Nota Técnica 351985

Data de conclusão: 22/05/2025 15:00:51

Paciente

Idade: 21 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Não-Me-Toque/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: B do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351985

CID: I47.2 - Taquicardia ventricular

Diagnóstico: Taquicardia ventricular

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Mexiletina

Via de administração: via oral

Posologia: Mexiletina 150mg, uso contínuo. 3cp ao dia

Uso contínuo? -

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: Mexiletina

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Mexiletina

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Mexiletina

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Mexiletina

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Mexiletina é um antiarrítmico de Classe IB que tem propriedades eletrofisiológicas básicas e clínicas semelhantes à lidocaína. Como outros agentes antiarrítmicos de Classe I, a mexiletina bloqueia os canais rápidos de sódio, reduzindo a velocidade máxima de subida da fase 0 do potencial de ação (3).
Uma revisão sistemática avaliou o uso de medicamentos bloqueadores de canais de sódio nos pacientes com LQTS de todos os subtipos. Nesta revisão foram incluídos estudos avaliando os medicamentos metilxantina, flecainida e ranolazina. Os desfechos analisados foram eventos cardíacos (EC) e intervalo QT (QTc). A análise combinada de 14 estudos com 213 pacientes com LQTS (9 LQTS1 + 63 LQTS2 + 135 LQTS3 + 6 outros) mostrou que os bloqueadores dos canais de sódio encurtaram significativamente o QTc em quase 50 ms (diferença média [DM], -49,43; intervalo de confiança [IC] de 95%, -57,80 a -41,05, p < 0,001), reduziram a incidência de ECs (razão de risco [RR], 0,23; IC de 95%, 0,11-0,47; p < 0,001) e a proporção de QTc ? 500 ms (RR, 0,33; IC de 95%, 0,24-0,47; p < 0,001) e aumentaram a proporção de QTc ? 460 ms (RR, 10,33; IC de 95%, 4,62-23,09; p < 0,001). Os bloqueadores dos canais de sódio encurtaram significativamente o QTc em pacientes com LQT3 e LQT2, enquanto o efeito de encurtamento do QTc em LQT3 foi superior ao de LQT2 (57,39 vs. 36,61 ms) (4).
Em outra revisão foram analisados estudos sobre eficácia e/ou segurança da mexiletina em qualquer dose ou via de administração em pacientes com risco de arritmias ventriculares com ou sem comparação com tratamentos alternativos. Em pacientes com síndrome de arritmia primária, principalmente pacientes com LQTS, todos os estudos relatando QTc mostraram encurtamento de QTc (n = 90 pacientes avaliáveis). De fato, 3 (27,3%) dos 11 estudos (22 de 90 pacientes avaliáveis) em pacientes com LQTS relatam uma diminuição relativa de >15% após mexiletina. A maioria dos pacientes com LQTS eram pacientes com tipo 3 (n = 64, 82%), seguido pelo tipo 2 (n = 11, 14%), uma combinação LQT1/2 ou LQT2/3 (n = 2, 3%) e tipo 8 (n = 1, 1%). A eficácia da mexiletina na redução da frequência ventricular é relatada em três estudos (n = 40 pacientes, LQTS tipo 3: 100%), uma redução de >90% foi alcançada em 39 (98%) desses pacientes (5). Algumas limitações does estudos incluídos nessa análise está a falta de comparador e o tamanho de amostra muito pequeno.
Um dos estudos incluídos na revisão acima é uma revisão retrospectiva de prontuários de 12 pacientes com diagnóstico de LQT2 geneticamente estabelecido ou uma combinação de LQT1/LQT2 ou LQT2/LQT3, que receberam mexiletina. Dados foram coletados sobre o estado sintomático, tratamentos e eventos cardíacos inovadores após o diagnóstico e início do tratamento. Além disso, eletrocardiogramas de 12 derivações foram coletados no diagnóstico, antes do início da mexiletina e após a mexiletina para avaliar o efeito do medicamento no QTc. Antes do diagnóstico, 6 pacientes eram sintomáticos e, antes do início da mexiletina, 4 pacientes apresentaram ?1 evento cardíaco disruptivo com ?-bloqueador. Após a mexiletina, o QTc mediano diminuiu em 65±45 ms de 547 ms (Intervalo interquartil -IIQ, 488-558) pré-mexiletina para 470 ms (IIQ, 409-529) pós-mexiletina (P=0,0005) para todos os pacientes. Em 8 pacientes (67%), o QTc diminuiu em ? 40 ms com uma diminuição média no QTc de 91 ms (P < 0,008). Para os 11 pacientes mantidos na terapia com mexiletina, não houve eventos cardíacos disruptivos durante o acompanhamento (6).
A resposta dos pacientes LQTS ao medicamento pode variar a depender de mutação genética específica e do subtipo de LTQS. Um estudo que avaliou 15 pacientes encontrou que a mexiletina encurtou significativamente o intervalo QT entre os pacientes com LQT3 (QTc de 535 +/- 32 para 445 +/- 31 ms, P < 0,005), mas não entre os pacientes com LQT2 (QTc de 530 +/- 79 para 503 +/- 60 ms, P = NS). Pacientes LQT3 encurtaram seu intervalo QT em resposta

