



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

**DEMANDA BENICAR ANLO (OLMESARTANA + ANLODIPINO), RUSOVAS
(ROSUVASTATINA) E JARDIANCE (EMPAGLIFOZINA)/ HIPERTENSÃO
ARTERIAL SISTÊMICA E DIABETES**

ABREVIATURAS:

A.C.C.: nome do autor do processo
HAS: hipertensão arterial sistêmica
DM: diabetes mellitus
SUS: Sistema Único de Saúde.

1. PACIENTE: A. C. C.

1.2. Resumo da história clínica: Em relatórios anexos ao processo tratado por este parecer, o médico assistente do autor da demanda descreve somente que o paciente é portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). Para tratar essas patologias, ele prescreveu Benicar Anlo, Rusovas e Jardiance, medicações não padronizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nos relatórios supracitados não foram informadas quais medicações disponíveis no SUS para o tratamento dessas doenças foram tentadas e se estas foram ou não eficazes.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: medicação.

2.2. Princípio Ativo:

- Benicar Anlo: olmesartana + anlodipino
- Rusovas: rosuvastatina
- Jardiance: empaglifozina

2.3. Registro na ANVISA?

Sim

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS?

Não

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS ou no programa Farmácia Popular:

Sim. Para o tratamento da HAS, temos hidroclorotizida, propranolol, nifedipino, anlodipino, losartana, captopril e enalapril. Para o tratamento do diabetes, temos a metformina, a insulina, a glibenclamida e a gliclazida, dentre outros. Para o tratamento da dislipidemia (colesterol alto), temos a sinvastatina e a atorvastatina.

2.6. Existe genérico ou similar:

Existem similares ou genéricos para os princípios ativos do Benicar Anlo (olmesartana + anlodipino) e Rusovas (rosuvastatina). Não existe genérico ou similar para o princípio ativo do Jardiance (empaglifozina).

2.7.CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
1)Olmesartana + anlodipino	1)DAIICHI SANKYO	1)Benicar Anlo	1)Cx 30cp (40+5mg)	1)R\$ 43,08 (ICMS 17.5%)
2)Rosuvastatina	2)EMS SIGMA	2)Rusovas	2)Cx 30cp (20mg)	2)R\$192,37 (ICMS 17.5%)
3)Empaglifozina	3)BOEHRINGER INGELHEIM	3)Jardiance	3)Cx 30cp (25mg,)	3)R\$ 140,97 (ICMS 17.5%)

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

Preço total de um ano de tratamento com Benicar Anlo, Rusovas e Jardiance baseado no PMVG e na posologia indicada pelo médico prescritor: R\$ 4.517,04

2.8.Fonte de custo da tecnologia:

CMED

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre as doenças abordadas:

2.9.1.1. Hipertensão arterial sistêmica:

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença de causa multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos, em valores iguais ou maiores que 140x90mmHg. A HAS é doença perigosa, porque age silenciosamente ao longo dos anos, provocando lesões importantes em órgãos nobres, como rins (nefropatia hipertensiva), coração (cardiopatia hipertensiva) e olhos (retinopatia hipertensiva). A HAS tem associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC). A presença de outros fatores de risco, como dislipidemia (colesterol alto), obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM) potencializa ainda mais os efeitos deletérios da HAS.

O tratamento da HAS envolve medidas comportamentais, como redução do peso, atividade física e dieta apropriada. Nos casos em que essas medidas não são suficientes, o tratamento medicamentoso é requerido. Principalmente 05 classes de medicamentos são utilizadas no tratamento da HAS, tanto em monoterapia, como em associação, sem preferências entre elas, exceto em algumas situações especiais:

- **Diuréticos:** ex. hidroclorotiazida, clortalidona;
- **Bloqueadores de canal de cálcio:** ex. **anlodipino**, nifedipino. Deve ser dada preferência a essa classe de medicamentos em pacientes com

doença arterial coronariana com contraindicações ao uso de betabloqueadores;

- **Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA):** ex. olmesartana, losartana. Úteis especialmente em populações de alto risco cardiovascular, nas quais proporcionam redução da morbimortalidade cardiovascular e renal (nefropatia diabética);
- **Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA):** ex. captopril, enalapril. Deve ser dada preferência a essa classe de medicamentos em pacientes com insuficiência cardíaca, nefropatia ou pós-infarto do miocárdio;
- **Betabloqueadores:** ex. propranolol, atenolol, bisoprolol. Medicações utilizadas preferencialmente em portadores de cardiopatia estrutural, como insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.

