



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Antônio de Souza Rosa

PROCESSO Nº.: 0433190083785

SECRETARIA: Juizado Especial 1º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: E. S. M.

IDADE: 62 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos: Entresto® Sacubitril/Valsartana

DOENÇA(S) INFORMADA(S): I 42.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Reestabelecer a saúde da requerente

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM 70.839

RESPOSTA TÉCNICA: 2019.0001222

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Informação sobre o medicamento e tratamento solicitado.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico de 26/02/2019, trata-se de ESM, 76 anos, apresentando **miocardiopatia dilatada estágio grave, com dilatação das câmara cardíacas, insuficiência cardíaca grave e comprometimento funcional. Uso de losartana sem sucesso. Necessita receber Entresto, para evitar progressão da doença e risco de morte**, já que é o único medicamento com comprovação de redução de mortalidade dessa condição.

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença frequente, secundária a deteriorização da função da musculatura cardíaca determinando dilatação e alteração na função contráctil do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos os ventrículos. Resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. Geralmente



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

há predomínio de disfunção sistólica, com hipertrofia miocárdica reacional, que frequentemente evolui para a insuficiência cardíaca (IC) esquerda com fração de ejeção < 40%. Também pode cursar com arritmias atrial e/ou ventricular e resultar em óbito em qualquer estágio da doença, sendo seu prognóstico ruim nos casos que desenvolvem IC, com taxa de mortalidade de 50% em 5 anos. É frequente em homens, com idade entre 20 e 50 anos, sendo 3 vezes mais predominante em negros. **É a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. Sua etiologia é variada** e comumente classificada como idiopática, familiar/genética, viral e/ou imune (aids e doença de Chagas), alcoólica/tóxica, doenças como amiloidose, sarcoidose ou associada com doença cardiovascular reconhecida, cujo grau de disfunção do miocárdio não é explicado pelas condições de anormal sobrecarga ou dano isquêmico.

Seu diagnóstico deve sempre ser ventilado, após afastadas outras doenças que acarretam dilatação cardíaca, como a doença arterial coronária, a hipertensão arterial sistêmica, as lesões orovalvares, as doenças congênitas e outras formas de acometimento do miocárdio, como a cardiopatia chagásica. **Clinicamente apresenta com uma ampla variação de quadro, com pacientes assintomáticos apresentando dilatação cardíaca sem disfunção ventricular em repouso e outros com sintomas mais avançados de IC grave.** A dispnéia é o sintoma mais freqüente, devido à hipertensão venocapilar pulmonar, podendo ser de grande ou pequeno esforços, ortopnéia, paroxística noturna e dispneia de repouso, acompanhada de tosse e hemoptóicos. A diminuição do débito cardíaco é responsável pela fadiga, extremidades frias, sudorese, tonteiras, terceira bulha e síncope. São freqüentes os distúrbios da condução e do ritmo, daí surgindo palpitações, tonteiras e síncope; assim como os quadros de tromboembolismo, devido à formação de trombos intracavitários. A dor torácica pode ser decorrente da embolização pulmonar ou coronária. Pode ocorrer insuficiência mitral e/ou tricúspide resultante da dilatação do anel atrioventricular, secundário à mudança

2/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

geométrica do ventrículo, que distorce o aparelho subvalvar e altera o fechamento valvar levando a regurgitação. Finalmente, nos casos mais avançados e graves, encontramos sintomas devido à congestão direita, como: dor no hipocôndrio direito, edema de membros inferiores, aumento de peso e ascite.

