



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

1. DADOS DA PACIENTE

Nome:

Idade:

Diagnóstico: Dislipidemia Primária Grave (refratária ao uso de estatina e ezetimiba em doses máximas), Doença Colestática com aumento pronunciado de enzimas hepáticas, Dislipidemia Mista (CID E78.2), Angina Instável, HAS (CID I10), Colangite Biliar Primária, Doença Arterial Obstrutiva Periférica, Neuropatia Diabética, Retinopatia Diabética, Diabete Melito Tipo 2 com complicações múltiplas (CID E11.7), Insuficiência cardíaca (CID I50).

Prescrição:

- Repatha® 140 mg – Evolocumabe. Posologia: 140 mg subcutâneo
- Vastarel® 35 mg – Trimetazidina. Posologia: 1 cp 12/12h
- Ezetimibe 10 mg. Posologia: 1 cp/dia
- Cilostazol 100 mg. Posologia: 1 cp 12/12h
- Bisoprolol 2,5 mg. Posologia: 1 cp noite

Histórico: Paciente em uso de indapamida, espironolactona, nifedipina, hidralazina, AAS, pantoprazol, sinvastatina, metformina, dapagliflozina, glicazida, e Insulina NPH, além das citadas no laudo. Não pode usar IECA ou BRA, pois teve episódio de angioedema grave com a medicação. Urgência da prescrição: Risco aumentado de infarto, AVE, amputação, cegueira, diálise e morte.

2. ANÁLISE DO MEDICAMENTO EVOLOCUMABE

A) INDICAÇÕES (AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA., 2023):

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista

REPATHA é indicado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:

- Em combinação à estatina ou à estatina mais outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, ou



- Isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para aqueles cujo a estatina é contraindicada.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica - REPATHA é indicado para pacientes pediátricos de 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica como adjuvante à dieta, isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes, para reduzir o LDL-C.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica - REPATHA é indicado para adultos e pacientes pediátricos com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação a outras terapias hipolipemiantes.

Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

REPATHA é indicado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) para reduzir o risco cardiovascular pela redução dos níveis de LDL-C, como adjuvante à correção de outros fatores de risco:

- Em combinação com a dose máxima de estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, ou
- Isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para os quais a estatina é contraindicada.

B) PADRONIZAÇÃO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

O medicamento evolocumabe não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A Dislipidemia Mista (CID E78.2), um dos diagnósticos da paciente, tem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - **PCDT da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite**. Medicamentos contemplados:

- 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.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou o Relatório de Recomendação nº 381, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 73, de 12 de dezembro de **2018**, com a decisão final de **não incorporar o evolocumabe para tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo), no âmbito do SUS**. Considerouse que o sequenciamento genético para o diagnóstico da hipercolesterolemia familiar homozigótica, considerado o método diagnóstico mais robusto, ainda não é utilizado de forma usual na prática clínica o que poderia dificultar a seleção, apenas por meio do diagnóstico clínico, dos casos elegíveis para tratamento com evolocumabe segundo a proposta do demandante e aqui considerados para elaboração do modelo econômico e da projeção de impacto orçamentário em um contexto de incerteza epidemiológica no Brasil com prevalência variando entre 1:300 mil a 1:1 milhão de pessoas e de altos custo e razões de custo-utilidade e custo-efetividade.

C) EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Evolocumabe, um inibidor de PCSK9, é eficaz na redução do colesterol LDL, com queda média de 50 a 70%. Seu mecanismo envolve o bloqueio da degradação dos receptores de LDL hepáticos, intensificando a depuração do colesterol. Essa ação é especialmente útil em pacientes intolerantes a estatinas, nos quais demonstrou desempenho superior à ezetimiba. Na meta-análise conduzida por Farhan et al. (2025), os inibidores de PCSK9 reduziram em 12% o risco de eventos cardiovasculares maiores (OR 0,88), com resultados consistentes em diferentes subgrupos de alto risco. O perfil de segurança foi considerado favorável, com baixa incidência de eventos musculares e



predominância de reações leves no local da aplicação. A combinação de inibidores de PCSK9, como o evolocumabe, com ezetimiba pode promover uma redução adicional dos níveis de LDL-C, sendo especialmente indicada para pacientes que necessitam de controle lipídico intensivo e não toleram estatinas. Os mecanismos são complementares: a ezetimiba reduz a absorção intestinal de colesterol, enquanto o evolocumabe aumenta sua depuração hepática (FARHAN et al., 2025).

