



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 294

### Solicitante:

Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele  
Batista da 15ª Vara da Fazenda Pública da  
Comarca de Fortaleza

### Número do processo:

0139107-53.2019.8.06.0001

**Data:** 05/09/2019

Medicamento	X
Material	x
Procedimento	
Cobertura	

## NOTA TÉCNICA NÚMERO 294

### SUMÁRIO

Tópico	Página
1. Tema -----	02
2. Considerações sobre os medicamentos-----	03-19
3.Respostas aos questionamentos do Magistrado-----	20 -25
4. Referências -----	26 -29



## 1) Tema

Trata-se da paciente B.M. da Silva, 30 anos, casada, residente em Fortaleza-CE e segundo relatório médico do Serviço de Endocrinologia do Hospital Walter Cantídeo-UFC em Fortaleza-CE é portadora de Lipodistrofia Generalizada Congênita (CID 10 E88.1), Diabetes mellitus Insulino dependente (CID 10 E10.7), Retinopatia diabética proliferativa (CID 10 H36.0), Doença renal do diabetes em terapia dialítica (CID 10 N18.9), Neuropatia diabética (CID 10 G63.2), Dislipidemia (CID 10:E78.0), Hipertireoidismo (CID 10:E05.5) e Doença Arterial Coronariana (CID 10 I25.9).

Solicitado a prescrição de bomba de insulina e insumos além dos medicamentos abaixo:

Clopidogrel 75mg

Dinitrato de isossorbida 10mg

Hidralazina 50mg

Ivabradina 5mg

Carvedilol 25mg

Rosuvastatina 20mg

Metimazol 10mg

Gabapentina 300mg

Fluoxetina 20mg

AAS

Ácido fólico

Sulfato ferroso

## 2) Considerações sobre os medicamentos



Anlodipino

O bissulfato de **clopidogrel** é indicado para a prevenção dos eventos aterotrombóticos (infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular) em pacientes adultos que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.

A experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

**Dinitrato de isossorbida** (Isordil®) 10mg tem indicação na Angina Pectoris e Insuficiência Cardíaca.

Na profilaxia da dor isquêmica cardíaca associada à insuficiência coronariana: Isordil® pode reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de angina. A tolerância ao exercício pode ser restabelecida e a necessidade de nitroglicerina pode ser reduzida. Os comprimidos orais não são indicados para o tratamento da crise. Isordil® sublingual comprimidos: No tratamento de angina pectoris e na profilaxia em situações que podem desencadear uma crise de angina como, por exemplo, estresse físico ou emocional.

Insuficiência Cardíaca Congestiva: Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. Insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica (incluindo aquela associada ao infarto do miocárdio). De acordo com a conduta atual Isordil® deve ser considerado somente como auxiliar aos métodos convencionais de tratamento (glicosídeos cardíacos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos); porém, em casos refratários, pode ser usado isoladamente ou simultaneamente com outros vasodilatadores. Isordil® é particularmente eficaz em pacientes com pressão diastólica final do



ventrículo esquerdo aumentada (PDFVE) e débito cardíaco normal ou aproximadamente normal, nos quais a congestão pulmonar ou edema é o problema principal. Isordil® é especialmente recomendado quando a doença arterial coronariana é causa da insuficiência cardíaca congestiva, sendo neste caso, seu efeito antianginoso de grande importância.

**Hidralazina** tem indicação de uso na Hipertensão arterial e na Insuficiência Cardíaca Congestiva Crônica:

Como adjunto para outros agentes anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão moderada a grave. Devido ao mecanismo de ação complementar da combinação de hidralazina com betabloqueadores e diuréticos, pode possibilitar uma eficácia anti-hipertensiva com doses baixas e controla os efeitos relacionados à hidralazina, como taquicardia reflexa e edema.

Como farmacoterapia suplementar para o uso em combinação com nitratos de ação prolongada na insuficiência cardíaca congestiva crônica moderada a grave em pacientes nos quais as doses ideais da terapia convencional provaram ser insuficientes.

