

Nota Técnica 91308

Data de conclusão: 22/08/2022 14:32:57

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 91308

CID: I25 - Doença isquêmica crônica do coração

Diagnóstico: Doença isquêmica crônica do coração, Hipertensão essencial (primária)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PERINDOPRIL ARGININA

Via de administração: VO

Posologia: 1 comprimido ao dia, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PERINDOPRIL ARGININA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: captopril e enalapril

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PERINDOPRIL ARGININA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 80,86

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PERINDOPRIL ARGININA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PERINDOPRIL ARGININA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O perindopril é um fármaco inibidor da enzima conversora da angiotensinas (IECA), e exerce seu efeito farmacológico inibindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, tendo como resultado final vasodilatação, diminuição da retenção de sódio e água, e diminuição da PA (2,6). Também promove aumento dos níveis de cininas, o que contribui para a diminuição da PA, no entanto o acúmulo dessas cininas pode promover o principal efeito adverso dessa classe farmacológica, que é a tosse (8). Outros efeitos adversos relacionados a classe de medicamentos IECAS são o aumento dos níveis de potássio, piora na função renal, tonturas, queda acentuada na pressão arterial, teratogenicidade (quando utilizado por gestantes) ou angioedema (9).

Os IECA são comprovadamente eficazes na redução de mortalidade em pacientes com IAM ou IC e no retardo da progressão da DRC, tendo indicação absoluta de uso nestes cenários clínicos (6). Em relação aos diferentes exemplares desta classe farmacológica, há diferenças do ponto de vista farmacológico (como absorção, tempo de meia vida, distribuição metabólica) (10)(8); entretanto, alguns estudos de comparação direta (head-to-head) falharam em demonstrar claro benefício clínico de algum dos exemplares sobre os outros, seja no controle pressórico, seja na redução de complicações da HAS (11–14).

No PCDT de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), do Ministério da Saúde, também não é realizada distinção entre os diferentes exemplares desta classe, sendo considerado o efeito de classe, isto é, os mesmos benefícios são observados para qualquer exemplar da referida classe farmacológica (7).

Em revisão sistemática com metanálise, publicada pelo grupo Cochrane, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da redução da pressão arterial dos IECA versus placebo no tratamento da hipertensão primária, foram incluídos 92 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia de 14 diferentes IECA em 12.954 participantes com uma pressão arterial basal de 157/101 mmHg. Seis dos estudos incluídos avaliaram o perindopril em doses variando de 2 a 16 mg/dia. A maior eficácia na redução de PA foi em doses de 4mg a 16mg/dia com redução de -7.09 (95% CI -9.56, -4.61) mm Hg para pressão sistólica e -5.02 (95% CI -6.22, -3.82) mm Hg para pressão diastólica. Não houve diferença entre perindopril e placebo quando analisada a dose de 2mg/dia. Taxas similares de redução de PA foram encontradas quando avaliado o uso do enalapril em doses de 5 a 20 mg/dia, e captopril na concentração de 37,5 mg. Ao final do estudo, os autores concluem não existir diferenças clinicamente significativas na redução da PA quando comparados os diferentes representantes da classe dos IECA (15).

Destacamos que o medicamento prescrito é uma combinação fixa de perindopril arginina e anlodipino; está disponível estudo que avaliou as diferenças farmacocinéticas de administração da combinação em um comprimido ou em comprimidos separados e não foram encontradas diferenças entre a administração das diferentes apresentações (16). O anlodipino é um fármaco pertencente à RENAME e a respectiva manifestação técnica a seu respeito encontra-se juntada ao processo.

A combinação de perindopril arginina e anlodipino 14mg/10mg é produzida e comercializada pelo laboratório S Servier do Brasil com o nome de Acertanlo®. De acordo com a prescrição médica e consulta à tabela CMED em junho de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não encontramos análises de custo efetividade para o tratamento de hipertensão com perindopril realizadas pela CONITEC, tendo em vista estarem disponíveis outros exemplares da mesma classe farmacológica no SUS (enalapril e captopril).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, realizou comparação de eficácia entre os diferentes exemplares dos IECAs, e também concluiu não haver eficácia superior de um exemplar sobre o outro no tratamento da HAS, IC ou IAM, apontando que, em doses equivalentes, os efeitos são semelhantes(14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos níveis de pressão arterial sem demonstrar superioridade frente aos demais representantes da classe disponíveis na rede pública.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: PERINDOPRIL ARGININA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os IECAs são uma importante classe farmacológica no tratamento da HA e da IC, com diversos exemplares disponíveis comercialmente e no SUS (captopril e enalapril). Não existem evidências científicas demonstrando maior eficácia ou diferente perfil toxicológico do perindopril frente aos outros exemplares desta mesma classe farmacológica bem como não foi demonstrado no processo qualquer impedimento para o uso dos outros exemplares da mesma classe que estão disponíveis na rede pública de saúde.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Malachias MVB. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: presentation. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):XV–XIX.
 2. Malachias M, Gomes M, Nobre F, Alessi A, Feitosa A, Coelho E. 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: chapter 2-diagnosis and classification. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):7–13.
 3. Fuchs FD, Fuchs, Pires. Essentials of hypertension. Springer; 2018.
 4. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart Br Card Soc. fevereiro de 2018;104(4):284–92.
 5. Nicolau JC, Filho GSF, Petriz JL, Furtado RH de M, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. Arq Bras Cardiol. 15 de julho de 2021;117(1):181–264.
 6. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes I European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citado 21 de junho de 2022]. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137>
 7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.
 8. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation. 4 de março de 1997;95(5):1115–8.
 9. Regulski M, Regulska K, Stanisz BJ, Murias M, Gieremek P, Wzgarda A, et al. Chemistry