2.9.1.2. Dislipidemia:

Dislipidemia é a elevação de colesterol e triglicerídeos no plasma ou a diminuição dos níveis de HDL, alterações estas que contribuem para a aterosclerose. As causas podem ser primárias (genéticas) ou secundárias (ex. sedentarismo, consumo excessivo de gorduras saturadas, diabetes). O diagnóstico é realizado pela medida das concentrações totais de colesterol, triglicerídios e lipoproteínas individuais.

A dislipidemia, por si só, não causa sintomas, contudo, o processo aterosclerótico desencadeado (formação de placas de gordura nas artérias) pode provocar doença vascular sintomática, incluindo doença arterial coronariana (infarto do miocárdio), acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.

O tratamento envolve reeducação alimentar, atividade física e drogas hipolipemiantes.

As medicações mais utilizadas no tratamento da dislipidemia (drogas hipolipemiantes) são as estatinas. As principais estatinas hoje no mercado são: sinvastatina, atorvastatina, pitavastatina e rosuvastatina. Elas diferem entre si principalmente pela potência, sendo a rosuvastatina a droga que promove maior redução no colesterol. Além das estatinas, há também outras classes de medicamentos que podem auxiliar na redução do colesterol e triglicerídeos, como os fibratos e a Ezetimiba. A associação Ezetimiba+Sinvastatina é considerada como de alta potência, com efeito comparável à Rosuvastatina isolada em alta dosagem.

O mecanismo de ação das estatinas se dá pela diminuição dos efeitos da enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase, uma enzima-chave na síntese de colesterol.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou, em 2017, atualização DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. No referido documento, a SBC pontua que, “embora estudos mostrem diferenças na potência das estatinas quanto à sua capacidade de levar à redução do LDL-c, todas foram capazes, em estudos clínicos randomizados, de reduzir eventos e mortes cardiovasculares. Assim, esta atualização recomenda que seja empregada a estatina que estiver disponível no serviço, procurando-se atingir as metas terapêuticas recomendadas, com o ajuste de doses e a eventual associação de fármacos.”

Potência das estatinas:

- Baixa potência: Sinvastatina 10mg, Pitavastatina 1mg;
- Moderada potência: Sinvastatina 20-40mg, Pitavastatina 2-4mg, Atorvastatina 10-20mg, Rosuvastatina 5-10mg;
- Alta potência: Atorvastatina 40-80mg, Rosuvastatina 20-40mg, Sinvastatina 40mg/ezetimiba 10mg.

Há uma tendência mundial em considerar o risco cardiovascular como ponto de partida para o tratamento da dislipidemia, e não apenas os níveis de colesterol e de triglicerídeos. De acordo com as principais diretrizes, os pacientes são classificados em 04 grupos: muito alto risco, alto risco, risco intermediário e baixo risco, estratificados com base no Escore de Risco Global (ERG). As recomendações para cada grupo são descritas abaixo:

- Muito alto risco cardiovascular: Indivíduos que apresentem doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular, vascular periférica, com ou sem eventos clínicos, ou obstrução $\geq 50\%$ em qualquer território arterial). **Meta de redução de LDL: $<50\text{mg/dL}$;**
- Alto risco cardiovascular:
 - Indivíduos portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica (ultrassonografia de carótidas, angiotomografia de coronárias);
 - Portadores de neurisma de aorta abdominal; Doença renal crônica em fase não dialítica;
 - Aqueles com concentrações de LDL-c $\geq 190\text{ mg/dL}$;
 - Presença de diabetes melito tipos 1 ou 2, e com LDL-c entre 70 e 189 mg/dL e presença de Estratificadores de Risco (ER) ou Doença Aterosclerótica Subclínica (DASC).
 - **Meta de redução de LDL: $<70\text{mg/dL}$;**
- Risco intermediário: Indivíduos com Escore de Risco Global entre 5 e 20% no sexo masculino e entre 5 e 10% no sexo feminino, ou ainda os diabéticos sem a presença de Estratificadores de Risco (ER) ou Doença Aterosclerótica Subclínica. **Meta de redução de LDL: $<100\text{mg/dL}$;**
- Baixo risco cardiovascular: Pacientes do sexo masculino e feminino com risco em 10 anos $< 5\%$, calculado pelo ERG. **Meta de redução de LDL: $<130\text{mg/dL}$;**

Como se vê, não é possível calcular o Escore de Risco Global da demandante sem as informações adicionais descritas acima. Contudo, mesmo que a paciente seja classificada como de muito alto risco cardiovascular, a estatina disponível no SUS (sinvastatina), associada à Ezetimiba, poderia ser utilizada.

