



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Diagnósticos:

- CID10 I25.0 Doença cardiovascular aterosclerótica, descrita desta maneira
- CID10 I10 Hipertensão essencial (primária)
- CID10 E11.2 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente. Com complicações renais
- CID10 E78.0 Hipercolesterolemia pura
- CID10 I65.2: Oclusão e estenose da artéria carótida.
- CID10 I25.1: Doença aterosclerótica do coração.

Histórico: Paciente diabética de longa data com limitação ao controle glicêmico, vem apresentando evolutivamente piora no quadro de Aterosclerose, já possuindo obstruções importantes a nível de Artérias Coronárias, em uso de estatina de alta potência e sem resultados (considerando a estatina a principal opção convencional). E Evolocumab é última e uma grande opção na redução da aterosclerose difusa e impedirá que a paciente evolua para quadros de maior gravidade (Acidente Vascular Cerebral, Infarto do Miocárdio e Amputações).

Prescrição:

1. Perindopril Arginina + Indapamida + Besilato de Anlodipino
2. Dicloridrato de trimetazidina (liberação controlada)
3. Benzoato de Alogliptina
4. Evolocumabe
5. Bisoprolol

1. PERINDOPRIL ARGININA + INDAPAMIDA + BESILATO DE ANLODIPINO 1.1 Indicação em bula:

É indicado em pacientes hipertensos não controlados adequadamente pelo tratamento anterior ou em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular (1). **1.2**

Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O medicamento perindopril arginina + indapamida + besilato de anlodipino não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS (2). Sem avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) até a presente



data desse parecer.

1.3 Evidência Científica

A eficácia e segurança da associação em pílula única (*Single-Pill Combination - SPC*) de Perindopril, Indapamida e Anlodipino foram corroboradas por um ensaio clínico de Fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego. O estudo demonstrou a não inferioridade da apresentação combinada (SPC) frente à administração isolada dos fármacos, com redução significativa da pressão arterial sistólica. Destaca-se, na análise de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), o controle pressórico sustentado nas 24 horas e a manutenção da eficácia anti-hipertensiva por até 48 horas, sugerindo proteção cardiovascular contínua mesmo em eventuais omissões de dose, fator crítico para a adesão terapêutica em pacientes com polifarmácia e alto risco cardiovascular (3).

2. TRIMETAZIDINA

2.1 Indicação em bula: 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. Apresentações: Cápsulas duras de liberação prolongada em embalagens com 18 ou 30 cápsulas, contendo dicloridrato de trimetazidina 80 mg (4).

2.2 Padronização no SUS

O medicamento trimetazidina não pertence ao elenco da RENAME. Sem avaliação pela CONITEC até a presente data desse parecer.

2.3 Evidência Científica

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 (5).

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 (6).

3. ALOGLIPTINA

3.1 Indicação em bula: benzoato de alogliptina é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. benzoato de alogliptina não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética, pois não será eficaz nestas situações (7).

3.2 Padronização no SUS

O medicamento alogliptina não pertence ao elenco da RENAME. Sem avaliação pela CONITEC até a presente data desse parecer.

3.3 Evidência Científica

A prescrição de alogliptina para a paciente, portadora de Diabetes Tipo 2 e doença arterial coronariana estabelecida, encontra respaldo em evidências de segurança cardiovascular. O ensaio clínico EXAMINE, conforme referenciado por Ferreira et al. (2020), estabeleceu que o uso de Alogliptina em pacientes com síndrome coronariana recente resultou em redução significativa da hemoglobina glicada sem aumentar as taxas de eventos cardiovasculares maiores (MACE) na população geral. Embora análises estratificadas sugiram cautela e ajuste de dose em pacientes com função renal comprometida (eGFR < 60 mL/min), o fármaco apresenta um perfil de segurança consolidado para o controle glicêmico em pacientes de alto risco cardiovascular, não agravando o quadro de aterosclerose preexistente (8).

4. EVOLOCUMABE

4.1 Indicação em bula (9)

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista

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 - 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 - 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**

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.

4.2 Padronização no SUS

O medicamento evolocumabe não pertence ao elenco da RENAME, que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

A 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. Considerou-se 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.

4.3 Evidência Científica

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 (10).

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 (11).

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 (12).

Revisão sistemática da Cochrane (13) 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” (14). 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.

5. BISOPROLOL

5.1 Indicação em bula

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 (15).

5.2 Padronização no SUS

O medicamento bisoprolol não pertence ao elenco da RENAME. Sem avaliação pela CONITEC até a presente data desse parecer.

5.3 Evidência Científica

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 anti hipertensivos. 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 (16).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão de 2023 passaram a reconhecer os betabloqueadores como uma das classes principais de medicamentos anti hipertensivos, 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 (17). O bisoprolol é um betabloqueador cardioseletivo 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* (18) 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.