A suspeita clínica deve ser confirmada, de acordo com cada caso, com a avaliação da função cardíaca e realização de exames gerais: eletrocardiograma (ECG), raio X de toráx, revisão laboratorial sumária, holter, ecocardiograma, ressonância nuclear magnética, cateterismo cardíaco, cintilografia miocárdica, e avaliação funcional e da qualidade de vida. A avaliação funcional e da qualidade de vida são importantes não só para o diagnóstico, mas como preditor de prognóstico, avaliação da resposta terapêutica e direcionamento da prescrição de exercícios. Na presença de alterações clínicas, hemodinâmicas e de ECG como persistência da 3ª bulha cardíaca; hipotensão arterial; extra-sístoles ventriculares freqüentes e multifocais; fibrilação atrial e BCRE; fração de ejeção (FE) <25%; aumento acentuado dos volumes diastólico e sistólico do VE; hipocinesia difusa; aumento das pressões capilar pulmonar, arterial sistêmica, atrial direita, e resistência vascular sistêmica; e sinais de classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), o prognóstico da doença é pior.

O tratamento envolve complexo arranjo de medidas não farmacológicas e farmacológicas. O manejo de pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida, e a importante mortalidade. Em cerca de metade dos casos há uma redução da contração IC com FE reduzida se sabe que vários tratamentos são efetivos para melhorar a sobrevida e reduzir a hospitalização. Nos casos restantes há deteriorização do relaxamento IC com FE conservada, não está claro se os mesmos tratamentos farmacológicos também são efetivos para melhorar os resultados. **Dentre as medidas não farmacológicas têm destaque: vida saudável com dieta pobre em sal, gorduras e açúcar, rica em**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

fibras; mudanças no estilo de vida, vacinação como forma de prevenir infecções principalmente em idosos, reabilitação e treinamento físico; abordagem das causas e atenuação dos fatores de risco como stress, uso de antidepressivos, etilismo, tabagismo. O repouso deve ser instituído na fase de descompensação, estando indicada a mobilização precoce após a compensação da disfunção cardíaca. A terapêutica deve ser baseada nas alterações funcionais, que quando perduram, obrigam à procura exaustiva de uma etiologia. **O tratamento farmacológico é orientado pela clínica do paciente e processos envolvidos na progressão e manutenção da IC que constituem-se, alvos potenciais de intervenção terapêutica de forma complementar e aditiva no alívio dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida e na redução da morbimortalidade associada. Nos pacientes com fração de ejeção reduzida, o uso de drogas baseia-se na interação entre a função cardíaca e os sistemas neuro-humorais e inflamatórios, com drogas capazes de bloquear o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e o sistema nervoso simpático (SNS). As drogas mais usadas são os inibidores da renina-angiotensina-aldosterona como inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) (enalapril e captopril) ou os antagonistas do receptor de angiotensina (BRA). Na ausência de tolerância as estas drogas e nos pacientes com infarto do miocárdio ou síndrome coronária aguda, estão indicados os bloqueadores adrenérgicos (BB) como o carvedilol bisoprolol e metoprolol e antagonistas dos recetores mineralocorticoides (MRA). Os IECA e BRA representam o grupo de maior importância em favorecer a evolução dos pacientes com IC em todos os estágios, tendo em vista sua ação hemodinâmica, neuro-hormonal, trófica e anti-trombolítica. No tratamento da miocardiopatia dilatada, os BB associados aos IECA e BRA determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e na morte súbita, além de melhoria dos sintomas e redução das reinternação, apresentando**