Pacientes portadores de doença cardiovascular estabelecida que estão em tratamento com estatina de alta intensidade, ou na máxima dose tolerada, preferencialmente já associada a ezetimiba, os inibidores de PCSK9 estão indicados como opção terapêutica adicional. Não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC a respeito do uso dos inibidores do PCSK9 no tratamento de pacientes com dislipidemia e alto ou muito alto risco cardiovascular fora do contexto da hipercolesterolemia familiar (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2024).

Em indivíduos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH), evolocumabe reduziu os níveis de LDL-C em 59% em comparação com placebo. A farmacocinética do fármaco não apresentou alterações significativas associadas a idade, peso, sexo, etnia ou função renal e hepática. Estatinas em doses elevadas diminuem sua concentração sérica em cerca de 20%, mas sem impacto clínico relevante na eficácia. O perfil de segurança foi semelhante ao do placebo, com exceção de um aumento de 3% nas infecções do trato respiratório superior. Esses achados sustentam o uso do evolocumabe como alternativa terapêutica eficaz para pacientes com HeFH na prevenção primária de doenças isquêmicas do coração (RYAN et al., 2018).

Revisão sistemática da Cochrane (SCHMIDT et al., 2020) avaliou a eficácia do evolocumabe, inibidor da PCSK9, na redução do LDL-C (50–70%) e de eventos cardiovasculares maiores, como infarto (OR 0,72), AVC (OR 0,79) e qualquer evento cardiovascular (OR 0,84), todos com alta certeza. Não houve diferença na mortalidade por todas as causas (OR 1,04). Quanto à segurança, a evidência é limitada. Apesar da ausência de sinais adversos relevantes, não é possível descartá-los. A evidência sobre seu uso como substituto em intolerância a estatinas é de baixa certeza, mas pode ser considerado em pacientes que não atingem metas com terapias convencionais.



O PCDT da Dislipidemia justifica a não inclusão do evolocumabe ao fato de ser um medicamento novo, “o que faz com que a segurança em médio e longo prazos ainda não esteja completamente estabelecida, particularmente para uso em saúde pública. Sugere-se, desta forma, que se aguarde maior tempo de experiência de uso desses medicamentos antes que sejam avaliados para incorporação no SUS” (CONITEC, 2019). Desde a publicação do PCDT outros estudos foram realizados, mas até o momento não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC a respeito do uso dos inibidores do PCSK9 (evolocumabe) no tratamento de pacientes com dislipidemia e alto ou muito alto risco cardiovascular fora do contexto da hipercolesterolemia familiar.

3. ANÁLISE DO MEDICAMENTO TRIMETAZIDINA

A) INDICAÇÕES

O dicloridrato de trimetazidina é indicado no tratamento da cardiopatia isquêmica e na insuficiência cardíaca de causa isquêmica em pacientes que utilizam outros medicamentos concomitantes para o tratamento desta doença (EMS S/A, 2024).

B) PADRONIZAÇÃO NO SUS

O medicamento dicloridrato de trimetazidina não pertence ao elenco da RENAME (2024). Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS: Anlodipino, Carvedilol e Verapamil. Sem demanda ou avaliação pela CONITEC.

C) EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A trimetazidina é um agente antianginal com mecanismo metabólico que favorece a oxidação da glicose no miocárdio isquêmico, sem efeitos significativos sobre pressão arterial ou frequência cardíaca. É indicada como terapia de segunda linha em angina estável, reduzindo a frequência de crises e a necessidade de nitratos, com melhora da capacidade funcional. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, estudos indicam melhora da fração de ejeção, redução da classe funcional (NYHA) e menor taxa de hospitalização. Também há evidências preliminares de benefício na doença arterial periférica e na prevenção de nefropatia induzida por contraste. O perfil de segurança é geralmente favorável, embora haja relatos raros de parkinsonismo, com regressão após suspensão da medicação (MCCARTHY; MULLINS; KERINS, 2016).