Apresenta **CONTRAINDICAÇÕES**:

- Hipersensibilidade conhecida à hidralazina, dihidralazina ou a qualquer componente da formulação.
- Lúpus eritematoso sistêmico idiopático e doenças correlatas.
- Taquicardia grave e insuficiência cardíaca com alto débito cardíaco (por exemplo, em tireotoxicose).
- Insuficiência do miocárdio devido à obstrução mecânica (por exemplo, em estenose aórtica ou mitral e na pericardite constrictiva).
- Insuficiência cardíaca isolada do ventrículo direito devido à hipertensão pulmonar (cor pulmonale).



- Aneurisma dissecante da aorta.

A **ivabradina** é um agente redutor da frequência cardíaca, agindo através da inibição seletiva e específica da corrente marca-passo *I<sub>f</sub>* que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-atrial, atrioventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade miocárdica ou sobre a repolarização ventricular. A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução dose-dependente específica na frequência cardíaca.

Ivabradina (PROCORALAN®) é indicado:

a) Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável.

Ivabradina é indicada no tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável na doença arterial coronariana de adultos com ritmo sinusal normal e frequência cardíaca  $\geq 70$ bpm.

Ivabradina é indicada:

- em adultos intolerantes ou que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores.
- ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores.

b) Tratamento da insuficiência cardíaca crônica

A ivabradina é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA classe II à IV (Classificação Funcional da Associação de Cardiologia de Nova York) nos pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca  $\geq 70$ bpm, em combinação com terapia padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados, reduzindo sintomas, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência cardíaca e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca.



A Ivabradina (PROCORALAN®) é contraindicada nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à ivabradina ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto antes do tratamento;
- Choque cardiogênico;
- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão grave (<90/50 mmHg);
- Insuficiência hepática grave;
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio sino-atrial;
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável;
- Pacientes dependentes de marca-passo (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo marcapasso);
- Angina instável;
- Bloqueio átrio-ventricular de 3º grau;
- Associação com potentes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona;
- Associação com verapamil ou diltiazem que são inibidores moderados do CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca;
- Gravidez, lactação e mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos adequados.

O **carvedilol** é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades beta-bloqueadoras não seletivas, alfabloqueadora e antioxidante. O carvedilol reduz a re-



sistêmica vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa1 e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio beta; retenção hídrica é, portanto, uma ocorrência rara. O carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

O carvedilol é indicado:

1. Hipertensão arterial: carvedilol é indicado para tratamento de hipertensão arterial, isoladamente ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.
2. Angina do peito: carvedilol demonstrou eficácia clínica no controle das crises de angina do peito. Dados preliminares de estudos indicaram eficácia e segurança do uso de carvedilol em pacientes com angina instável e isquemia silenciosa do miocárdio.
3. Insuficiência cardíaca congestiva: carvedilol é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável e sintomática leve, moderada e grave, de etiologia isquêmica e não isquêmica. Em adição à terapia padrão (incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos, com ou sem digitálicos opcionais), carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença. Pode ser usado como adjunto à terapia padrão, em pacientes incapazes de tolerar inibidores da ECA e também em pacientes que não estejam recebendo tratamento com digitálicos, hidralazina ou nitratos. De acordo com os resultados de um estudo (Copernicus), carvedilol é eficaz e bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave. O carvedilol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um dos componentes do produto; insuficiência cardíaca descompensada/instável, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como com qualquer outro betabloqueador, carve-



dilol não deve ser usado em pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico; bloqueio atrioventricular (AV) de segundo ou terceiro grau (a menos que o paciente tenha um marca-passo permanente); bradicardia grave (< 50 bpm); síndrome do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico; hipotensão grave (pressão arterial sistólica < 85 mmHg)

A **rosuvastatina** cálcica deve ser usada como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada.

Em pacientes adultos com hipercolesterolemia a rosuvastatina cálcica é indicada para:

1. Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). A rosuvastatina cálcica também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.
2. Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
3. Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos para redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
4. Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose

A rosuvastatina cálcica é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula. A rosuvastatina cálcica é contraindicada para pacientes com doença hepática ativa. A rosuvastatina cálcica é contraindicada durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados.