4/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

níveis de evidências A e B neste tratamento e por isto são as drogas mais utilizadas. Os BB muito usados no tratamento da IC por disfunção sistólica melhoram os sintomas, a função ventricular e a capacidade funcional, reduzindo o risco de agravamento e a necessidade de internação. Embora haja redução da mortalidade com alguns agentes, o efeito de classe ainda não foi comprovado. **Estudos demonstram não haver preferência de um BB em relação ao outro, porém o caverdilol é capaz de conferir maior benefício nos africo-americanos.** Os antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI), que incluem losartana e valsartana não apresentam o mesmo risco dos IECA em relação à hipotensão de primeira dose já que sua ação é lenta. Também não induzem tosse pois não causam acúmulo de bradicinina. Podem ser combinados com os IECA, melhorando os sintomas e reduzindo a hospitalização, particularmente naqueles que não toleram os BB. Não é conhecido se seu efeito sobre a mortalidade equipara-se ao dos IECA. Os vasodilatadores diretos, são representados pela hidralazina e os nitratos. Estão indicados para pacientes com piora da função renal, ou que não evoluem bem mesmo em uso de tratamento medicamentoso otimizado e persistem com sinais de resistência periférica elevada. Os nitratos, como a isosorbida, reduzem a pré carga, aliviam a congestão sistêmica e aumentam a tolerância ao exercício. São uma opção para casos com dispneia persistente a despeito do uso de IECA. Na intolerância aos IECA e ARAI a associação nitrato com hidralazina é uma boa opção. A hidralazina, reduz a pós carga e aumenta o débito cardíaco sendo particularmente útil em pacientes com cardiomegalia e aumento da resistência vascular sistêmica. Os digitálicos como a digoxina, são recomendados como segunda linha, em pacientes com sinais de IC e fração de ejeção menor que 45% e em pacientes assintomáticos com fibrilação atrial (FA) com resposta alta, sendo útil associá-la a hidralazina. Os diuréticos principalmente os tiazídicos, os de alça (furosemida, bumetanida) ou os poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno) são capazes de

5/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

reduzir a pré e pós carga aliviando os sintomas congestivos. Assim sua recomendação se restringe aos estágios sintomáticos da IC, com congestão, sempre associados aos IECA ou ARAlI. A espironolactona é a única droga disponível no Brasil da classe dos diuréticos poupadores de potássio estando indicada nos casos de IC CF III ou IV associada aos BRA, IECA e BB. Os antagonistas de cálcio, dihidropiridínicos: nifedipina e anlodipina e não dihidropiridínicos: verapamil, diltiazem de primeira geração devem ser usados com grande cautela. Os antiarrítmicos são muito utilizados nos pacientes com arritmias, porém seu papel ainda não está bem definido. Sabe-se da sua capacidade de reduzir a morte súbita de modo significativo. Destaca-se o efeito dos BB nesse grupo, sempre associado a IECA e a atenuação dos fatores arritmogênicos. A amiodarona é recomendada nas taquicardias sintomáticas, arritmias ventriculares complexas e FA com necessidade de cardioversão química. O digital é útil para o controle da FC. Anticoagulantes estão indicados em paciente com: FA, trombos intraventriculares, grande área acinética e tromboembolismo pulmonar prévio.

O **Entresto®** é um **complexo supramolecular** de sal de sódio do fármaco **sacubitril**, inibidor da neprilisina, e do **valsartan**, um **antagonista dos recetores da angiotensina (ARB)** específico, administrado por via oral, recentemente **aprovado no tratamento da insuficiência crônica (classes II-IV NYHA) com fração de ejeção reduzida**. Atua promovendo o relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuição da retenção de água pelo corpo. **As evidências iniciais, obtidas no ensaio clínico fase 3 do PARADIGM-HF demonstram sua eficácia na IC, quanto a redução da mortalidade. Entretanto a despeito do entusiasmo inicial, não existe consenso quanto ao seu lugar futuro na terapia da IC, bem como seu custo-efetividade, de acordo com as últimas diretrizes e pesquisas. Assim, se faz necessário mais pesquisas visando definir seu papel na terapêutica da IC, já existindo em andamento o estudo Entresto™ (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFN-LIFE), com**

6/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

previsão de término em 2020. Em 2018 a **Conitec avaliou as evidências do uso de sacubitril/valsartana** concluindo que esta droga, em esquema triplo de tratamento, é eficaz e potencialmente seguro para pacientes, menores de 76 anos, com IC classe NYHA II sintomáticos, com FE ventricular esquerda menor ou igual a 35%, refratários ao tratamento com IECA e/ou BRA. Tais evidências, somadas ao custo elevado do tratamento com essa tecnologia, indicam que seria necessário o estabelecimento de critérios de elegibilidade para seu uso. Assim concluiu que esta droga não apresenta benefícios clínicos condizentes com o preço proposto para o medicamento no Brasil, não sendo recomendado sua incorporação no SUS para tratamento de pacientes adultos com IC crônica sintomática NYHA II-IV com FE reduzida.