Fragasso et al. (2006) conduziram um ensaio clínico randomizado com pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica, avaliando os efeitos da trimetazidina como adjuvante à terapia convencional. Os resultados mostraram que o uso da trimetazidina levou à melhora da classe funcional da NYHA, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e maior tolerância ao exercício, com aumento significativo nos METs de pico e no tempo total de esforço físico. Também foi observada redução cumulativa de eventos cardiovasculares adversos. Do ponto de vista metabólico, a trimetazidina atuou redirecionando o metabolismo energético miocárdico da oxidação de ácidos graxos para a glicose, processo mais eficiente em condições de isquemia, sem alterar pressão arterial, frequência cardíaca ou intervalo QT. A droga foi bem tolerada, com poucos eventos adversos leves e nenhuma descontinuação do tratamento. Esses benefícios foram observados independentemente da etiologia da insuficiência cardíaca (FRAGASSO et al., 2006).

4. ANÁLISE DO MEDICAMENTO EZETIMIBA

A) INDICAÇÕES (LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA., 2025)

Hipercolesterolemia Primária: ezetimiba, administrada em associação com um inibidor da enzima HMG-CoA redutase (estatina) ou isoladamente, é indicada como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes adultos e adolescentes (10 a 17 anos de idade) com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar). A ezetimiba, administrada em combinação com o fenofibrato, é indicada como terapia adjuvante à dieta para redução de níveis elevados de colesterol total, LDL-C, Apo B, e não HDL-C em pacientes adultos com hiperlipidemia mista.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica (HFHo): ezetimiba administrada em associação com uma estatina é indicada para a redução dos níveis elevados de colesterol total e do LDL-C em pacientes adultos com HFHo. Os pacientes também poderão receber tratamentos adjuvantes (por exemplo, aférese de LDL). **Sitosterolemia Homozigótica**



(Fitosterolemia): ezetimiba é indicada para a redução dos níveis elevados de sitosterol e campesterol em pacientes com sitosterolemia familiar homozigótica.

B) PADRONIZAÇÃO NO SUS

O medicamento ezetimiba não pertence ao elenco da RENAME (2024).

Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS:

- Atorvastatina cálcica (CEAF)
- Bezafibrato (CEAF)
- Ciprofibrato (CEAF)
- Genfibrozila (CEAF)
- Pravastatina sódica (CEAF)
- Sinvastatina (CBAF)

A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 376, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 34, de 28 de agosto de 2018, que tornou pública a decisão de **não incorporar o ezetimiba para o tratamento da dislipidemia no âmbito do SUS**. Discutiu-se que a demanda propôs a incorporação da ezetimiba de forma muito abrangente, e que as evidências científicas encontradas, em associação à estatina, apresentaram muitas inconsistências. Sugeriu-se que o medicamento ezetimiba seja avaliado em populações mais específicas, como pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares e que tenham apresentado sintomas de toxicidade com o uso de estatinas (MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC, 2018).

C) EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A revisão sistemática da Cochrane (ZHAN et al., 2018) avaliou a eficácia e segurança da ezetimiba na prevenção de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Segundo os autores, a adição de ezetimiba às estatinas provavelmente reduz o risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), especialmente infarto do miocárdio não fatal (RR 0,88; IC 95% 0,81 a 0,95) e acidente vascular cerebral não fatal (RR 0,83; IC 95% 0,71 a 0,97). Também foi observada possível redução na necessidade de revascularização coronariana (RR 0,94; IC 95% 0,89 a 0,99), embora essa associação não tenha se mantido significativa em análises restritas a estudos de baixo risco de viés. Em relação à mortalidade, a combinação com ezetimiba apresentou pouco ou nenhum efeito sobre



mortalidade por todas as causas (RR 0,98; IC 95% 0,91 a 1,05) e mortalidade cardiovascular (RR 1,00; IC 95% 0,89 a 1,12). A ezetimiba também demonstrou melhorar o perfil lipídico, com redução adicional de LDL-C, colesterol total e triglicerídeos, além de provável aumento de HDL-C. Quanto à segurança, a evidência disponível sugere baixo risco de eventos adversos graves, incluindo hepatopatia (RR 1,14; IC 95% 0,96 a 1,35), câncer, doença da vesícula biliar e descontinuação por efeitos adversos. Os dados sobre miopatia e rabdomiólise são incertos, com evidência de qualidade muito baixa. Diante desses achados, a ezetimiba é considerada uma opção terapêutica válida para pacientes que não toleram estatinas ou que não alcançam metas lipídicas com seu uso isolado.