Como outros inibidores da HMG-CoA redutase, a rosuvastatina cálcica deve ser usada com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes e por 12 semanas após o início da terapia e no caso de qualquer elevação da dose, e depois periodicamente (por exemplo, semestralmente).

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foram relatados efeitos músculo-esqueléticos, como mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise em pacientes tratados com rosuvastatina. Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, a frequência de rabdomiólise no uso pós-comercialização é maior com as doses mais altas administradas. Pacientes que desenvolverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de miopatia devem ter os seus níveis de creatinoquinase (CPK) medidos. O tratamento com rosuvastatina cálcica deve ser interrompido se os níveis de CPK estiverem notadamente elevados (>10 vezes o limite superior de normalidade) ou se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia.

**Metimazol** é um inibidor da síntese do hormônio tireoidiano de uso clínico oral no hipertireoidismo.

Estudos demonstram que aproximadamente 7,1% dos pacientes em uso desta medicação podem apresentar algum efeito adverso. A reação mais comum (10% dos casos) é uma erupção cutânea leve a moderada, ocasionalmente purpúrica e papular. Normalmente não é necessária a interrupção do tratamento, mas, em casos severos, deve ser considerada a troca por outra tionamida. Outras complicações menos frequentes são náuseas, vômitos, artralgias, mialgia, neurite, colestase, trombocitopenia, perda de cabelo, perda do paladar, cefaleia, sialoadenopatia e linfadenopatia, edema, síndrome semelhante ao lúpus e psicose tóxica. A ocorrência de aplasia de medula é rara (0,1% dos pacientes),



mas deve ser suspeitada se o paciente em uso desta medicação apresentar febre e dor de garganta. Nesses casos, é mandatória a realização de hemograma. Embora o mecanismo de ação não seja totalmente conhecido, acredita-se que a **gabapentina** atua modulando o trânsito das mensagens entre as células do sistema nervoso, reduzindo a atividade excitatória responsável pela dor neuropática e pelas crises convulsivas.

A gabapentina é indicada para: tratamento da dor neuropática em adultos; como monoterapia e terapia adjunta das crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 12 anos de idade.

Segundo Wiffen PJ e cols em revisão da Cochrane o uso de gabapentina em doses de 1800 mg a 3600 mg por dia (1200 mg a 3600 mg de gabapentina enacarbil) pode proporcionar bons níveis de alívio da dor para algumas pessoas com neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética periférica. Existe pouquíssima evidência para outros tipos de dor neuropática. O desfecho de redução de pelo menos 50% na intensidade da dor é visto como um desfecho de tratamento útil pelos pacientes e esse nível de alívio da dor é associado com efeitos benéficos importantes na redução dos distúrbios do sono, da fadiga e da depressão, assim como melhora da qualidade de vida, funcionalidade e trabalho. No grupo que usou gabapentina, cerca de 3 ou 4 de cada 10 participantes atingiram este grau de alívio da dor, comparado com 1 ou 2 em cada 10 no grupo placebo. Mais da metade das pessoas tratadas com gabapentina não terá um alívio de dor válido, mas poderá ter eventos adversos.

Esse medicamento pode causar sensação de mal estar, fadiga/astenia, febre, dor de cabeça, lombar e abdominal, edema facial, infecção viral, dor, sintomas de gripe, lesão acidental, edema generalizado.

O **cloridrato de fluoxetina** é destinado ao tratamento da depressão associada ou não com ansiedade, bulimia nervosa (transtorno alimentar), do transtorno



obsessivo-compulsivo (TOC) (ansiedade caracterizada por pensamentos obsessivos) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia (mudança repentina e passageira de ânimo como sentimentos de tristeza, pena, angústia).

O cloridrato de fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação do neurotransmissor serotonina (substância sedativa e calmante que participa da comunicação das células do cérebro). Havendo desequilíbrio na quantidade de serotonina, a depressão pode ocorrer ou se acentuar. A fluoxetina tem como função aumentar a serotonina do cérebro, ajudando a controlar os sintomas da depressão, permitindo à pessoa maior bem-estar. A fluoxetina é bem absorvida após administração oral e atinge a concentração máxima dentro de 6 a 8 horas.