2.9.1.3. Diabetes Melito:

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica do metabolismo. Ele é causado por fatores genéticos, biológicos e ambientais e é caracterizado por um estado de hiperglicemia persistente, secundário a uma deficiência na produção ou na ação da insulina. Essa hiperglicemia (aumento das concentrações de glicose no sangue) leva a complicações micro e macrovasculares, que podem resultar em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Com base na etiologia, o DM pode ser classificado em: DM tipo 1, uma doença

autoimune decorrente da destruição das células pancreáticas produtoras de insulina, acarretando uma deficiência completa na produção da insulina; DM tipo 2, que compreende cerca de 90 a 95% dos casos, e decorre do desenvolvimento de uma resistência a insulina dos tecidos periféricos associada a um aumento da produção de glicose e elevados níveis de glucagon. A DM tipo 2 costuma ocorrer após a 4ª década de vida e se relaciona a hábitos dietéticos, inatividade física e obesidade. Ainda há o diabetes mellitus gestacional (DMG), quando a elevação da glicemia ocorre durante a gestação, e é diagnosticada pela primeira vez no decorrer dela. O DMG ocorre em função das mudanças hormonais relacionadas à gravidez. A doença cardiovascular é a principal responsável pela mortalidade relacionada ao DM e pela redução de sobrevida.

O diagnóstico é feito pela dosagem dos marcadores glicêmicos: a glicemia de jejum, o teste oral de tolerância a glicose (teste no qual é oferecida glicose oral ao paciente em jejum e, após, são realizadas dosagens sequenciais dos níveis de glicemia sérica) e a hemoglobina glicada (marcador que reflete os níveis glicêmicos dos últimos 3 meses).

O principal objetivo do tratamento do DM é o bom controle metabólico, mantendo estáveis os níveis glicêmicos, reduzindo os riscos de surgimento de complicações da doença. Assim, são estipulados níveis ideais de hemoglobina glicada e de glicemia capilar diária, que dependem da faixa etária do paciente ou das comorbidades que predisponham à hipoglicemia. No caso dos adultos, as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes de meta de hemoglobina glicada situam-se entre 6,5 – 7%; e para glicemia capilar, antes das refeições < 100mg/dl e após as refeições < 160mg/dl. As evidências demonstram que pacientes com controle intensivo desde o início do tratamento apresentam benefícios claros na redução de complicações micro e macrovasculares.

Para o tratamento, além das mudanças de hábitos de vida e orientações dietéticas, são empregados antidiabéticos orais e insulino terapia. Os antidiabéticos orais agem reduzindo os níveis de glicemia, seja aumentando a secreção de insulina, reduzindo a absorção dos carboidratos no intestino, diminuindo a produção hepática de glicose, aumentando a utilização periférica da glicose, controlando o efeito inadequado do glucagon ou aumentando a excreção de glicose pela urina.

Eles podem ser classificados em quatro categorias: os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes – sulfonilreias e as glinidas); os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes – acarbose, metformina e pioglitazona); os que aumentam a secreção de insulina de forma dependente da glicose e promovem a supressão do glucagon (inibidores da DPP-IV, miméticos da GLP-1 e análogos de GLP-1 – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, exenatida, liraglutida); e, por último, os agentes que promovem a glicosúria (inibidores da SGLT-2 - ex. Empaglifozina/Jardiance)

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a escolha do antidiabético oral deve ser baseada no peso, idade e estado geral do paciente, nas comorbidades apresentadas, nos valores de glicemia de jejum, pós-prandial e de hemoglobina glicada, **na eficácia e custo do medicamento**, no

risco de hipoglicemia, e nas possíveis interações com outros medicamentos utilizados pelo paciente, além da preferência do próprio paciente. De modo geral, logo após o diagnóstico do DM2, o tratamento deve ser iniciado com as modificações de estilo de vida e metformina, **evitando**, sempre que possível, a indicação de drogas que aumentem a capacidade de secreção de insulina pelo pâncreas, e conseqüentemente promovam ganho de peso. Em caso de intolerância a metformina, os inibidores de SGLT-2 (ex. empaglifozina, dapaglifozina) ou miméticos de GLP-1 (liraglutida, dulaglutida) podem ser prescritos.

Já na fase 2 da doença, existe uma redução da secreção de insulina. Nesse caso estariam indicadas as medicações que aumentam a secreção de insulina (como sulfoniluréia, por exemplo). Nessa fase, a insulina basal já pode ser considerada como opção. Já na fase 3, com o declínio da produção de insulina pelo pâncreas, em geral após 10 anos de doença, deve-se associar aos agentes orais uma injeção de insulina de duração prolongada a noite.