Segundo as Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, 2019), desenvolvidas em parceria com a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD), a ezetimiba é eficaz na redução do colesterol LDL-C, especialmente quando combinada a estatinas. Em pacientes com diabetes que sofreram síndrome coronariana aguda, a adição de ezetimiba à sinvastatina reduziu significativamente eventos cardiovasculares, sobretudo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. A medicação apresenta boa tolerabilidade, com poucos efeitos adversos relatados, exceto sintomas musculares. Para pacientes com intolerância documentada às estatinas, recomenda-se o uso de ezetimiba ou inibidores de PCSK9 como alternativa para alcançar metas lipídicas e reduzir o risco cardiovascular (COSENTINO et al., 2020).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, 2023), a ezetimiba reduz a absorção intestinal de colesterol e é indicada para reduzir o LDL-C, especialmente em associação a estatinas. Em pacientes com intolerância a estatinas, pode ser utilizada isoladamente ou combinada a inibidores da PCSK9, conforme o risco cardiovascular. A adição da ezetimiba à estatina reduz eventos cardiovasculares maiores, com benefícios consistentes em pessoas com e sem diabetes. Seu perfil de segurança é favorável, com boa tolerabilidade, inclusive em pacientes com histórico de efeitos adversos a estatinas (MARX et al., 2023).

Segundo diretriz da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (ERZINGER et al., 2024), a ezetimiba pode ser necessária como terapia adicional em pacientes com doença arterial periférica que não atingem metas lipídicas com o uso



isolado de estatinas. Embora o documento não aborde diretamente intolerância, a recomendação respalda o uso da ezetimiba em casos de necessidade de intensificação terapêutica, especialmente em pacientes de alto risco cardiovascular.

Segundo revisão sistemática e meta-análise de Mahmoud et al. (2025), a combinação de ezetimiba com estatina mostrou-se superior à duplicação da dose de estatina isolada na redução de LDL-C, colesterol total e triglicérides, sem aumento significativo de eventos adversos gerais. A adição de ezetimiba resultou em maior proporção de pacientes atingindo metas de LDL-C, sendo uma opção eficaz especialmente em indivíduos com intolerância a doses elevadas de estatinas. Não foram observadas diferenças relevantes em mortalidade, infarto ou AVC entre as estratégias comparadas. A combinação é recomendada em pacientes de alto risco cardiovascular que não atingem o controle lipídico com estatinas em monoterapia (MAHMOUD et al., 2025).

5. ANÁLISE DO MEDICAMENTO CILOSTAZOL

A) INDICAÇÕES (EUROFARMA, 2024)

Tratamento de doença vascular periférica, para redução do sintoma da claudicação intermitente e na prevenção da recorrência de acidente vascular cerebral (AVC).

B) PADRONIZAÇÃO NO SUS

O medicamento cilostazol não pertence ao elenco da RENAME (2024). Sem demanda ou avaliação pela CONITEC. Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS:

- Ácido acetilsalicílico
- Clopidogrel
- Heparina sódica
- Varfarina sódica

C) EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O cilostazol é um agente antiplaquetário indicado para pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e claudicação intermitente, especialmente na presença de diabetes tipo 2. Em ensaio clínico de 52 semanas, demonstrou melhora significativa do índice tornozelo-braquial (ITB), associada ao aumento de sRAGE plasmático e à redução de biomarcadores inflamatórios (hs-CRP, sVCAM e E-selectina). Também promove



efeitos vasodilatadores, antiproliferativos e modulações favoráveis no perfil lipídico. O perfil de segurança foi considerado adequado, sem registro de eventos adversos graves, e com baixa taxa de descontinuação por efeitos colaterais como tontura. Trata-se de uma alternativa terapêutica válida em pacientes com DAOP e diabetes, particularmente quando há risco elevado de progressão da doença (LIU et al., 2015).