O cloridrato de fluoxetina é contraindicado para pacientes alérgicos à fluoxetina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. É contraindicado também para pacientes que estão utilizando outros inibidores da monoaminoxidase – IMAO (outra classe de antidepressivos), reversíveis ou não, como por exemplo, o sulfato de tranilcipromina, puro ou em associação e a moclobemida. Esta contraindicação permanece até no mínimo 14 dias após a suspensão do tratamento com qualquer IMAO para iniciar o tratamento com o cloridrato de fluoxetina. O uso em combinação de cloridrato de fluoxetina com tioridazida é contraindicado devido ao risco da ocorrência de efeitos adversos graves, podendo ser fatal. O cloridrato de fluoxetina é contraindicado para pacientes em uso de pimozida. Caso esteja usando algum destes medicamentos o médico deverá ser informado, pois o tratamento deverá ser suspenso antes de iniciar o tratamento com cloridrato de fluoxetina.

O **ácido acetilsalicílico (AAS)** pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroides, com propriedade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da enzima ciclooxige-



nase, envolvida na síntese das prostaglandinas. O ácido acetilsalicílico, em doses orais de 0,3 a 1,0g, é usado para o alívio da dor e de quadros febris, tais como resfriados e gripes, para controle da temperatura e alívio das dores musculares e das articulações. Também é usado nos distúrbios inflamatórios agudos e crônicos, tais como artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. O ácido acetilsalicílico também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Por esta razão, é usado em várias indicações relativas ao sistema vascular, geralmente em doses diárias de 75 a 300 mg. O Ácido Acetilsalicílico é indicado para adultos para as seguintes situações, com base nas suas propriedades inibidoras da agregação plaquetária:

- Para reduzir o risco de mortalidade em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio;
- Para reduzir o risco de morbidade e mortalidade em pacientes com antecedente de infarto do miocárdio;
- Para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral;
- Para reduzir o risco de ataques isquêmicos transitórios (AIT) e acidente vascular cerebral em pacientes com AIT;
- Para reduzir o risco de morbidade e morte em pacientes com angina pectoris estável e instável;
- Para prevenção do tromboembolismo após cirurgia vascular ou intervenções, por exemplo, angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), enxerto de by-pass de artéria coronária (CABG), endarterectomia carotídea, shunts arteriovenosos;
- Para a profilaxia de trombose venosa profunda e embolia pulmonar após imobilização prolongada, por exemplo, após cirurgia de grande porte;



- Para reduzir o risco de primeiro infarto do miocárdio em pessoas com fatores de risco cardiovasculares, por exemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, obesidade, tabagismo, idade avançada.

Apresenta as seguintes contraindicações: hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros salicilatos ou a qualquer outro componente do produto; história de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente anti-inflamatórios não-esteroides; úlceras gastrintestinais agudas; diátese hemorrágica; insuficiência renal grave; insuficiência hepática grave; insuficiência cardíaca grave; associado ao metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana; último trimestre de gravidez.

O **ácido fólico**, folacina, ácido pteroil-L-glutâmico ou Vitamina B9, é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B para a formação de proteínas estruturais e hemoglobina. É indicado como suplemento nutricional contra anemia e preventivo de malformações no sistema nervoso fetal. Este medicamento age como um suplemento de ácido fólico, que é uma vitamina do complexo B, usado como suplemento nutricional e contra anemia para suprir as necessidades em pacientes como gestantes ou pacientes com anemias causadas pela carência dessas substâncias. É importante no desenvolvimento do sistema nervoso fetal. Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentarem histórico de hipersensibilidade conhecida ao ácido fólico, à lactose ou a qualquer outro componente da fórmula do produto. Contraindicado para pacientes com anemia perniciosa, pois o ácido fólico pode mascarar os sintomas da anemia perniciosa (carência da vitamina B12).