A SBD recomenda e incentiva que, no momento da escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento com insulina já deva ser considerado. Ainda acrescenta que *“a introdução de insulina no tratamento do DM2 é frequentemente protelada por muitos anos além do ponto em que sua indicação já estaria estabelecida, expondo os pacientes às conseqüências decorrentes do mau controle metabólico por tempo prolongado. Isso ocorre em razão de várias barreiras; dentre elas, as mais importantes são a inércia terapêutica, por parte dos médicos, e a aversão ao ganho de peso e ao risco de hipoglicemia, por parte dos pacientes. (SBD, 2017)”*

Existem diversas preparações de insulina e seus análogos disponíveis e, elas são divididas segundo o perfil de ação em: ação curta, rápida, intermediária, longa, ultralonga e bifásica. As duas primeiras categorias geralmente são utilizadas para controlar os níveis glicêmicos associados às refeições, enquanto as demais, para simular os níveis basais de secreção de insulina do organismo. O método mais comum de insulinização dos pacientes DM2 é a introdução de uma dose de insulina basal; usualmente de ação intermediária (NPH), à noite; associando-a aos antidiabéticos orais. Assim, o pâncreas parcialmente funcionante, com o auxílio das drogas orais, supre as necessidades prandiais, atuando com maior eficácia no controle dos níveis glicêmicos. À medida que o pâncreas perde sua função e o esquema anterior se torna ineficaz, já na fase 4 da doença, pode-se introduzir doses de insulina prandial, de ação curta ou rápida, tomando-se o caminho da insulinização plena.

2.9.2. Sobre os medicamentos em questão

2.9.2.1. Benicar-anlo:

O Benicar/Anlo é uma associação de dois anti-hipertensivos, olmesartana e anlodipina, utilizado no manejo da Hipertensão Arterial Sistêmica. O racional da medicação Benicar-anlo é promover um controle adequado da pressão arterial pelo efeito sinérgico de duas classes medicamentosas, com mecanismos de ação diferentes, em um só comprimido.

A Sétima Diretriz Brasileira para o tratamento da hipertensão arterial não estabelece medicação de preferência para o início do tratamento, em monoterapia, ou em associação. A orientação é que o profissional prescritor, quando for associar medicamentos, o faça com fármacos com mecanismos de ação diferentes.

2.9.2.2. Rusovas:

O Rusovas é a rosuvastatina, medicação da classe das estatinas, que é utilizada para tratar a dislipidemia. A Rosuvastatina é considerada droga de alta potência na redução do colesterol.

2.9.2.3. Jardiance:

Jardiance é o nome comercial da empaglifozina, fármaco utilizado na terapêutica do DM. A droga pertence à classe dos inibidores da SGLT2, uma proteína responsável pela reabsorção da glicose a nível renal. A ação da empaglifozina se dá pela eliminação da glicose pela urina, promovendo então a redução da sua concentração no sangue.

Embora todos esses medicamentos tenham se mostrado úteis para tratar as doenças acima mencionadas, há diversas outras opções de medicações para o tratamento dessas patologias disponíveis no SUS ou no programa Farmácia Popular, sendo elas igualmente eficazes em relação aos fármacos demandados pelo autor do processo tratado por este parecer. Em relatórios médicos anexos a esta demanda judicial, não há nenhuma menção de que as medicações disponíveis no SUS foram tentadas e/ou tenham sido ineficazes.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que há diversas opções de tratamento medicamentoso para HAS, DM e hipercolesterolemia disponíveis no SUS e/ou no programa Farmácia Popular.

Considerando que não há nenhuma menção em relatórios médicos que embasam a demanda do autor do processo tratado por este parecer de que os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da HAS, do DM e da hipercolesterolemia foram tentados e/ou tenham se mostrado ineficazes.

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO justificada**.

3.2. Há evidências científicas?

Sim

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

Não.

3.4. Bibliografia:

1. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE – 2017 www.arquivosonline.com.br Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 109, Nº 2, Supl. 1, Agosto 2017;
2. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol. vol.107 no.3, supl.3 São Paulo set. 2016. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160140>.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Dez 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf
4. Oliveira JEP, Montenegro RM, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 - São Paulo: Editora Clannad, 2017.
5. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Lutomirsky MM, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. Diabetes Care 2017; 40:201–209. February 2017.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 26/12/2019.