Em estudo clínico com pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica, observou-se que o cilostazol atenuou a progressão da espessura médio-intimal da carótida (IMT) e reduziu significativamente os níveis séricos da molécula de adesão celular vascular solúvel-1 (sVCAM-1), associada à inflamação e ao desenvolvimento de aterosclerose. Não houve efeito significativo sobre outros biomarcadores inflamatórios nem sobre a rigidez arterial após 8 semanas de tratamento. O medicamento foi bem tolerado, com eventos adversos leves como cefaleia e tontura sendo os mais relatados. Embora os achados sejam promissores, estudos de maior duração são necessários para elucidar seus efeitos cardiovasculares a longo prazo (KIM et al., 2013).

Cilostazol é indicado no tratamento da claudicação intermitente, com evidências de benefício na qualidade de vida no curto prazo e possível melhora da distância de caminhada. A medicação continua sendo considerada uma opção válida, especialmente em estratégias de manejo intensivo da DAOP (THANIGAIMANI et al., 2021).

De acordo com a revisão sistemática conduzida por Brown et al., publicada na *Cochrane Database of Systematic Reviews* em 2021, o cilostazol mostrou eficácia na melhora da distância de claudicação em pacientes com doença arterial periférica, com aumento médio de 26 a 40 metros na distância percorrida até o início da dor ou até a limitação total. A segurança foi considerada aceitável, embora com aumento na frequência de eventos adversos como cefaleia, diarreia e palpitações (BROWN et al., 2021)

6. ANÁLISE DO MEDICAMENTO BISOPROLOL

A) INDICAÇÕES (GERMED FARMACÊUTICA LTDA, 2024)

Hemifumarato de bisoprolol 1,25 mg, hemifumarato de bisoprolol 2,5 mg:
Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica



esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos. **Hemifumarato de bisoprolol 5 mg, hemifumarato de bisoprolol 10 mg:** Tratamento da hipertensão. Tratamento da doença cardíaca coronariana (angina pectoris). Tratamento de insuficiência cardíaca crônica estável com função ventricular sistólica esquerda reduzida, em adição a inibidores da ECA, diuréticos e, opcionalmente, glicosídeos cardíacos.

B) PADRONIZAÇÃO NO SUS

O medicamento bisoprolol não pertence ao elenco da RENAME (2024). Sem demanda ou avaliação pela CONITEC. Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS:

- Atenolol
- Carvedilol
- Succinato de Metoprolol
- Tartarato de Metoprolol
- Propranolol

C) EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

De acordo com dados de mundo real publicados por Sabidó et al. (2018), o bisoprolol demonstrou benefício sustentado de sobrevida em pacientes com hipertensão, com redução significativa da mortalidade a partir do segundo ano de tratamento em comparação a outros betabloqueadores, e a partir do quinto ano em relação a outros antihipertensivos. Embora não tenha havido diferença significativa em eventos como infarto, AVC ou embolia, os autores atribuem a maior incidência de angina e arritmias no grupo do bisoprolol ao fato de o medicamento ser mais frequentemente prescrito a pacientes com maior gravidade clínica, como aqueles com insuficiência cardíaca ou histórico de infarto. O perfil de segurança foi considerado aceitável dentro desse contexto clínico (SABIDÓ; HOHENBERGER; GRASSI, 2018).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão de 2023 passaram a reconhecer os betabloqueadores como uma das classes principais de medicamentos antihipertensivos, ao lado dos diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e agentes do sistema renina-angiotensina. Esse reposicionamento amplia as possibilidades terapêuticas, sobretudo em pacientes que apresentam contraindicação ou intolerância ao uso de inibidores da ECA



ou bloqueadores dos receptores de angiotensina. A introdução de betabloqueadores mais seletivos para receptores β_1 e com ação vasodilatadora adicional representa um avanço, ao oferecer melhor tolerabilidade e ampliar a segurança do tratamento em subgrupos de pacientes com restrições a outras classes (MANCIA et al., 2024).

O bisoprolol é um betabloqueador cardiosseletivo com alta afinidade pelos receptores β_1 , demonstrando eficácia na redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, o que contribui para o controle da hipertensão, da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) e da fibrilação atrial. Apresenta perfil farmacocinético balanceado, com meia-vida prolongada, elevada biodisponibilidade e mínima metabolização hepática de primeira passagem, além de não ser metabolizado pelo sistema CYP2D6, o que reduz o risco de efeitos adversos e interações medicamentosas em pacientes polimedicadas. Sua neutralidade metabólica e os benefícios clínicos sustentados descritos no consenso publicado na *Journal of the Association of Physicians of India* (CHOPRA et al., 2025) reforçam sua adequação no tratamento de mulheres com múltiplas comorbidades, como diabetes, dislipidemia, doença renal crônica e elevado risco cardiovascular, como é o caso da paciente em questão.