O **sulfato ferroso** é destinado ao tratamento e prevenção da anemia ferropriva, na prevenção da deficiência de ferro, anemia pós-operatória, anemia secundária e verminose, anemia da gravidez e período de lactação, convalescenças, anemia proveniente de alimentação inadequada e menstruação em excesso. O fer-



ro, componente principal do sulfato ferroso, é um dos mais importantes elementos no metabolismo das células vivas. É através deste metal que o sangue transporta o oxigênio. O ferro é um elemento essencial utilizado no tratamento de anemias devidas à falta deste elemento no organismo. Estas anemias podem ser decorrentes de sangramentos agudos ou crônicos ou em razão da má absorção deste elemento ou ainda por deficiência da alimentação. Não se deve utilizar sulfato ferroso caso esteja recebendo transfusões de sangue repetidas ou com anemias não causadas por deficiências de ferro, a menos que a deficiência de ferro também esteja presente. O sulfato ferroso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) ao sulfato ferroso.

O **anlodipino** é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.
- o mecanismo de ação do anlodipino também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, tanto em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arte-



rial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e diminui a vasoconstrição coronariana.

O anlodipino está indicado para:

#### Hipertensão

Besilato de anlodipino é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes beta-bloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

#### Angina Estável Crônica

Besilato de anlodipino é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. Besilato de anlodipino pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de beta-bloqueadores.

Existem notas técnicas prévias sobre o uso das “bombas de insulina” pelo NAT-JUS/CE. (VIDE REFERÊNCIAS)

As BISI (bombas de infusão subcutânea de insulina) são dispositivos mecânicos com comando eletrônico que injetam insulina de forma



contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal, nádegas e/ou coxas.

Com esses aparelhos que simulam a fisiologia normal, em vez de receberem múltiplas doses de injeções subcutâneas de insulina de curta a longa duração, os pacientes passam a receber uma infusão subcutânea contínua de análogos ultrarrápidos em forma de microdoses basais ao longo do dia, de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico, e por meio de pulsos (*bolus*) antes das refeições ou para correções de hiperglicemia.

O Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) utiliza a bomba de infusão de insulina (BISI) que infunde continuamente insulina ultrarrápida, através de uma pré-programação individualizada simulando a dose diária de insulina basal e, quando acionada pelo usuário, também injetará insulina em bolus nos momentos de alimentação ou eventuais correções de hiperglicemia. Para o funcionamento do sistema, as bombas possuem reservatório de insulina, conjunto de infusão (cateter e cânula) e bateria. No Brasil são comercializadas as bombas de insulina Medtronic® e Accu-Chek®.

O uso de BISI **não** substitui o cuidado do paciente no controle da alimentação e monitorização da glicemia, além de requerer outros dispositivos para manutenção do tratamento e cuidado do paciente como o uso de cateteres. As BISI não estão incorporadas no SUS.

Existem contraindicações à bomba de insulina:

A terapia com bomba de insulina não é aconselhável para pessoas que não desejem ou não possam efetuar um mínimo de quatro testes de glicemia por dia; não é aconselhável para pessoas que não desejem ou não possam manter um contacto regular com o seu profissional de saúde e não é aconselhável para pessoas cuja visão ou audição não lhes permita reconhecer os sinais ou alarmes da bomba de insulina.





Estudos comparando o uso de BISI e o esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina até o momento não conseguiram identificar evidência de superioridade da BISI, considerando as diversas limitações dos estudos avaliados.

**Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al** em revisão sistemática e meta-análise sobre eficácia comparativa e segurança dos métodos de liberação de insulina e monitoramento glicêmico para diabetes melito concluíram que a infusão contínua de insulina subcutânea e as injeções diárias múltiplas têm efeitos semelhantes no controle glicêmico e hipoglicemia, exceto que o SICI tem um efeito favorável no controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 1. Este estudo de metanálise entre pacientes com DM 1 de idades variadas, dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos, mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c.

**Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC e Montori VM** em revisão sistemática mostrou melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso da BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em adultos com DM 1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por um estudo em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos.

Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na metanálise da Cochrane (*Yeh HC et al*) são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a metanálise **não** demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves.



