: Boa Esperança

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004758

IDADE: 78 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E11, I10, I25, E78.4

PEDIDO DA AÇÃO: Glimепirida 4 mg - 30cp/mês Galvus® (Vildagliptina) 50 mg – 30 cp/mês Brasart® (Valsartana) 160 mg – 30cp/mês, Rosuvastatina 20 mg – 30cp/mês, Clopim duo® 100 + 75 mg - 30cp/mês (bissulfato de clopidogrel 75 mg + ácido acetilsalicílico 100 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica poli farmacológica específica.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Não foram apresentadas.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia e cardiopatia isquêmica, para a qual foi prescrito o uso contínuo dos fármacos requeridos. Há informação que antes da prescrição específica requerida, foram tentadas alternativas regularmente disponíveis no SUS.

Para se alcançar êxito com o tratamento / manejo das morbidades apresentadas pela paciente, é necessário a adoção conjunta de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, além de regular adesão da paciente. Não foram apresentados os resultados do monitoramento glicêmico, monitoramento da dislipidemia, da avaliação da cardiopatia isquêmica e da pressão arterial ao longo do tempo, por ocasião das terapêuticas previamente instituídas.

No Sistema Único de Saúde (SUS) as alternativas de terapêutica

farmacológica de 1ª e 2ª linhas para o tratamento das mais variadas 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.

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.

Componente Especializado (CEAF): visa 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.

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

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

importante condição clínica.

O Diabetes Mellitus tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células β pancreáticas em conjunto com a resistência a insulina devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais.

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

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

O SUS possui protocolo clínico e diretrizes terapêutica para o tratamento farmacológico da diabetes mellitus, com alternativas de terapêutica farmacológica protocolar. Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida e gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular.

Consta nos relatórios apresentados, que previamente foi tentado o uso de gliclazida e de insulina NPH humana, mas que a paciente não aderiu ao uso da insulinoterapia. Não foram apresentados os resultados do monitoramento glicêmico da paciente ao longo do tempo.

1) **Glimepirida** 4 mg – 30 cp/mês: medicamento não disponível na rede pública. Como alternativa o SUS disponibiliza a glibenclamida, que é da mesma classe farmacológica da glimepirida (sulfonilureias). Estes medicamentos aumentam a secreção pancreática de insulina e, com isso, diminuem os níveis de glicose. As sulfonilureias geralmente reduzem a

HbA1c em 1 a 2%. É uma classe farmacológica, que depende da capacidade funcional do pâncreas para a síntese de insulina endógena. Pacientes com diabetes tipo 2 ao longo do tempo, perdem progressivamente a capacidade de síntese de insulina endógena, e tornam-se dependentes de insulina exógena.

Como efeitos adversos principais pode ocorrer ganho de peso e hipoglicemia. As sulfonilureias devem ser utilizadas com cautela em pacientes com insuficiência renal e insuficiência hepática. Além da glimepirida, outros fármacos fazem parte dessa classe farmacológica: glibenclamida, gliclazida, glipizida, sendo que os dois primeiros estão disponíveis no SUS.

No caso concreto não foi informado o tempo de evolução da DM2 e se há reserva pancreática para responder ao uso dos fármacos e promover liberação de insulina endógena.

Não foram identificados elementos técnicos indicativos de contraindicação e/ou refratariedade às alternativas regularmente disponíveis no SUS.

Não foram encontradas evidências científicas que demonstrassem superioridade clínica da glimepirida em relação aos outros representantes desta classe, incluindo a glibenclamida e a gliclazida, disponíveis no sistema público. Não ficou demonstrada imprescindibilidade de uso específico da glimepirida em substituição à glibenclamida e a gliclazida.

2) **Galvus® (Vildagliptina) 50 mg – 30 cp/mês**: medicamento não disponível no SUS. É um representante da classe dos fármacos ativadores das ilhotas pancreáticas, é um inibidor potente e seletivo da DPP-4 (dipeptidil-peptidase-4), tem como efeito a diminuição da secreção do glucagon e aumento da secreção de insulina. A vildagliptina não é recomendada para pacientes que apresentem níveis plasmáticos de transaminases hepáticas acima de 2,5 vezes o limite superior de normalidade, antes do início dos mesmos. Por isto o uso destas drogas requer o monitoramento de enzimas hepáticas, a ser realizado antes do início das mesmas, a cada 3 meses ao longo do primeiro ano e, a partir de então, eventualmente em caso de sintomas. O uso de vildagliptina não é recomendado em pacientes com insuficiência renal

moderada ou grave ou em pacientes com doença renal em fase terminal ou em hemodiálise. Não foi apresentado resultado de monitoramento da função renal e/ou hepática da paciente.

Não há estudos que mostrem benefícios inequívocos com o uso da vildagliptina em relação aos outros hipoglicemiantes orais, no controle glicêmico de pacientes diabéticos, além do fato de que os estudos avaliaram seu uso durante curto período (até 24 semanas), para avaliação de uma doença crônica progressiva.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS): A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte nas Américas, e a pressão arterial elevada é responsável por mais de 50% dos casos de DCV. Nas Américas, mais de um quarto das mulheres adultas e quatro de cada dez homens adultos têm hipertensão arterial, sendo que diagnóstico, tratamento e controle estão abaixo do ideal. Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou uma atualização das diretrizes para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial em adultos.