3. CONCLUSÃO

A análise pormenorizada do quadro clínico da paciente revela um cenário de extrema gravidade e complexidade, caracterizado por Diabetes Mellitus Tipo 2 com complicações renais (E11.2), Hipertensão Arterial Sistêmica (I10), Dislipidemia grave (E78.0) e, criticamente, Doença Cardiovascular Aterosclerótica Avançada (I25.0, I65.2, I25.1), com risco iminente de desfechos irreversíveis como infarto agudo do miocárdio, AVC e amputações. A prescrição médica atual reflete uma abordagem de prevenção secundária intensiva, justificada tecnicamente ponto a ponto diante da falha ou insuficiência das terapias convencionais padronizadas no SUS:

1. Evolocumabe: Imprescindível diante da falha terapêutica documentada com estatinas de alta potência. A literatura científica de alto nível (Revisão Cochrane, Farhan et al.) confirma que, neste estágio de aterosclerose progressiva, apenas a inibição da PCSK9 é capaz de reduzir o LDL-c aos níveis de segurança necessários para interromper a formação de placas e prevenir novos eventos isquêmicos.
2. Associação Perindopril + Indapamida + Anlodipino (Triplixam): A escolha pela Combinação em Pílula Única (*Single-Pill Combination*) é clinicamente superior ao uso dos fármacos isolados neste caso. Conforme evidenciado por Wang et al. (2024), essa estratégia garante cobertura anti-hipertensiva sustentada (até 48h) e, fundamentalmente, mitiga o risco de má adesão inerente a uma paciente que necessita de polifarmácia complexa.
3. Alogliptina (Nesina): Necessária para o controle glicêmico seguro. Diferente de



outras classes hipoglicemiantes que podem oferecer riscos cardiovasculares, a alogliptina possui perfil de segurança neutro comprovado em pacientes com síndrome coronariana aguda (Estudo EXAMINE/Ferreira et al., 2020), sendo a escolha adequada para não agravar a instabilidade hemodinâmica da paciente.

4. Trimetazidina: Indicada especificamente para o suporte metabólico do miocárdio isquêmico (I25.1). Sua ação otimiza a utilização de oxigênio pelo coração sem alterar a frequência cardíaca ou pressão arterial (Fragasso et al.), oferecendo proteção celular adicional contra a isquemia que as terapias hemodinâmicas isoladas não provêm.
5. Bisoprolol: Essencial para a cardioproteção e controle da frequência cardíaca em paciente coronariopata. Sua alta cardiosseletividade e perfil metabólico favorável (Estudos de consenso/Sabido et al.) o tornam superior em segurança para pacientes diabéticos e dislipidêmicos quando comparado a betabloqueadores não seletivos disponíveis na rede básica.

Considerando o esgotamento das alternativas terapêuticas convencionais para conter a progressão da aterosclerose e o elevado risco de mortalidade, a prescrição dos 5 medicamentos pleiteados possui pertinência técnica, respaldo científico de eficácia e adequação clínica para o caso concreto.

REFERÊNCIAS

- [1] LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. **Triplixam® (perindopril arginina + indapamida + besilato de anlodipino): bula de medicamento**: Bula aprovada pela Anvisa conforme RDC 60/12. Rio de Janeiro: Laboratórios Servier do Brasil Ltda., 1 dez. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [2] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>>. Acesso em: 14 maio. 2025.
- [3] WANG, J.-G. et al. Efficacy and safety of a single-pill versus free combination of perindopril/indapamide/amlodipine: a multicenter, randomized, double-blind study in Chinese patients with hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 42, n. 8, p. 1373–1381, ago. 2024.
- [4] LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA. **Vastarel® LP 80 mg (dicloridrato de trimetazidina): bula de medicamento**: Bula profissional de saúde aprovada pela Anvisa conforme RDC 60/12. Rio de Janeiro: Laboratórios Servier do Brasil Ltda., 3 abr. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [5] MCCARTHY, C. P.; MULLINS, K. V.; KERINS, D. M. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 2, n. 4, p. 266–272, out. 2016.



- [6] FRAGASSO, G. et al. 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**, v. 48, n. 5, p. 992–998, set. 2006.
- [7] ALTHAIA S.A. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Benzoato de Alogliptina: bula de medicamento**: Bula aprovada pela Anvisa conforme RDC 60/12. São Paulo: Althia S.A. Indústria Farmacêutica, 9 dez. 2025. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [8] FERREIRA, J. P. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes: a renal function stratified analysis of the EXAMINE trial. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 165, dez. 2020.
- [9] AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA. Repatha (evolocumabe): solução injetável 140 mg/mL. 2025.
- [10] FARHAN, M. 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**, v. 87, n. 2, p. 891–899, fev. 2025.
- [11] HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Nota Técnica 262223**. Brasília: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NatJus Nacional, 19 set. 2024.
- [12] RYAN, A. et al. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 9 jan. 2018.
- [13] SCHMIDT, A. F. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 12, 20 out. 2020.
- [14] CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite**. , 30 jul. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/dislipidemia/view>>. Acesso em: 1 jun. 2025
- [15] ANVISA. **Bula hemifumarato de bisoprolol**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=102350892>>. Acesso em: 1 jun. 2025.
- [16] SABIDÓ, M.; HOHENBERGER, T.; GRASSI, G. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. **Pharmacological Research**, v. 130, p. 191–197, abr. 2018.
- [17] MANCIA, G. et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. **Hypertension**, v. 81, n. 5, p. 1021–1030, maio 2024.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
COORDENAÇÃO
DE SAÚDE

[18]CHOPRA, H. K. et al. National Consensus Statement on Role of Bisoprolol across Cardiovascular Continuum: Special Focus on Women. **Journal of The Association of Physicians of India**, v. 73, n. 5, p. e16–e33, maio 2025.

Rio de Janeiro, 09/12/2025.

Alessandra de Souza
CRF-RJ 11335
Mat. 999812351
alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