**Fatourechí MM e cols** em metanálise que também avaliou pacientes adultos com DM 1, em tratamento com BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina mostrou melhor controle glicêmico (-0,2% IC 95% -0,3 – 0,1) a favor do uso da BISI e não observou benefício em termos de redução de hipoglicemias.

Em relação à qualidade de vida, uma metanálise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, com alguns estudos relatando melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, estes dados devem ser vistos com cautela, uma vez que apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises tenham usado diferentes instrumentos e nenhum dos estudos tenha reportado diferença clinicamente significativa.

**Pankowska E, e cols** em revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em crianças mostrou melhora da satisfação/qualidade de vida dos pais ou cuidadores na maioria dos estudos que avaliaram este desfecho, embora também o tenham feito com diferentes instrumentos.

Embora a maioria dos estudos de múltiplas injeções diárias versus infusão de insulina subcutânea contínua (SICI) tenha sido pequena e de curta duração, uma revisão sistemática e metanálise concluíram que existem diferenças mínimas entre as duas formas de terapia intensiva de insulina na A1C (média combinada entre diferença de grupos que favorecem a terapia com bomba de insulina - 0,30% [IC 95% -0,58 a -0,02]) e taxas de hipoglicemia grave em crianças e adultos.

### 3) Respostas às questões solicitadas pelo Magistrado:



**A - Há evidências científicas de eficácia dos equipamentos/insumos/fármacos apontados para o caso em exame?**

Os medicamentos Clopidogrel 75mg, Dinitrato de isossorbida 10mg, Hidralazina 50mg, Ivabradina 5mg, Carvedilol 25mg, Rosuvastatina 20mg, Metimazol 10mg, Gabapentina 300mg, Fluoxetina 20mg, AAS, Ácido fólico, Sulfato ferroso, Anlodipino têm evidência científica comprovada para o caso em questão.

**B - Há possibilidade de sua substituição por outro equipamento/insumos/fármacos que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

Sim

Os fármacos abaixo são disponibilizado pelo SUS para o controle do DM:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml

As BISI (bombas de infusão de insulina) **não** estão incorporadas no SUS.

A **rosuvastatina** é um fármaco do grupo das estatinas que pode ser substituído por atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina que constam no RENAME e são disponíveis pelo SUS.

A **Ivabradina** poderá ser substituída pelos Beta bloqueadores Succinato de metoprolol ou Carvedilol.

O propiltouracil pode ser usado em substituição ao **metimazol** como medicamento antitireoidiano.

**C - Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?**



Os medicamentos clopidogrel (comp 75mg), dinitrato de isossorbida 5mg(comp sublingual), carvedilol (comp 3,125mg; 6,25mg; 12,5mg; 25mg); hidralazina(comp 25mg e 50mg);gabapentina(cápsula 300mg e 400mg);cloridrato de fluoxetina(comp 20mg);ácido fólico(comp 5mg);sulfato ferroso(comp 40mg,xarope 5mg/ml,solução oral 25mg/ml) e anlodipino(comp 5mg e 10mg) constam na RENAME 2018 e são disponibilizados pelo SUS.

Os medicamentos Ivabradina, Rosuvastatina e Metimazol **não** constam na RENAME 2018 e **não** são disponibilizados pelo SUS.

Segundo Relatório 212 da CONITEC – Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores (SCTIE/MS nº 19, de 24/5/2016) foram avaliados 15 estudos, dentre os quais um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo no qual se incluíram 6.500 indivíduos com insuficiência cardíaca crônica em estágio funcional NYHA II a IV e frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm. O tratamento com ivabradina em dose média de 6 mg duas vezes ao dia em associação a betabloqueadores por 23 meses diminuiu o risco de internação por piora no quadro de insuficiência cardíaca em 26%, ao que se associa um NNT de 20 (IC 95% 15 a 31). O medicamento não demonstrou efeito no desfecho primário mortalidade por causas cardiovasculares como também não se observou diminuição de risco de mortalidade por todas as causas. Observou-se uma diminuição no risco de mortalidade por insuficiência cardíaca, desfecho secundário, embora associada à imprecisão importante, em função das baixas taxas de eventos e do amplo intervalo de confiança