O SUS oferece alternativamente para o tratamento IC drogas das classes: betabloqueadores (caverdilol, propranolol, metoprolol, atenolol), IECA (enalapril e captopril), ARAll (losartana), vasodilatadores diretos (hidralazina, isossorbida), diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), digitálicos (digoxina), antagonistas de cálcio (anlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem), antiarrítmicos (amiodarona, propafenona), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Esses componentes são regulamentados pela Portaria GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios gestores do SUS, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conseqüentemente, a incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e associada a estudos de impacto financeiro para o

7/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada e que proporcione a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Assim os medicamentos disponíveis no SUS estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e representam os medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de estudos científicos e estatísticos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença. Portanto, estes os medicamentos devem ser de escolha como alternativa ao se iniciar um tratamento médico podendo ser usados como:

Alternativa farmacêutica: medicamentos com mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, mas que oferecem a mesma atividade terapêutica.

Alternativa terapêutica, medicamentos que contêm diferentes princípios ativos, indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

Conclusão: Trata-se de caso de miocardiopatia dilatada grave, com IC não responsiva a losartana com **necessidade urgente de entresto**. Entretanto **não foi descrito o quadro de insuficiência cardíaca, nem a classe funcional da doença, tão pouco informações consistente que determinem a indicação restrita para a droga proposta e/ou contra-indicação para o uso do tratamento proposto proposto pelo SUS.**

As evidências iniciais, obtidas no ensaio clínico fase 3 do **Entresto PARADIGM-HF demonstram sua eficácia na IC**. Entretanto a despeito do entusiasmo inicial, **não existe consenso quanto ao seu lugar futuro na terapia da IC, bem como seu custo-efetividade, e mais pesquisas estão em andamento** como o estudo: Entresto™ (LCZ696) In Advanced Heart Failure



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

(LIFE Study) (HFN-LIFE), com previsão de término em 2020.

A droga requerida não está disponível no SUS e a Conitec não recomendou sua incorporação. O SUS oferece alternativamente para o tratamento da IC drogas das classes: IECA, ARAlI, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas de cálcio, digitálicos, diuréticos e antiarrítmicos.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Chapilin S. Sacubitril/valsartan for chronic heart failure: it's future potential. **Prescriber**, 2016, 27(11), 26-34. Disponível em: <https://onlinelibrary.willey.com/doi/epdf/10.1002/psb.1514>.
- 2) P. Marques da Silva, C. Aguiar. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. **Rev Port Cardiol**. 2017;36(9):655-68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.11.013>.
- 3) Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – 2012. **Arq Bras Cardiol** 2012; 98(1supl.1):1-33. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20IC%20Cr%C3%B4nica.pdf>.
- 4) Clinical trial Entresto™ (LCZ696) In: Advanced Heart Failure (LIFE Study) (HFN-LIFE). US National Library of Medicine NIH. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02816736>.
- 5) Albanesi FMF. Miocardiopatia dilatada: manejo clínico. **Arq Bras Cardiol** 1998; 71(2): 95-107. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v71n2/a02v71n2.pdf>.
- 6) Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers R. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2018, Issue 6. Art. No.: CD012721. Disponível em:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

https://www.cochrane.org/CD012721/VASC_beta-blockers-and-inhibitors-renin-angiotensin-aldosterone-system-chronic-heart-failure-preserved.

7) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação. Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Brasília, Outubro de 2018. 105p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatorio_diretrizes_brasileiras_IC_C.pdf

8) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília, Novembro de 2018. 71 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2018/Relatorio_Sacubitril-Valsartana_IC_C_P70_2018.pdf.

V – DATA:

27/06/2019

NATJUS – TJMG