7. ANÁLISE CONFORME OS TEMAS 6 E 1234 DO SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL (STF)

Atendendo à solicitação do Núcleo Fazendário de Campos, esta seção tem por objetivo analisar os medicamentos prescritos à paciente de acordo com os seguintes critérios:

- (a) Ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela CONITEC, ausência de pedido de incorporação ou da mora;
- (b) Demonstração da segurança e eficácia do medicamento no tratamento da paciente.

A análise considera os cinco medicamentos não incorporados ao SUS: evolocumabe, trimetazidina, ezetimiba, cilostazol e bisoprolol.



a) Ilegalidade do ato de não incorporação pela CONITEC, ausência de pedido de incorporação ou da mora

- **Evolocumabe:** Existe análise formal da CONITEC sobre o evolocumabe. O medicamento foi objeto do Relatório de Recomendação nº 381/2018, com decisão desfavorável à incorporação para hipercolesterolemia familiar homozigótica. A decisão fundamentou-se na limitação do uso do sequenciamento genético no SUS e em incertezas epidemiológicas e econômicas. Não houve nova demanda nem reavaliação para outras indicações, como dislipidemia em pacientes com alto risco cardiovascular fora do contexto da hipercolesterolemia familiar.
- **Ezetimiba:** O medicamento também foi objeto de análise pela CONITEC, conforme o Relatório de Recomendação nº 376/2018. A proposta de incorporação para tratamento da dislipidemia foi rejeitada, com justificativa de que as evidências disponíveis apresentavam inconsistências e abrangência excessiva da proposta. A CONITEC recomendou avaliação futura em grupos específicos, como pacientes com alto risco e intolerância a estatinas. Até o momento, não há nova proposta de incorporação registrada.
- **Trimetazidina, cilostazol e bisoprolol:** Nenhum dos três medicamentos foi objeto de avaliação pela CONITEC até o momento. Portanto, não há registro de pedido formal, de decisão contrária ou de processo conclusivo pendente. Considerando o tempo de disponibilidade dos medicamentos no mercado e o perfil epidemiológico das doenças associadas, a ausência de avaliação pode configurar cenário de mora ou omissão na condução do processo avaliativo.

b) Demonstração da segurança e eficácia dos medicamentos no tratamento da paciente

A paciente apresenta um quadro clínico complexo com múltiplas comorbidades graves, incluindo dislipidemia primária grave (refratária a estatina e ezetimiba em doses máximas), doença colestática, dislipidemia mista, angina instável, hipertensão arterial sistêmica (HAS), colangite biliar primária, doença arterial obstrutiva periférica, neuropatia diabética, retinopatia diabética, diabetes melito tipo 2 com complicações múltiplas e insuficiência cardíaca. A paciente não pode usar IECA ou BRA devido a um



episódio de angioedema grave. O risco de infarto, AVE, amputação, cegueira, diálise e morte está aumentado.

- **Evolocumabe:** Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas indicam que o evolocumabe promove redução significativa dos níveis de LDL-C e de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com alto risco cardiovascular. O perfil de segurança descrito nos estudos é compatível com uso prolongado, com baixa taxa de descontinuação por efeitos adversos. O uso do evolocumabe é respaldado por diretrizes internacionais como opção terapêutica válida em pacientes com intolerância a estatinas ou que não atingem as metas lipídicas com as terapias convencionais, como é o caso da paciente em questão, que apresenta dislipidemia refratária e histórico de reações adversas ao uso de estatinas. A combinação com ezetimiba potencializa a redução lipídica, especialmente em pacientes intolerantes ou refratários à estatina, como no caso analisado.
- **Ezetimiba:** A ezetimiba demonstrou eficácia na redução de LDL-C e na prevenção de eventos cardiovasculares não fatais, com evidência de boa tolerabilidade e baixo risco de efeitos adversos graves. Diretrizes internacionais recomendam seu uso em casos específicos como alternativa em monoterapia ou em associação a outras estratégias, como inibidores de PCSK9, em pacientes com intolerância a estatinas. No contexto clínico da paciente, que apresenta contraindicação ao uso de estatinas, a ezetimiba constitui uma opção válida para intensificação do controle lipídico, especialmente em combinação com o evolocumabe.
- **Trimetazidina:** Estudos clínicos e diretrizes reconhecem o benefício da trimetazidina como terapia adjuvante na insuficiência cardíaca de origem isquêmica, promovendo melhora da fração de ejeção, da classe funcional e da capacidade ao exercício, sem impacto hemodinâmico relevante. O perfil de segurança é aceitável, com raros relatos de efeitos extrapiramidais reversíveis. A medicação é particularmente útil em pacientes que apresentam múltiplas comorbidades cardiovasculares e intolerância a estratégias convencionais.