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em, pelo menos, duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva.

Em adultos hipertensos com DCC, uma meta de pressão arterial de <130 / <80 mmHg é recomendada para reduzir eventos cardiovasculares e morte por todas as causas. Além de estratégias não farmacológicas, o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) ou betabloqueadores são recomendados como terapia de primeira linha para aquelas indicações

inquestionáveis (por exemplo, infarto do miocárdio recente ou angina). A partir de então, adiciona-se medicamentos anti-hipertensivos conforme a necessidade de otimizar o controle da pressão arterial.

3) **Brasart® (Valsartana)** 160 mg – 30cp/mês: medicamento não disponível no SUS em apresentação isolada, e não está disponível para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS). É um fármaco representante do grupo de bloqueadores dos receptores AT1 da Angiotensina II (BRA). Como alternativa para o tratamento da HAS o SUS disponibiliza a losartana.

A valsartana está disponível na rede pública sob protocolo específico, através do componente especializado de assistência farmacêutica na combinação de sacubitril + valsartana, para o tratamento da insuficiência cardíaca.

A Portaria nº 40, de 09 de agosto de 2019, tornou pública a decisão de incorporar o sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Consta que a losartana foi utilizada previamente, e que não houve controle satisfatório dos níveis de pressão arterial. No entanto, não foram apresentados elementos técnicos que permitam afirmar refratariedade e imprescindibilidade de uso específico da valsartana em substituição à losartana, regularmente disponível na rede pública para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

O êxito no tratamento / manejo das morbidades apresentadas pela paciente, é fruto da combinação das ações / medidas não farmacológicas e farmacológicas adotadas conjuntamente. Não há elemento técnico que permita afirmar /atribuir qualquer resultado positivo ou negativo a uma medida ou fármaco específico.

Hiperlipidemia: A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. 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

No caso concreto, não foram apresentados os resultados dos exames de monitoramento da dislipidemia / hiperlipidemia da paciente frente as terapêuticas farmacológicas instituídas.

4) **Rosuvastatina** 20 mg – 30cp/mês: medicamento não disponível na rede pública. Conforme registro em bula a rosuvastatina é usada como auxiliar à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada, no tratamento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Consta que a paciente apresentou queixa de dores musculares e câimbras recorrentes, que levaram a substituição da sinvastatina pela rosuvastatina.

O SUS disponibiliza através do componente básico e especializado de assistência farmacêutica, além da sinvastatina, outras alternativas protocolares de terapêutica farmacológica para a finalidade terapêutica pretendida.

Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração
Atorvastatina	Comprimidos	10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg
Fluvastatina	Cápsula	20 mg e 40 mg
Lovastatina	Comprimidos 1	10 mg, 20 mg e 40 mg
Pravastatina	Comprimidos	10 mg, 20 mg e 40 mg
Sinvastatina	Comprimidos	10 mg, 20 mg e 40 mg
Bezafibrato	Comprimidos e drágeas	200 mg
Bezafibrato	Comp. de liberação lenta	400 mg
Ciprofibrato	Comprimidos	100 mg

Etofibrato	Cápsulas	500 mg
Fenofibrato	Cápsulas	200 mg
Fenofibrato	Cáps. de liberação retardada	250 mg
Genfibrozila	Comprimidos	600 mg e 900 mg
Ácido nicotínico	Comprimidos	250 mg, 500 mg e 750 mg

Tabela 1: medicamentos regularmente disponíveis na rede pública.

Não há estudos de elevada evidência científica que possibilitem atribuir ao medicamento específico requerido e não disponível, superioridade terapêutica em relação às outras alternativas farmacológicas regularmente disponíveis no SUS, 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.

O LDL-Colesterol é a principal causa de doença aterosclerótica e alvo do controle lipídico. Estudos clínicos randomizados estabeleceram 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.

	Alta intensidade	Intensidade moderada	Baixa intensidade
Redução do LDL-C †	$\geq 50\%$	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.

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

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

Cardiopatia Isquêmica: Doença coronariana crônica (DCC) é um grupo heterogêneo de condições que inclui Doença Arterial Coronariana obstrutiva e não obstrutiva com ou sem infarto do miocárdio (IM) prévio ou revascularização, doença cardíaca isquêmica diagnosticada apenas por testes não invasivos e síndromes de angina crônica com diversas causas subjacentes. A prevalência de DCC e angina estável crônica varia de acordo com idade, sexo, raça, etnia e região geográfica, e o papel dos determinantes sociais da saúde em ambos o risco e os resultados da DCC, são cada vez mais reconhecidos.