a aumentos na frequência cardíaca muito mais do que pacientes LQT2 e também mais do que 18 indivíduos de controle saudáveis.Sugerindo que os pacientes com o subtipo LQT3 podem ter mais probabilidade de se beneficiar de bloqueadores de canais de Na+ porque eles estariam em maior risco de arritmia em frequências cardíacas lentas. Por outro lado, pacientes com LQT2 podem ter maior risco de desenvolver síncope em condições estressantes devido ao efeito arritmogênico combinado das catecolaminas com a adaptação insuficiente do seu intervalo QT quando a frequência cardíaca aumenta (7). É importante monitorar o intervalo QT nos portadores de LQT3 após a introdução de mexiletina quando atingido o nível sérico terapêutico dessa medicação, pois pode prolongar ainda mais esse intervalo e apresentar então efeito pró-arrítmico (8)

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
MEXILETINA	150 MG COM 100 COMPRIMIDOS	CAIXA11	R$ 1.131,67	R$ 12.481,37

* Evento 1, Oçam16.

Uma vez que o medicamento não está registrado na ANVISA, não há comercialização do mesmo no Brasil, não existindo uma base de preços oficial para consulta do seu preço. A tabela acima foi construída com base na prescrição médica e orçamento de menor valor informado pela parte autora. Em se tratando de produto proveniente de importação, os valores aqui estimados podem sofrer alteração tanto pela quantidade orçada quanto pelas variações de câmbio, ou mesmo pela flutuação do preço de venda do produto no país de origem do mesmo. No momento da confecção deste parecer técnico não foram encontradas análises de custo efetividade para o medicamento mexiletina.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução do intervalo QT especialmente em pacientes com subtipo LQT3, sem estimativa de redução de mortalidade.

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

Conclusão

Tecnologia: Mexiletina

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Mesmo com evidência de qualidade frágil, o medicamento parece ser eficaz em na redução do intervalo qt em pacientes com o subtipo LQT3 da doença. Reforçamos que os estudos disponíveis até o momento foram realizados em um pequeno número de pacientes e sem comparador ativo, não havendo ensaios clínicos randomizados sobre esta tecnologia para pacientes com diagnóstico de LQTS.
Considerando a excepcionalidade do caso, temos uma paciente jovem já em tratamento otimizado para sua condição e utilizando CDI, mesmo assim ainda apresenta episódios de fibrilação ventricular. Neste caso, o medicamento pode ser uma alternativa a fim de reduzir os disparos do CDI e melhorar sua qualidade de vida.
Recomendamos que o fornecimento do medicamento seja condicionado à reavaliação clínica após quatro meses de tratamento, utilizando-se critérios objetivos, como a redução de disparos do CDI a fim de se justificar a continuidade do seu tratamento e sugerimos a interrupção caso