(NNT 83, IC 95% 52 a 333). Por meio de outros estudos sugere-se que o medicamento tenha efeitos na reversão do remodelamento cardíaco associada à progressividade da doença, diminuição de biomarcadores relacionados à insuficiência cardíaca e na diminuição da pós-carga cardíaca, melhorando o funcionamento ventricular acoplamento ventrículo arterial, sem, entretanto, interferir na função renal. Identificaram-se efeitos na diminuição da frequência cardíaca e da variação da frequência cardíaca. O uso do medicamento está associado a um NNH de 58 (no período de dois anos) em relação ao desfecho fibrilação atrial em indivíduos com frequência cardíaca maior que 70 bpm.

**D - Os equipamento/insumos/fármacos prescritos têm registro na ANVISA e são disponibilizado pelo SUS?**

Os medicamentos clopidogrel (comp 75mg), dinitrato de isossorbida 5mg(comp sublingual), carvedilol (comp 3,125mg; 6,25mg; 12,5mg; 25mg); hidralazina(comp 25mg e 50mg);gabapentina(cápsula 300mg e 400mg);cloridrato de fluoxetina(comp 20mg);ácido fólico(comp 5mg);sulfato ferroso(comp 40mg,xarope 5mg/ml,solução oral 25mg/ml) e anlodipino(comp 5mg e 10mg) têm registro na ANVISA, constam na RENAME 2018 e são disponibilizados pelo SUS.

Os medicamentos Ivabradina, Rosuvastatina e Metimazol têm registro na ANVISA, **não** constam na RENAME 2018 e **não** são disponibilizados pelo SUS.

A Bomba de Insulina Paradigm® Veo Medtronic possui registro ANVISA nº 1033919, as Bomba de Insulinas não são disponibilizadas pelo SUS.



**E - Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?**

A rosuvastatina é um fármaco do grupo das estatinas que pode ser substituído por atorvastatina, pravastatina e sinvastatina. Os três medicamentos (atorvastatina, pravastatina e sinvastatina) constam no RENAME e são disponíveis pelo SUS.

Segundo recomendações do Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia:

O hipertireoidismo pode ser controlado por meio da inibição da síntese hormonal, utilizando-se drogas antitireoidianas (propiltiuracil (PTU), metimazol (MMI)), destruição de tecido tireoidiano com iodo radioativo ou tireoidectomia total. O SUS disponibiliza o propiltiuracil como droga antitireoidiana (propiltiouracila comp 100mg consta na RENAME 2018).

O tratamento com drogas antitireoidianas é eficaz no controle do hipertireoidismo de Graves e pode ser utilizado como tratamento inicial na tentativa de remissão da disfunção imune. A taxa de remissão da doença após 12 a 24 meses de tratamento varia de 30 a 50%.

Devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos do PTU, a utilização dessa droga como primeira opção terapêutica deve ser restrita aos casos de hipertireoidismo grave, crise tireotóxica e no primeiro trimestre da gestação. O uso do MMI tem sido associado à aplasia cútis congênita, sendo contraindicado no primeiro trimestre gestacional.

Efeitos colaterais de graus variados são descritos em 1 a 5% dos pacientes em uso de tionamidas. Quando ocorre um efeito colateral



grave a droga antitireoidiana deve ser suspensa imediatamente e não deve ser reintroduzida.

Não há relato de hepatotoxicidade no caso em questão que impeça o uso do propiltouracil, podendo o mesmo ser usado em substituição ao metimazol.

Segundo *Mitchell A. Psozka* em revisão publicada no *Circulation* a terapia clínica melhorou acentuadamente a morbidade e a mortalidade em pacientes com Insuficiência Cardíaca. A hospitalização pode ser ainda mais reduzida com a adição de ivabradina em pacientes selecionados sintomáticos já tratados com terapia maximizada dirigida por diretrizes com FC persistentemente elevada e fração de ejeção reduzida. Os benefícios do tratamento com ivabradina sugerem a importância da redução da FC na via causal da IC, mas **a superioridade dos  $\beta$ -bloqueadores** sugere que seus efeitos pleiotrópicos contribuem para melhores resultados dos pacientes e devem lembrar os prescritores de usá-los vigorosamente.