Em pacientes com DCC, recomenda-se que a estratificação de risco incorpore todas as informações disponíveis, incluindo resultados de testes de diagnóstico cardiovascular não invasivos, invasivos ou ambos, ou use escores de risco validados para classificar os pacientes como baixo (<1%), intermediário (1%-3%) ou alto (>3%) risco anual de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal. Os médicos devem integrar os resultados dos testes cardiovasculares com variáveis demográficas, sociais e médicas e utilizar modelos de predição de risco validados (quando disponíveis) para estimar o risco cardiovascular anual.

A modificação do estilo de vida e terapias não farmacológicas, incluindo hábitos alimentares saudáveis e exercícios, são recomendadas para todos os pacientes com DCC. Pacientes com DCC sem contraindicações são

encorajados a participar de atividades físicas habituais, incluindo atividades para reduzir o tempo sentado e aumentar o exercício aeróbico e de resistência.

5) **Clopim duo** 100 + 75 mg – 30 cp/mês (bissulfato de clopidogrel 75 mg + ácido acetilsalicílico 100 mg). O medicamento não está disponível no SUS na apresentação combinada requerida. O clopidogrel é um derivado tienopiridínico, fármaco inibidor da agregação plaquetária, está disponível na rede pública através do componente especializado de assistência farmacêutica na apresentação isolada de comprimido de 75 mg.

O clopidogrel tem indicações específicas para o seu uso, e possui importantes limitações, relacionadas ao seu metabolismo e interações medicamentosas. O medicamento é indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (varfarina).

Além disso, o clopidogrel é indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos nas síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST (SCASSST), com dose de manutenção de 75 mg/dia em adição ao ácido acetilsalicílico (AAS), para pacientes de risco intermediário ou alto para novos eventos isquêmicos, em pacientes com risco muito alto de sangramento, em uso concomitante de anticoagulantes orais ou quando prasugrel ou ticagrelor não estiverem disponíveis.

Pacientes tratados clinicamente, as opções de antiplaquetários são apenas o ticagrelor e o clopidogrel, visto que o prasugrel não se mostrou superior ao clopidogrel neste cenário. Conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia/2021, o tempo médio de uso do medicamento deve ser de 12 meses, independentemente do tratamento recebido (tratamento clínico, angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica).

O clopidogrel têm potencial em reduzir novos eventos isquêmicos, quando usado associado ao ácido acetilsalicílico (AAS), porém, quando utilizado por período superior a 12 meses, tem risco aumentado de sangramento. Portanto,

é necessário avaliar de forma individualizada, o risco do paciente tanto em relação a eventos isquêmicos quanto em relação a sangramentos (risco/benefício).

O **ácido acetilsalicílico** está disponível através do componente básico de assistência farmacêutica na apresentação isolada de comprimido de 100 e 500 mg.

Consta que foi prescrita a dupla antiagregação plaquetária em substituição ao uso do anticoagulante Xarelto® (rivaroxabana), devido ao menor risco de sangramento. Porém, a atual Diretriz Multisociedade da American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) para o Tratamento de Pacientes com Doença Coronariana Crônica (Diretriz Multisociedade de Doença Coronariana Crônica da AHA/ACC - 2023) fornece orientação para o tratamento de pacientes com doença coronariana crônica diz que: *“Durações mais curtas de terapia antiplaquetária dupla são seguras e eficazes em muitas circunstâncias, particularmente quando o risco de sangramento é alto e o risco isquêmico é baixo a moderado. Em pacientes com DCC que se submeteram a intervenção coronária percutânea eletiva e que requerem terapia anticoagulante oral, terapia antiplaquetária dupla por 1 a 4 semanas seguido de clopidogrel isolado por 6 meses deve ser administrado além do anticoagulante oral. Se não houver história de Síndrome Coronariana Aguda recente ou indicação de terapia antiplaquetária dupla relacionada a angioplastia, a adição de clopidogrel à terapia com aspirina não é útil para reduzir MACE (eventos cardiovasculares adversos maiores)”*.

No caso concreto, não foi estipulado o tempo de uso combinado do clopidogrel e ácido acetil salicílico. Não foram identificados elementos técnicos de contra indicação ao uso do clopidogrel e ácido acetilsalicílico nas apresentações isoladas, regularmente disponíveis na rede pública para realização da dupla antiagregação plaquetária.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) RENAME 2022.
- 2) Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2. SUS.
- 3) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: Prevenção de Eventos Cardiovasculares e Pancreatite.
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_dislipidemia_prevencaoeventoscariovascularesepancreatite_isbn_18-08-2020.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) Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.
http://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-03-0516/0066-782X-abc-116-03-0516.x14831.pdf
- 6) Linha de Cuidado do Adulto com Hipertensão Arterial Sistêmica.
https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/linha_cuidado_adulto_hipertens%C3%A3o_arterial.pdf
- 7) Diretrizes de 2021 da Organização Mundial da Saúde sobre o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial: repercussões para as políticas na Região das Américas.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9097927/>
- 8) Portaria nº 40, publicada no Diário Oficial da União nº 153, seção 1, página 186 e 187, em 9 de agosto de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o sacubitril/valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NTProBNP > 600), com fração de ejeção reduzida (FEVE < ou = 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

V – DATA:

11/03/2024

NATJUS – TJMG