and pharmacology of Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2015;21(13):1764–75.

10. Sica DA. Class effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Manag Care.* fevereiro de 2000;6(3 Suppl):S85-108; quiz S109-111.

11. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK. Quality of life and antihypertensive therapy in men. A comparison of captopril with enalapril. The Quality-of-Life Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1o de abril de 1993;328(13):907–13.

12. Shankar PK, Vidyasagar S, Adiga S, Naidu MUR, Usha Rani P, Rao D, et al. Efficacy and tolerability of trandolapril in mild to moderate hypertension--a double blind comparative clinical trial with enalapril in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol.* dezembro de 2006;50(4):421–6.

13. Ruzicka M, Coletta E, White R, Davies R, Haddad H, Leenen FHH. Effects of ACE inhibitors on cardiac angiotensin II and aldosterone in humans: "Relevance of lipophilicity and affinity for ACE". *Am J Hypertens.* novembro de 2010;23(11):1179–82.

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Angiotensin II Receptor Blockers: A Comparative Effectiveness Review. [Internet]. 2010. Disponível em: <https://www.cadth.ca/angiotensin-ii-receptor-blockers-comparative-effectiveness-review>

15. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de outubro de 2008;2008(4):CD003823.

16. Zheng X, Liu T, Chen X, Chen X, Jiang J, Hu P. Investigation of a potential pharmacokinetic interaction between perindopril arginine and amlodipine when administered as a single perindopril/amlodipine fixed-dose combination tablet in healthy Chinese male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* janeiro de 2016;54(1):43–51.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente em tela apresentou atestado médico informando ser portador dos CID: I10 (hipertensão arterial), I25 (doença isquêmica crônica do coração), J44 (DPOC), E78 (dislipidemia) e E79 (hiperuricemia). Médico assistente informa que paciente é ex-tabagista de elevada carga tabágica e ex-etilista, com histórico de dispnéia aos pequenos esforços. Informa nunca ter realizado cirurgia cardíaca ou colocação de stents. Nesses termos, pleiteia o fornecimento da associação de medicamentos perindopril arginina 10mg e anlodipino 10mg.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica caracterizada por elevação sustentada da pressão arterial (PA). Os níveis de PA sofrem influência de fatores socioambientais, mas 90% dos casos podem ser explicados por componente genético. Na maioria dos pacientes, a HAS será primária, quando não aparenta uma causa identificável, também denominada de essencial. Entretanto, de 10 a 15% dos casos a HAS é secundária a outras causas, como: doenças do parênquima ou circulação renal, tumores produtores de hormônios que elevam a pressão arterial, apnéia do sono, obesidade, uso de medicamentos ou drogas, entre outros. Sua prevalência no Brasil é aproximadamente 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) (1,2).

O tratamento da HAS tem por objetivo inicial melhorar o controle pressórico e, como objetivo final, diminuir as consequências a longo prazo da HAS: infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença renal crônica (DRC), acidente vascular cerebral (AVC) entre

outras complicações, sendo a mais severa o óbito (1,2). As classes farmacológicas sugeridas como tratamento inicial da HAS são os diuréticos tiazídicos e/ou os bloqueadores do canal de cálcio (BCC) e/ou os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), sendo o perindopril um dos representantes desta última(3).

A doença arterial coronariana (DAC), ou cardiopatia isquêmica, se caracteriza por obstrução nas artérias coronárias por placas de aterosclerose (4). Atualmente, é a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo. Suas principais manifestações clínicas são a angina (que tipicamente se manifesta com dor no peito aos esforços físicos) e o infarto agudo do miocárdio (IAM)(4,5).

O tratamento da cardiopatia isquêmica envolve manter hábitos de vida saudáveis, o uso de medicamentos antiplaquetários, medicamentos destinados ao controle do colesterol, hipertensão, diabetes e outros fatores de risco e, em alguns casos, especialmente quando há IAM, procedimentos de revascularização miocárdica através de angioplastia de artérias coronárias com implante de stent ou cirurgia de revascularização miocárdica com pontes de mamária e safena (5,6). Além disso, a angina pode ser tratada com os medicamentos antianginosos como betabloqueadores, nitratos e inibidores dos canais de cálcio (7).