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da IC (insuficiência cardíaca):

Inibidores da ECA: Maleato de Enalapril e Captopril

ARA II: Losartana Potássica

Betabloqueadores: Succinato de metoprolol e Carvedilol

Antagonista da aldosterona: Espironolactona

Hidralazina+isossorbida: Hidralazina, Dinitrato de isossorbida, Mononitrato de isossorbida.

Digitálico: Digoxina.

A Ivabradina poderá ser substituída pelo Succinato de metoprolol e Carvedilol



Os fármacos abaixo são disponibilizado pelo SUS para o controle do DM:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml

**F – Existem outros equipamentos /insumos/fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenha registro na ANVISA?**

Sim

**G- Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

Sim

**H - Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que os fármacos prescritos e requeridos judicialmente são imprescindíveis ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?**

Os medicamentos Clopidogrel 75mg, Dinitrato de isossorbida 10mg, Hidralazina 50mg, Ivabradina 5mg, Carvedilol 25mg, Rosuvastatina 20mg, Metimazol 10mg, Gabapentina 300mg, Fluoxetina 20mg, AAS, Ácido fólico, Sulfato ferroso, Anlodipino têm indicação clínica para o caso em questão.

Os medicamentos Ivabradina, Rosuvastatina e Metimazol podem ser substituídos por outros (vide item E) disponíveis no serviço público.





O Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI) através de Bomba de Insulina e insumos solicitado não é imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente.

#### 4) Referências

Clopidogrel.

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18098382016&pIdAnexo=3518094](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18098382016&pIdAnexo=3518094).Bula.ANVISA

Isordil.

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24893762016&pIdAnexo=4021374](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24893762016&pIdAnexo=4021374) Bula.ANVISA.

Apresolina

(Hidralazina)

<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2190.pdf>.

[Bula.ANVISA](#)

Besilato de anlodipino. Bula para profissionais da saúde.ANVISA:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28990932016&pIdAnexo=4310050](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28990932016&pIdAnexo=4310050)

[pNuTransacao=28990932016&pIdAnexo=4310050](#)

Ivabradina (Procoralan®). Bula para o profissional da saúde.ANVISA:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880)

[pNuTransacao=2357092015&pIdAnexo=2516880](#)



Carvedilol. Bula para o profissional da saúde.ANVISA:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=10399192015&pIdAnexo=2969946](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10399192015&pIdAnexo=2969946)

Rosuvastatina. Bula para o profissional.ANVISA:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=12351462016&pIdAnexo=3091819](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12351462016&pIdAnexo=3091819)

Metimazol. Bula para o profissional de saúde.ANVISA:

<https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/m/metimazol.pdf>  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=5344132018&pIdAnexo=10605737](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5344132018&pIdAnexo=10605737)

Gabapentina. Bula para o profissional de saúde:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=19067712016&pIdAnexo=3588404](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19067712016&pIdAnexo=3588404)

Fluoxetina. Bula para o profissional de saúde:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=2702662017&pIdAnexo=5034505](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2702662017&pIdAnexo=5034505)

Ácido fólico. Bula para o profissional de saúde:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=5261462014&pIdAnexo=2106217](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5261462014&pIdAnexo=2106217)



Sulfato ferroso Bula para o profissional de saúde:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?  
pNuTransacao=9132982015&pIdAnexo=2896853](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9132982015&pIdAnexo=2896853)

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED - Secretaria Executiva. ANVISA. *Atualizada em 2019.*

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle T, Phillips T, Moore R. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4

Ana Luiza Maia e cols. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab.2013;57/3.

Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Relatório CONITEC.Março de 2016.



Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Relatório CONITEC.Outubro/2018.

Mitchell A. Psocka, John R. Teerlink, Ivabradine Role in the Chronic Heart Failure Armamentarium. *Circulation*. 2016; 133:2066-2075. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018094.

Nota Técnica 156. NAT-JUS/CE

Nota Técnica 251. NAT-JUS/CE