- **Cilostazol:** Estudos clínicos e revisões sistemáticas demonstraram que o cilostazol melhora a distância de caminhada em pacientes com DAOP. Além disso, são descritos efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e de proteção endotelial. O medicamento foi bem tolerado em estudos com pacientes diabéticos e com DAOP, perfil compatível com o caso analisado.
- **Bisoprolol:** Betabloqueador cardiosseletivo eficaz no controle da frequência cardíaca e indicado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Diretrizes internacionais destacam sua utilidade em pacientes com contraindicações a IECA ou BRA, como ocorre neste caso. O perfil farmacocinético e a seletividade do bisoprolol são adequados ao contexto clínico da paciente, polimedicada e com disfunção hepática.

REFERÊNCIAS

AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA. **Repatha® (evolocumabe) – Bula do Profissional de Saúde**. São Paulo: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda., 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/254851>.

BROWN, Tamara; FORSTER, Rachel B.; CLEANTHIS, Marcus; MIKHAILIDIS, Dimitri P.; STANSBY, Gerard; STEWART, Marlene. Cilostazol for intermittent claudication. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2021, n. 6, 2021. DOI: 10.1002/14651858.cd003748.pub5. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003748.pub5>. Acesso em: 12 jul. 2025.

CHOPRA, Hriday Kumar et al. National Consensus Statement on Role of Bisoprolol across Cardiovascular Continuum: Special Focus on Women. **Journal of The Association of Physicians of India**, [S. l.], v. 73, n. 5, p. e16–e33, 2025. DOI: 10.59556/japi.73.0957. Disponível em: <https://www.japi.org/article/japi-73-5-e16>. Acesso em: 12 jul. 2025.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite**. , 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/pcdt/d/dislipidemia/view>. Acesso em: 1 jun. 2025.

COSENTINO, Francesco et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **European Heart Journal**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 255–323, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Acesso em: 7 dez. 2025.

EMS S/A. Dicloridrato de trimetazidina 35 mg - Comprimido revestido de liberação prolongada. Hortolândia, SP, 2024.

ERZINGER, Fabiano Luiz et al. Diretrizes sobre doença arterial periférica da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S. l.], v. 23, 2024. DOI: 10.1590/1677-5449.202300591. Disponível em:



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492024000101104&tlng=pt. Acesso em: 12 jul. 2025.

EUROFARMA. Bula do medicamento Cilostazol. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>.

FARHAN, Muhammad et al. Evaluating the role of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular events among statin-intolerant patients: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine & Surgery**, [S. l.], v. 87, n. 2, p. 891–899, 2025. DOI: 10.1097/ms9.0000000000002927. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/MS9.0000000000002927>. Acesso em: 11 jul. 2025.

FRAGASSO, Gabriele; PALLOSHI, Altin; PUCETTI, Patrizia; SILIPIGNI, Carmen; ROSSODIVITA, Alessandra; PALA, Mariagrazia; CALORI, Giliola; ALFIERI, Ottavio; MARGONATO, Alberto. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 48, n. 5, p. 992–998, 2006. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.060. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109706016408>. Acesso em: 11 jul. 2025.

GERMED FARMACÊUTICA LTDA. Bula do medicamento: hemifumarato de bisoprolol. **Bula do medicamento**, [S. l.], 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BISOPROLOL>. Acesso em: 11 jul. 2025.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Nota Técnica 262223**. Brasília: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NatJus Nacional, 2024.