não sejam observadas melhoras clínicas.
Ainda, em se tratando de medicamento sem registro na ANVISA e dependente de importação, a parte pode ter que aguardar até 240 dias para poder iniciar seu tratamento. Este tempo deve ser avaliado pelo seu médico assistente a partir do caso concreto e não parece incompatível com a condição clínica da paciente.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Fragata C da S, Moreira DAR, Andalaft RB, Habib RG, Mizzaci CC, Serafim KR, et al. Síndrome do QT longo congênito: o que sabemos até o momento? Síndrome do QT longo congênito: o que sabemos até o momento? J Card Arrhythm. 17 de outubro de 2016;29(1):16–23.
2. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. Orphanet J Rare Dis. 7 de julho de 2008;3:18.
3. Manolis AS, Deering TF, Cameron J, Estes NA. Mexiletine: pharmacology and therapeutic use. Clin Cardiol. maio de 1990;13(5):349–59.
4. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. novembro de 2021;32(11):3057–67.
5. van der Ree MH, van Dussen L, Rosenberg N, Stolwijk N, van den Berg S, van der Wel V, et al. Effectiveness and safety of mexiletine in patients at risk for (recurrent) ventricular arrhythmias: a systematic review. Europace. 29 de agosto de 2022;24(11):1809–23.
6. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, Castelletti S, Dagradi F, Schwartz PJ, et al. Mexiletine Shortens the QT Interval in Patients With Potassium Channel-Mediated Type 2 Long QT Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. maio de 2019;12(5):e007280.
7. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na+ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. Circulation. 15 de dezembro de 1995;92(12):3381–6.
8. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. Circulation. 4 de setembro de 2007;116(10):1137–44.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com documentação médica, a paciente em tela apresenta diagnóstico de Síndrome de Qt longo congênita. Paciente faz uso do betabloqueador propranolol na dose de 80mg três vezes ao dia e realizou implante de cardiodesfibrilador (CDI) em 2013. É informado que ainda apresenta fibrilação ventricular, levando ao disparo do CDI mais de três vezes ao dia.
A Síndrome do QT longo congênito (LQTS) é uma síndrome arrítmica hereditária caracterizada por prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma de 12 derivações, torsades de pointes e maior chance de morte súbita cardíaca (1).
As manifestações clínicas da doença são bastante graves, pois envolvem episódios sincopais,

que frequentemente resultam em parada cardíaca e morte súbita e geralmente ocorrem em condições de estresse físico ou emocional em indivíduos jovens saudáveis, principalmente crianças e adolescentes (2). É uma condição rara, com frequência estimada entre 1/ 5.000 e 1/ 20.000 casos. Entre os pacientes sintomáticos, 50% apresentam seu primeiro evento cardíaco por volta dos 12 anos de idade e 90%, aos 40 anos (2).

A LQTS longo é frequentemente classificada em três subtipos: tipo 1 (LQT1), tipo 2 (LQT2) e tipo 3 (LQT3). A subdivisão é baseada no substrato genético e os subtipos possuem características clínicas diferentes entre si. O LQT1 tem geralmente eventos desencadeados por atividade física. Já no LQT2, o estresse emocional e estímulos auditivos, como despertador ou o tocar do telefone, são frequentemente desencadeadores de arritmias. Mais recentemente, histórico de epilepsia tem sido relatado como mais comum em portadores de LQT2 (39%) que em outros portadores de LQTS. Os sintomas de LQT3 são mais frequentemente observados durante repouso ou à noite (1,2).

O tratamento de primeira escolha na LQTS contempla o uso de betabloqueadores. Esses fármacos diminuem drasticamente os eventos arrítmicos (de 0,97 para 0,31 evento por paciente por ano). A simpatectomia cardíaca esquerda é um procedimento cirúrgico para denervação simpática do coração que pode ser utilizada como terapia adjunta em pacientes sintomáticos refratários aos betabloqueadores. O cardiodesfibrilador implantável (CDI) deve ser considerado como terapia adjunta e é recomendado como prevenção secundária para pacientes sobreviventes de parada cardíaca revertida, mas também em pacientes que apresentem episódios frequentes de síncope apesar do tratamento medicamentoso com doses máximas de betabloqueadores. O CDI também é recomendado para indivíduos de maior risco, como crianças nas quais os sintomas se iniciaram com menos de 12 meses de idade (1).