KIM, Nam Hoon; KIM, Hee Young; AN, Hyonggin; SEO, Ji A.; KIM, Nan Hee; CHOI, Kyung Mook; BAIK, Sei Hyun; CHOI, Dong Seop; KIM, Sin Gon. Effect of cilostazol on arterial stiffness and vascular adhesion molecules in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [S. l.], v. 5, n. 1, 2013. DOI: 10.1186/1758-5996-5-41. Disponível em: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-5-41>. Acesso em: 12 jul. 2025.

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. Bula do medicamento Ezetimiba 10 mg [recurso eletrônico]. São Paulo, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

LIU, Jih-Syuan; CHUANG, Tsung-Ju; CHEN, Jui-Hung; LEE, Chien-Hsing; HSIEH, ChangHsun; LIN, Tsung-Kun; HSIAO, Fone-Ching; HUNG, Yi-Jen. Cilostazol attenuates the severity of peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes: the role of plasma soluble receptor for advanced glycation end-products. **Endocrine**, [S. l.], v. 49, n. 3, p. 703– 710, 2015. DOI: 10.1007/s12020-015-0545-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-015-0545-6>. Acesso em: 12 jul. 2025.

MAHMOUD, Abdelrahman et al. Ezetimibe plus statin combination versus double-dose statin in patients with dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comprehensive systematic review and meta-analysis of 47 randomized controlled trials. **Baylor University Medical Center Proceedings**, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 474–483, 2025. DOI: 10.1080/08998280.2025.2487966. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08998280.2025.2487966>. Acesso em: 12 jul. 2025.



MANCIA, Giuseppe et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines.

Hypertension, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 1021–1030, 2024. DOI:

10.1161/hypertensionaha.124.22821.

Disponível

em:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22821>. Acesso em: 12 jul. 2025.

MARX, Nikolaus et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, [S. l.], v. 44, n. 39, p. 4043–4140, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>. Acesso em: 7 dez. 2025.

MCCARTHY, Cian P.; MULLINS, Kieran V.; KERINS, David M. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 266–272, 2016. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv051. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv051>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Relatório de recomendação: Ezetimiba no tratamento da dislipidemia**. [s.l.]: Ministério da Saúde (Brasil), 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_ezetimiba_dislipidemias.pdf ER.

RYAN, Aidan; NEVITT, Sarah J.; BYRNE, Christopher D.; COOK, Paul. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1002/14651858.cd012917. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012917>. Acesso em: 11 jul. 2025.

SABIDÓ, Meritxell; HOHENBERGER, Thilo; GRASSI, Guido. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 130, p. 191–197, 2018. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104366181731575X>. Acesso em: 12 jul. 2025.

SCHMIDT, Amand F.; CARTER, John-Paul L.; PEARCE, Lucy S.; WILKINS, John T.; OVERINGTON, John P.; HINGORANI, Aroon D.; CASAS, Jp. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2020, n. 12, 2020. DOI: 10.1002/14651858.cd011748.pub3. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011748.pub3>. Acesso em: 11 jul. 2025.

THANIGAIMANI, Shivshankar; PHIE, James; SHARMA, Chinmay; WONG, Shannon; IBRAHIM, Muhammad; HUYNH, Pacific; MOXON, Joseph; JONES, Rhondda; GOLLEDGE, Jonathan. Network Meta-Analysis Comparing the Outcomes of Treatments for Intermittent Claudication Tested in Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, [S. l.], v. 10, n. 9, 2021. DOI: 10.1161/jaha.120.019672. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019672>. Acesso em: 12 jul. 2025.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

ZHAN, Shipeng; TANG, Min; LIU, Fang; XIA, Peiyuan; SHU, Maoqin; WU, Xiaojiao.
Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events.

Cochrane Database of Systematic Reviews, [S. l.], v. 2018, n. 11, 2018. DOI:

10.1002/14651858.cd012502.pub2. Disponível em:

<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012502.pub2>. Acesso em: 12 jul. 2025.

Rio de Janeiro, 13/07/2025

Alessandra de Souza

CRF-RJ 11335

Mat. 999812351

alessandra.souza@defensoria.rj.def.br



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO