

Brasília, DF | junho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Eplerenona para tratamento de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), classes funcionais II a IV da New York Heart Association (NYHA)

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Keyla Caroline de Almeida - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Larissa Ferreira - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Juliana Girardi - NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupinã Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do Paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para diagnóstico da Insuficiência Cardíaca.	15
Figura 2. Fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida nos pacientes sintomáticos em uso de doses máximas toleradas do tratamento padrão.	17
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante (23).	24
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.	25
Figura 5. Hazard ratios para o desfecho composto de morte cardiovascular ou re-hospitalização inicial por insuficiência cardíaca, de acordo com os subgrupos.	32
Figura 6. Incidência cumulativa do desfecho primário de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca em ambos os grupos.	33
Figura 7. Taxa de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por eventos cardiovasculares.	33
Figura 8. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.	34
Figura 9. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.	34
Figura 10. Hospitalização por insuficiência cardíaca.	36
Figura 11 - Hospitalização por insuficiência cardíaca entre eplerenona e espironolactona 36	36
Figura 12 - Estimativas cumulativas de mortalidade cardiovascular em ambos os grupos.	37
Figura 13 - Estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas.	38
Figura 14 - Morte por qualquer causa.	38
Figura 15 - Mortalidade por qualquer causa no ensaio clínico randomizado.	39
Figura 16 - Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ECR identificados.	54
Figura 17 - Estrutura do modelo de Markov de análise de custo-utilidade para progressão de doença na Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida NYHA classe II-IV).....	58
Figura 18 - Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade apresentada pelo demandante. Eplerenona (azul), versus espironolactona (vermelho), placebo (amarelo) e finerenona (verde).....	65
Figura 19 - Curva de aceitabilidade - análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade apresentada pelo demandante. Eplerenona (azul), versus espironolactona (vermelho), placebo (amarelo) e finerenona (verde).....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação dos pacientes com Insuficiência Cardíaca conforme a New York Heart Association (NYHA).	13
Quadro 2. Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca 18	18
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 4. Preço da tecnologia considerando a proposta enviada pelo demandante.	21
Quadro 5. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho] e tipo de estudo) estruturada pela equipe de revisão.....	22
Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos incluídos na síntese de evidências e estudos excluídos.	26
Quadro 7 - Avaliação do nível de confiança das revisões sistemáticas, por meio da ferramenta AMSTAR-2.	55
Quadro 8 - Características do estudo de avaliação econômica.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	30
Tabela 2 - Síntese das evidências de eventos adversos de interesse nos ensaios clínicos randomizados incluídos.	41
Tabela 3 - Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE.	49
Tabela 4 - Avaliação da certeza da evidência dos desfechos relacionado à eventos adversos, por meio da ferramenta GRADE.	51
Tabela 5 - Hazard ratio estimado em comparação indireta (metanálise em rede), para hospitalização por IC, realizada pelo demandante.	59
Tabela 6 - Hazard ratio estimado em comparação indireta (metanálise em rede) para mortalidade por todas as causas, realizada pelo demandante.	60
Tabela 7 - Custos anuais informados pelo demandante com medicamentos utilizados na Insuficiência Cardíaca.	61
Tabela 8 - Parâmetros do modelo econômico de custo-utilidade apresentado pelo demandante, intervalo de variação da análise de sensibilidade determinística e distribuição aplicada à análise de sensibilidade probabilística.	62
Tabela 9 - Resultado da análise de custo-utilidade da eplerenona versus espironolactona a partir dos dados fornecidos pelo demandante.	64
Tabela 10 - Parâmetros epidemiológicos para estimativa da população elegível com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida.	69
Tabela 11 - Custos utilizados em análise de impacto orçamentário da eplerenona para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida.	69
Tabela 12 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 30% em cinco anos, 2026 a 2030.	70
Tabela 13 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 35% em cinco anos, 2026 a 2030.	71
Tabela 14 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário complementar da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 30% em cinco anos, 2026 a 2030.	73
Tabela 15 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário complementar da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 80% em cinco anos, 2026 a 2030.	73
Tabela 16 - medicamentos para o tratamento de pessoas com ICFER NYHA II-IV, FEVE ≤40%	77

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE QUADROS	5
LISTA DE TABELAS.....	6
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2 Diagnóstico	14
4.3 Tratamento	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1 Descrição	19
5.2 Preços propostos para incorporação.....	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
6.1 Busca e seleção das evidências.....	22
6.2 Descrição dos estudos selecionados para a síntese de evidências	27
6.3 Efeitos desejáveis das tecnologias.....	31
6.3.1 Morte cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares (desfecho primário)	31
6.3.2 Hospitalizações por insuficiência cardíaca (desfecho primário).....	35
6.3.3 Qualidade de vida (desfecho primário)	36
6.3.4 Mortalidade por todas as causas (desfecho secundário).	37
6.3.5 Hospitalizações por qualquer causa (desfecho secundário).....	39
6.3.6 Remodelamento ventricular reverso (desfecho secundário)	40
6.4 Efeitos indesejáveis das tecnologias.....	41
6.4.1 Eventos adversos graves (desfecho primário)	41
6.4.2 Hipercalemia (desfecho primário)	42
6.4.3 Hipotensão (desfecho primário)	42

6.4.4	Insuficiência renal (desfecho primário)	43
6.4.5	Descontinuação do tratamento por eventos adversos (desfecho primário).....	43
6.4.6	Quaisquer eventos adversos (desfecho secundário)	44
6.4.7	Ginecomastia ou disfunção sexual (desfecho secundário).....	45
6.5	Limitações das evidências.....	45
6.6	Certeza geral da evidência (GRADE)	46
6.7	Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados	53
6.8	Avaliação do nível de confiança das revisões sistemáticas	54
6.9	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	55
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	56
7.1	Avaliação econômica	56
7.2	Resultados da avaliação econômica	64
7.3	Impacto orçamentário	68
7.4	Resultados da Análise de Impacto Orçamentário	70
8.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	74
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	77
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	81
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	81
13.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	81
14.	REFERÊNCIAS.....	82
	ANEXOS.....	88

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica realizada a partir de uma demanda da empresa Viatris® Farmacêutica do Brasil Ltda. para incorporação, no Sistema Único de Saúde (SUS), da eplerenona para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Base do Distrito Federal (NATS/HBDF) e a Secretaria Executiva da Conitec. Os objetivos específicos do presente relatório são avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da eplerenona no tratamento da referida população.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Eplerenona (Inspra®)

Indicação: Tratamento de pacientes com idade ≥ 18 anos com ICFeR (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida) (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM (infarto agudo do miocárdio), em classes funcionais NYHA II-IV, como opção terapêutica adicional à espironolactona, associada à terapia padrão.

Demandante: Viatris® Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública, com aproximadamente 240 mil novos casos por ano, uma prevalência estimada de 2,8 milhões e mortalidade variando entre 4-9% dos casos. O tratamento padrão e disponível no SUS associa medidas não medicamentosas e medicamentosas, como uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonista de receptor de angiotensina II (ARA II), diuréticos e antagonistas da aldosterona, como a espironolactona e ainda uso específico de dapagliflozina e sacubitril valsartana. A eplerenona, antagonista de aldosterona seletivo dos receptores mineralocorticóides (ARMs), objeto desta análise, atua bloqueando a ligação da aldosterona, reduzindo fibrose miocárdica, inflamação e retenção de sódio, como opção à espironolactona, para o tratamento de pacientes com IC.

Pergunta: A eplerenona associada à terapia padrão otimizada (IECA ou BRA, BB e, quando indicado, diuréticos e ARNI), em pacientes com idade ≥ 18 anos com ICFeR (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV é mais eficaz e segura do que a espironolactona e placebo?

Evidências clínicas: Foram incluídos na síntese de evidências uma revisão sistemática com metanálise em rede e cinco ensaios clínicos randomizados. O conjunto geral de evidências para os desfechos clinicamente relevantes apresentou efeito incerto da eplerenona em relação ao placebo, em relação por exemplo à redução de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca em populações com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, com certeza da evidência variando de moderada a baixa. Em comparação à espironolactona, a evidência indireta da metanálise em rede não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para nenhum dos desfechos primários e secundários avaliados. Quanto à segurança, a frequência geral de eventos adversos foi semelhante entre eplerenona e placebo, bem como entre eplerenona e espironolactona. As principais diferenças observadas foram maior ocorrência de hipercalemia com eplerenona em comparação ao placebo e maior incidência de ginecomastia com espironolactona em comparação à eplerenona. A certeza da evidência para os desfechos de segurança variou de alta a moderada.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade com um modelo de Markov em que a coorte da população de interesse evolui entre os estados de IC estável, hospitalização por IC, hospitalização por outras causas e óbito. O horizonte temporal foi de 10 anos. Foram comparados os medicamentos eplerenona, espironolactona e placebo. A eplerenona apresentou custo total de R\$ 47.069,31 e 4,08 QALYs acumulados, enquanto a espironolactona teve custo de R\$ 45.290,97 e 3,99 QALYs, resultando em uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 12.729,96 por QALY adicionado para a eplerenona em relação à espironolactona. Limitações incluem o uso inadequado do placebo como comparador, inconsistências nos custos adotados, pouca transparência do modelo e subestimação dos custos hospitalares. As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram relatadas de forma incompleta, sem alterar mudança na direção de efeito.

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário proposto, foi possível estimar que a espironolactona está associada a um impacto orçamentário de R\$ 2,19 bilhões em cinco anos, enquanto a inclusão da eplerenona em um cenário com participação de mercado de 30% no mesmo período resultaria em um total de R\$ 2,17 bilhões necessários. A diferença de impacto orçamentário entre os cenários seria de R\$ 18,89 milhões em cinco anos. No primeiro ano foi observada uma economia de R\$ 39,54 milhões e no quinto ano houve um incremento de R\$ 32 milhões,

destacando-se importantes limitações quanto aos pressupostos assumidos pelo demandante para realização desta análise.

Experiências internacionais: A *Canada drug's agency* e a *Scottish Medicines Consortium* utilizaram o estudo de EMPHASIS-HF em seus relatórios, aprovando o uso de eplerenona em adição à terapia padrão otimizada, a fim de reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica (classe II da NYHA) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE $\leq 30\%$). O Nice publicou um documento informando que adultos com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida devem receber a seguinte combinação de tratamento: ECA, ARNI, BRA, ARM e SGLT2. O IQWiG publicou uma revisão de diretrizes recomendando o uso de eplerenona como alternativa para ser administrada, após infarto do miocárdio, no lugar da espironolactona, assim como em pacientes com ginecomastia decorrente do uso de antagonista da aldosterona.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$). Vericiguat, estimulador de GCs; finerenona, antagonista de RM; vicadrostato, inibidor seletivo da aldosterona sintase; omecamtiv mecarbil, ativador seletivo de miosina cardíaca. Todas são de uso oral. Entre todas, apenas o vericiguat possui registro na Anvisa (2023), EMA e FDA (2021).

Patentes vigentes: Para a demanda referente à tecnologia eplerenona, não foram identificadas patentes vigentes no INPI até a data da busca realizada.

Considerações finais: O conjunto de evidências encontradas apresentou um efeito questionável quanto ao benefício da eplerenona em comparação ao placebo ou espironolactona, inclusive na redução de desfechos cardiovasculares e hospitalizações por insuficiência cardíaca na população de interesse, com importantes limitações em relação a escassez de estudos de comparação direta. Os subsídios consolidados nesta análise crítica quanto à síntese de evidências, bem como à análise econômica e de impacto orçamentário devem ser interpretados levando-se em consideração as importantes limitações encontradas e descritas, e que podem impactar consideravelmente nos resultados apresentados pelo demandante.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 14/2026 esteve aberta no período de 3 a 14 de fevereiro de 2026 e recebeu três inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades do tema. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante. Dessa forma, não houve participação.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Durante a 152ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos, foi considerada a solicitação de incorporação da eplerenona para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer, NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$). Após a apresentação das evidências clínicas e considerando toda a população com ICFer, o Comitê concluiu que a eficácia relativa da eplerenona em relação à espironolactona nos desfechos clínicos avaliados no parecer seria semelhante, mas que os efeitos androgênicos observados pelo uso da espironolactona seriam mais pronunciados, marcadamente ginecomastia e mastalgia. Considerou também as informações obtidas na comunicação com médico especialista e o parecer da Sociedade Brasileira de Cardiologia, segundo os quais o uso da eplerenona poderia ser melhor direcionado para o subgrupo de pacientes intolerantes à espironolactona. Ponderou-se, entretanto, que nos estudos apresentados pelo demandante não havia a análise de subgrupo necessária a esta avaliação. Mais especificamente, a PICO, a pergunta de pesquisa e os resultados apresentados no relatório do demandante não responderam, neste momento, à esta possibilidade. Foram considerados ainda as inconsistências metodológicas identificadas no modelo econômico e na análise de impacto orçamentário, bem como as divergências entre o valor apresentado na proposta comercial do demandante e aqueles utilizados nos estudos econômicos apresentados na proposta do demandante. O Comitê de Medicamentos reforçou a possibilidade de que o demandante envie por consulta pública novos estudos com o subgrupo de interesse apontado.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 17 de junho de 2026, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da eplerenona, como opção terapêutica adicional à espironolactona para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$), no Sistema Único de Saúde (SUS). Para emitir a recomendação o Comitê considerou principalmente que o melhor direcionamento para o tratamento com eplerenona seria em subgrupo de pacientes com ICFer e intolerância à espironolactona, devido a menor ação androgênica desse último medicamento.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

No Brasil, a insuficiência cardíaca (IC) apresenta-se como um importante problema de saúde pública, com aproximadamente 240 mil novos casos diagnosticados por ano, uma prevalência estimada de 2,8 milhões e mortalidade variando entre 4-9% dos casos (1).

A crescente prevalência da IC justifica-se por esta ser o resultado de muitas doenças que afetam o coração e fatores como a elevada causa de re-hospitalizações e mortalidade, a redução da qualidade de vida dos pacientes, o envelhecimento da população, as dificuldades de adesão ao tratamento e o caráter progressivo da doença dificultam ainda mais o cuidado e assistência a esses pacientes. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida, valores estes que podem aumentar exponencialmente, com o envelhecimento da população (2,3).

Entre 2008 e 2018 a quantidade de hospitalizações por IC representou mais de 2 milhões de casos no país, alcançando em 2022 um custo direto superior a 450 milhões de reais (3). E entre os períodos de 1998 e 2019 e de 2004 a 2014, foram registrados no Brasil 567.789 e 301.136 óbitos por IC em adultos, respectivamente (1).

A IC causa no organismo alterações hemodinâmicas como elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica e a redução do débito cardíaco, apresentando como principais sinais e sintomas a dispneia, a ortopneia, o edema de membros inferiores e a fadiga (4–6).

Os pacientes com IC recebem uma classificação funcional conforme a *New York Heart Association* (NYHA), em 4 (quatro) classes, então descritas no Quadro 1, sendo a classe IV associada a maior gravidade e pior prognóstico clínico (7).

Quadro 1. Classificação dos pacientes com Insuficiência Cardíaca conforme a New York Heart Association (NYHA).

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia,
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC podem ocorrer em repouso.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (8).

Esta classificação NYHA apresenta uma relevância clínica para os pacientes com IC, auxiliando na definição terapêutica, na otimização do atendimento, bem como na avaliação da resposta dos pacientes ao tratamento (5,6).

Outra classificação importante é a fenotípica pela Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), crucial no diagnóstico, e no tratamento e prognóstico. Neste caso os pacientes são agrupados em três categorias: Insuficiência

Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida (ICFEr, FEVE $\leq$ 40%), Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção preservada (ICFEp, FEVE $\geq$ 50%) e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção intermediária (ICFEi, FEVE 41-49%). Esses subgrupos diferem quanto à etiologia, comorbidades e resposta terapêutica, sendo a ICFEr o principal alvo de intervenções farmacológicas com benefícios comprovados ao paciente (9).

A ICFEr é caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue adequadamente devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, geralmente resultante de lesões miocárdicas cumulativas, como infarto agudo do miocárdio, miocardiopatia dilatada ou sobrecarga hemodinâmica crônica (10). Essa disfunção pode coexistir com alterações diastólicas, especialmente em estágios avançados, agravando a gravidade clínica e acelerando a progressão da síndrome.

A evolução da ICFEr pode ser compreendida em três fases: 1) fase inicial, marcada pela agressão miocárdica primária; 2) fase compensatória, caracterizada pela ativação neuro-hormonal destinada a preservar o débito cardíaco; e 3) fase de descompensação, em que ocorre remodelamento ventricular adverso, perpetuando a disfunção e conduzindo à deterioração clínica (11). Essa interação sinérgica entre remodelamento ventricular, ativação neuro-hormonal e inflamação estabelece um ciclo vicioso de deterioração miocárdica, elevando o risco de arritmias malignas e morte súbita, demonstrando a necessidade de diagnóstico e tratamento adequados (11).

4.2 Diagnóstico

A IC é uma síndrome cujo diagnóstico baseia-se principalmente na avaliação dos sinais e sintomas sugestivos, durante anamnese e no exame físico (4–6). Além disso alterações estruturais ou da função cardíaca nos achados eletrocardiográficos e na radiografia de tórax são comuns e dependendo da apresentação clínica, exames complementares, como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica, podem ser solicitados para a confirmação diagnóstica (12–14).

É importante salientar que os sintomas e sinais de IC não são exclusivos da doença, podendo estar presentes, por exemplo, em outras doenças cardiopulmonares, e a apresentação da IC pode ser bastante variável, demonstrando a necessidade de diagnóstico diferencial e demanda de avaliação adicional por meio de exames complementares, nestes casos (15,16), conforme fluxograma descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (PCDT) do Ministério da Saúde (Figura 1).

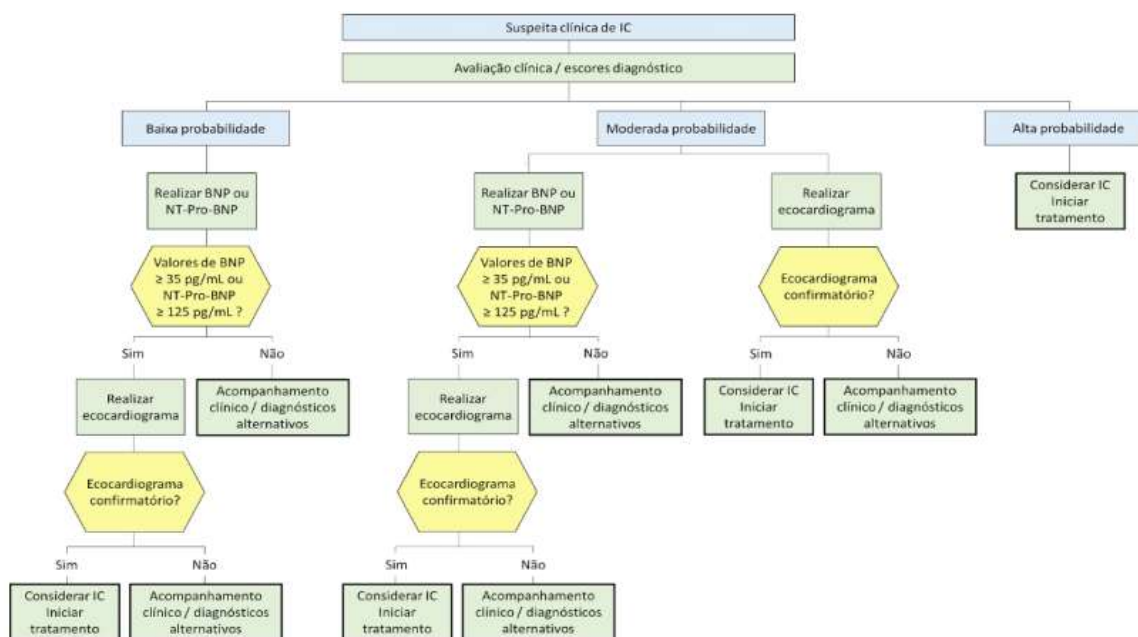


Figura 1. Fluxograma para diagnóstico da Insuficiência Cardíaca.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (8)

4.3 Tratamento

O tratamento da IC deve ser baseado na ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas. No Sistema Único de Saúde (SUS), estão disponíveis medicamentos que possuem impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas da aldosterona, dapagliflozina e sacubitril valsartana. Adicionalmente, há medidas não medicamentosas, relacionadas à dieta e prática de atividade física, que devem ser estimuladas nessa população e consistem em componente terapêutico relevante (8).

O tratamento não-medicamentoso consiste na adoção de práticas, hábitos e comportamentos em saúde, frequentemente acompanhados por uma equipe multidisciplinar, associados a melhores resultados na adesão medicamentosa, na prática regular de exercícios físicos, dieta saudável e adequada, controle de peso corporal, monitorização dos sinais e sintomas de descompensação e gerenciamento de fluidos, contribuindo para a redução das hospitalizações, da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes com IC (17–21). Vale ressaltar a recomendação de vacinação anual contra influenza aos pacientes com diagnóstico de IC devido ao seu impacto positivo sobre a taxa de internações por pneumonia (8).

O tratamento medicamentoso dos pacientes com IC, disponibilizado no SUS, tem como objetivo o aumento da sobrevida, redução de hospitalização devido à IC e melhoria dos sintomas e da qualidade de vida destes pacientes, podendo ser de forma combinada quando apropriado. O PCDT considera como tratamento padrão aquele composto por

IECA (inibidor de enzima conversora de angiotensina), betabloqueadores, ARA II (antagonista de receptor de angiotensina II), antagonistas de aldosterona, podendo estar associado ou não a diuréticos (8).

Inibidor de enzima conversora de angiotensina (IECA)

São indicados para tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos ou assintomáticos, excluídos casos de intolerância, contraindicação e em gestantes (por risco de malformações fetais). Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas, com aumento gradativo para doses maiores toleradas. Qualquer medicamento da classe IECA pode ser usado, sendo o enalapril e o captopril aqueles com maior experiência de uso e disponíveis no SUS (8).

Betabloqueadores

O uso de betabloqueadores é indicado para pacientes com IC de fração de ejeção reduzida sintomáticos ou assintomáticos e podem ser iniciados em associação a IECA. Os betabloqueadores são o bisoprolol, succinato de metoprolol e carvedilol, sem evidência de superioridade entre eles. Contudo, apenas o succinato de metoprolol e o carvedilol estão disponíveis no SUS. O tratamento deve ser iniciado em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa e com aumento gradativo até as maiores doses toleradas ou a dose-alvo (8).

Antagonista de receptor de angiotensina II (ARA II)

Devem ser utilizados em caso de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos e com intolerância ou contraindicação aos IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA. A avaliação clínica e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos, assim como no uso de IECA, são indicadas nesses pacientes. É importante salientar que pacientes intolerantes ao uso de IECA devido à hipercalcemia e à perda de função renal não são candidatos ao uso de ARA II. Não se recomenda associar ARA II e IECA em pacientes com IC devido ao maior risco de piora de função renal (10). A losartana é o único antagonista do receptor da angiotensina II disponível no SUS (8).

Diuréticos

Os diuréticos são eficazes no tratamento da congestão. Inexistem evidências para o seu uso em pacientes sem sintomas ou sinais de congestão. Os diuréticos de alça produzem diurese mais intensa e de menor duração que os diuréticos tiazídicos, sendo preferencialmente utilizados. Já em pacientes com congestão resistente, podem ser utilizados em combinação dado o efeito sinérgico entre eles. Os pacientes podem ser orientados a ajustar a dose diurética com base no monitoramento de sintomas, sinais de congestão (edema periférico) e peso diário. A monitorização periódica da função renal e de eletrólitos, em especial dos níveis séricos de potássio, sódio e magnésio, é recomendada dadas as possíveis interações com outros fármacos utilizados para IC. No SUS, os diuréticos disponíveis são a furosemida (diurético de alça) e a hidroclorotiazida (diurético tiazídico) (8).

Antagonistas de aldosterona

O uso de antagonistas de aldosterona é indicado para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e sintomáticos (classe II-IV da NYHA), associados ao tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com perda da função renal e níveis de potássio sérico acima de

5,0 mmol/L, especialmente pelo risco de hipercalemia. A sua associação a IECA, ARA II e diuréticos tiazídicos também pode favorecer o surgimento de hipercalemia, sendo necessárias dosagens periódicas de potássio sérico em caso de mudanças posológicas maiores. No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona, o qual está disponível no SUS (8).

Além destes fármacos, para os pacientes com IC que permanecem sintomáticos em uso de doses máximas toleradas do tratamento padrão, existem alternativas medicamentosas disponibilizadas conforme esquema descrito na Figura 2.

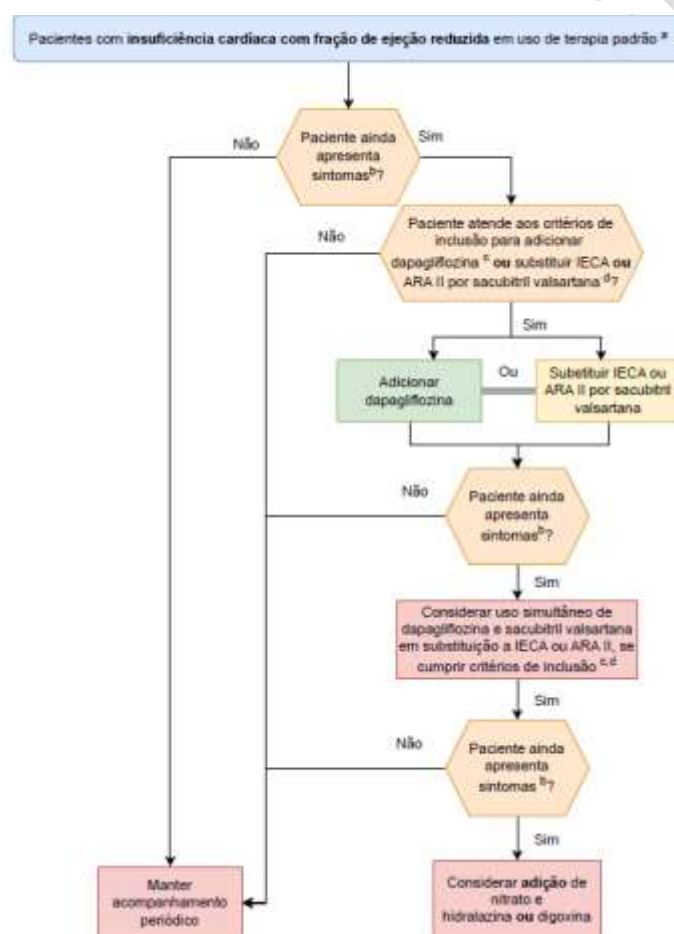


Figura 2. Fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida nos pacientes sintomáticos em uso de doses máximas toleradas do tratamento padrão.

Legenda. **a** – Este Protocolo considera tratamento padrão como uso de IECA (inibidor de enzima conversora de angiotensina), betabloqueadores, ARA II (antagonista de receptor de angiotensina II), antagonistas de aldosterona, associado ou não a diuréticos; **b** - Reavaliação de sintomas deve ser feita quatro semanas após a otimização de dose do último fármaco; **c** - Critérios de inclusão para adicionar dapagliflozina à terapia padrão: paciente adulto, com classe funcional NYHA II a IV, fração de ejeção reduzida (< 40%) e que apresente sintomas; **d** - Critérios de inclusão para substituir IECA/ARA II por sacubitril valsartana: paciente adulto, com idade inferior a 75 anos, classe funcional NYHA II, fração de ejeção reduzida (< 35%), níveis de BNP > 150 pg/mL ou NT-ProBNP > 600 pg/mL, que esteja em tratamento otimizado e apresente sintomas.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (8).

Portanto, considerando os diferentes fármacos e a classe farmacêutica daqueles preconizados para o tratamento da IC, seguem os esquemas de administração, a dose inicial e dose-alvo representados no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2. Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca

Classe farmacêutica	Fármacos	Dose inicial	Dose-alvo
Antagonista de aldosterona	Espironolactona (25 e 100 mg)	12,5-25 mg, 1 x ao dia	25-50 mg, 1 x ao dia
Antagonista de receptor de angiotensina II	Losartana potássica (50 mg)	25 mg, 1 x ao dia	150 mg ao dia (dose única ou dividida em 2 vezes ao dia)
Betabloqueadores	Succinato de metoprolol (25, 50 e 100 mg)	12,5-25 mg, 1 x ao dia	200 mg, 1 x ao dia
	Carvedilol (3,125, 6,25, 12,5 e 25 mg)	3,125 mg, 2 x ao dia	25 mg, 2 x ao dia
Digitálico	Digoxina (0,25 mg)	0,125 mg em dias alternados a 0,25 mg, 1 x ao dia	Dosagem de nível sérico pode auxiliar no ajuste
Diurético de alça *	Furosemida (40 mg)	20-40 mg 1x ao dia	40-240 mg (dose usual)
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida (12,5 e 25 mg)	25 mg 1x ao dia	12,5-100 mg (dose usual)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Maleato de enalapril (5, 10 e 20 mg)	2,5 mg, 2 x ao dia	10-20 mg, 2 x ao dia
	Captopril (25 mg)	6,25 mg, 3 x ao dia	50 mg, 3 x ao dia
Inibidores da neprilissina e dos receptores da angiotensina	Sacubitril valsartana sódica hidratada (50, 100 e 200 mg)	50 mg, 2x ao dia.	200 mg, 2x ao dia.
Inibidor da SGLT2	Dapagliflozina (10 mg)	10 mg 1 x ao dia	10 mg 1 x ao dia
Nitratos	Dinitrato de isossorbida (5 mg)	10-20 mg, 3 x ao dia	40 mg, 3 x ao dia
	Mononitrato de isossorbida (20 e 40 mg)		
Vasodilatador	Hidralazina (25 e 50 mg)	12,5-25 mg, 3 x ao dia	50-100 mg, 3 x ao dia

* As doses são ajustadas de acordo com a presença de congestão. São utilizados inicialmente 1 vez ao dia, podendo-se utilizar 2-3 vezes ao dia (8).

Considerando os medicamentos disponibilizados no SUS e esquemas terapêuticos apresentados para o tratamento da IC, a proposta, conforme o relatório do demandante, é de incorporação e disponibilização da eplerenona como uma opção terapêutica adicional à espironolactona (1).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição

A eplerenona (Quadro 3), antagonista de aldosterona do tipo antagonista seletivo dos receptores mineralocorticóides (ARMs), atua bloqueando a ligação da aldosterona, hormônio-chave do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvido na regulação da pressão arterial e na progressão de doenças cardiovasculares, como ICFeR. Ao inibir os efeitos da aldosterona, a eplerenona reduz fibrose miocárdica, inflamação e retenção de sódio, promovendo benefícios clínicos consistentes na redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC (22,23).

Diferentemente da espironolactona, outro antagonista de aldosterona disponível no SUS para tratamento da IC, a eplerenona apresenta maior seletividade para o receptor de mineralocorticoide e menor afinidade por receptores de hormônios sexuais (como progesterona e androgênios), reduzindo efeitos hormonais como sensibilidade e dor nas mamas e região peitoral e ginecomastia, podendo inclusive contribuir positivamente para maior adesão ao tratamento (22).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Eplerenona
Nome comercial	Inspra®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 25 mg ou 50 mg, em embalagens com 30 comprimidos.
Detentor do registro	Viatriis® Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Viatriis® Pharmaceuticals LLC.
Indicação aprovada na Anvisa	Na hipertensão arterial . Nestes pacientes, Inspra® pode ser usado de forma isolada ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. Na insuficiência cardíaca - pós-infarto do miocárdio (IM) , em conjunto com o tratamento padrão, para redução do risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes estáveis com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE] < 40%) e com evidência clínica de insuficiência cardíaca após IM recente; na insuficiência cardíaca de classe II (crônica) da New York Heart Association (NYHA) . Em conjunto com a terapia otimizada padrão para reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes adultos com insuficiência cardíaca de classe II (crônica) da NYHA e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE ≤ 35%).
Indicação proposta	No tratamento de pacientes com idade ≥18 anos com ICFeR (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida) (FEVE ≤40%) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM (infarto agudo do miocárdio), em classes funcionais NYHA II-IV, como opção terapêutica adicional à espironolactona, associada à terapia padrão.
Posologia e Forma de Administração	Via oral, com ou sem alimentos. Hipertensão: Dose inicial de 50 mg uma vez ao dia; se necessário, ajustar para 50 mg duas vezes ao dia (dose máxima: 100 mg/dia). Insuficiência Cardíaca Pós-IAM: Iniciar com 25 mg uma vez ao dia, titular para 50 mg uma vez ao dia em 4 semanas, se potássio sérico <5,0 mmol/L.

Patentes	Insuficiência Cardíaca Classe II (NYHA): Iniciar com 25 mg uma vez ao dia, titular para 50 mg uma vez ao dia em 4 semanas, se potássio sérico <5,0 mmol/L; para e TFGe 30-49 mL/min/1,73 m², iniciar com 25 mg em dias alternados, titular para 25 mg/dia. Ajuste de dose com base no potássio sérico: <5,0 mmol/L: aumentar de 25 mg em dias alternados para 25 mg/dia ou de 25 mg/dia para 50 mg/dia; 5,0-5,4 mmol/L: manter dose; 5,5-5,9 mmol/L: reduzir de 50 mg/dia para 25 mg/dia, ou de 25 mg/dia para 25 mg em dias alternados, ou suspender; ≥6,0 mmol/L: suspender, reiniciar com 25 mg em dias alternados quando potássio <5,0 mmol/L. Populações especiais: • Insuficiência renal leve: Sem ajuste inicial. • Insuficiência renal moderada (CrCl 30-60 mL/min): Iniciar com 25 mg em dias alternados, titular para 25 mg/dia (ICFér); contraindicado se CrCl <50 mL/min (hipertensão). • Insuficiência renal grave (CrCl <30 mL/min): Contraindicado. • Insuficiência hepática leve a moderada: Sem ajuste inicial, monitorar potássio. • Insuficiência hepática grave (Child-Pugh C): Contraindicado. • Idosos: Sem ajuste inicial, monitorar potássio devido ao risco de hipercalemia. • Pacientes com inibidores leves/moderados de CYP3A4 (ex.: eritromicina, verapamil): Dose máxima de 25 mg/dia. • Pediatria: Não recomendado (segurança/eficácia não estabelecidas).
	Para a demanda referente à tecnologia eplerenona, não foram identificadas patentes vigentes no INPI até a data da busca realizada*.

Fonte: Bula da tecnologia (22) e dossiê do demandante (23). * Para mais informações consultar o Apêndice II.

Contraindicações: O medicamento é contraindicado em todos os pacientes com as seguintes condições:

- hipersensibilidade à eplerenona ou a qualquer componente deste medicamento;
- hipercalemia clinicamente significativa ou com condições associadas à hipercalemia;
- nível de potássio sérico > 5,0 mmol/L (mEq/L) no início do tratamento;
- insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 mL/min) na insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio [Eplerenona Pós-infarto agudo do miocárdio Estudo de eficácia e sobrevida da insuficiência cardíaca (EPHESUS)] e na Classe II da NYHA (crônica) insuficiência cardíaca [Eplerenona em Hospitalização de Pacientes Leve e Estudo de Sobrevida em Insuficiência Cardíaca (EMPHASISHF)];
- insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh);
- uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio ou inibidores potentes de CYP450 3A4, como cetoconazol, itraconazol e ritonavir (vide item 6. Interações Medicamentosas).

O medicamento também é contraindicado em pacientes tratados para hipertensão com as seguintes condições:

- diabetes tipo 2 com microalbuminúria;
- creatinina sérica > 2,0 mg/dL (ou > 177 µmol/L) em homens, ou >1,8 mg/dL (ou >159 µmol/L) em mulheres;
- uso concomitante com suplementos de potássio.
- insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina <50 mL/min).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista (22).

Cuidados e Precauções: Hipercalcemia: Monitorar potássio sérico antes do início, na 1ª semana, após 1 mês e periodicamente, especialmente em idosos, pacientes com insuficiência renal (inclusive microalbuminúria diabética) ou uso concomitante de IECA/BRA; reduzir dose se potássio >5,5 mmol/L; Função renal: Não administrar em CrCl <30 mL/min (ICFcr/pós-IM) ou CrCl <50 mL/min (hipertensão); monitorar função renal regularmente; Função hepática: Monitorar potássio em insuficiência hepática leve a moderada; Idosos: Maior risco de hipercalcemia devido ao declínio da função renal; monitorar potássio; Gravidez (categoria B): Usar com cautela, apenas se benefícios superarem riscos; sem estudos em gestantes; Lactação: Desconhecida excreção no leite humano; decidir entre interromper amamentação ou medicamento; Pediatria: Não recomendado (segurança/eficácia não estabelecidas); Interações medicamentosas: Evitar inibidores potentes de CYP3A4; dose máxima de 25 mg/dia com inibidores leves/moderados de CYP3A4; cautela com AINEs e lítio (risco de hipercalcemia/toxicidade); Outros: Contém lactose (evitar em síndrome de má-absorção de glicose-galactose); contém corantes (dióxido de titânio, óxidos de ferro) que podem causar reações alérgicas; pode causar tontura/síncope, afetando direção de veículos/máquinas; pode causar doping. (22) .

Eventos adversos: Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Hipercalcemia, tontura, tosse, diarreia, dor abdominal, fadiga, albuminúria, aumento de gamaglutamiltransferase, aumento de alanina aminotransferase, sintomas gripais; **Incomuns** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Faringite, eosinofilia, hipotireoidismo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia, insônia, cefaleia, hipoestesia, infarto do miocárdio, disfunção ventricular esquerda, fibrilação atrial, hipotensão ortostática, flatulência, vômitos, colecistite, prurido, hiperhidrose, espasmos musculares, dor musculoesquelética, dorsalgia, insuficiência renal, astenia, mal estar, aumento de ureia/creatinina no sangue, redução do receptor do fator de crescimento epidérmico, aumento de glicose no sangue. **Frequência desconhecida (pós- comercialização):** Angioedema, erupção cutânea (22).

5.2 Preços propostos para incorporação

No Quadro 4 a seguir estão elencados os preços da eplerenona 25 mg e 50 mg, considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e preços praticados em compras públicas.

Quadro 4. Preço da tecnologia considerando a proposta enviada pelo demandante, preços por comprimido.

Apresentação	Preço unitário proposto ¹	Preço unitário PMVG 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Comprimidos revestidos de 25 mg em embalagens com 30 comprimidos.	R\$ 1,28	R\$ 1,37	R\$ 1,94
Comprimidos revestidos de 50 mg em embalagens com 30 comprimidos.	R\$ 2,00	R\$ 1,96	ND

¹ Preço apresentado pelo demandante no Termo de Compromisso de Manutenção de Desconto (23);

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

³ Mediana do preço unitário por comprimido de 25 mg. Preço disponível em < https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html Acesso em: 24 de abril de 2026.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório consiste em analisar as evidências científicas disponíveis no relatório do demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da eplerenona associada à terapia padrão otimizada (IECA ou BRA, BB e, quando indicado, diuréticos e ARNI), em pacientes com idade ≥ 18 anos com ICFeR (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Busca e seleção das evidências

A equipe de elaboração do relatório realizou análise crítica da pergunta de pesquisa apresentada pelo demandante, considerando adequados a população, a intervenção e os desfechos propostos. Entretanto, foram realizados ajustes quanto ao comparador utilizado na análise, considerando o contexto terapêutico vigente no SUS. O PCDT de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) define como terapia padrão o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) e antagonistas da aldosterona, podendo estar ou não associados a diuréticos (8). Segundo o PCDT, a espironolactona é o antagonista da aldosterona recomendado na terapia padrão e está disponível no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (8). Dessa forma, para fins deste relatório, o comparador foi ajustado para placebo ou espironolactona via oral, na dose de 25 a 50 mg/dia, associada à terapia padrão otimizada (Quadro 5).

Quadro 5. Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação, outcomes [desfecho] e tipo de estudo) estruturada pela equipe de revisão.

Componente	Descrição	Avaliação
População	Pacientes com idade ≥ 18 anos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM, em classes funcionais NYHA II–IV.	Adequada
Intervenção (tecnologia)	Eplerenona administrada por via oral, em doses de 25 a 50 mg/dia, associada à terapia padrão otimizada (IECA ou BRA, BB e, quando indicado, diuréticos e ARNI).	Adequada, a intervenção pertence à classe farmacológica antagonistas de aldosterona, que integra o esquema de terapia padrão conforme PCDT de ICFeR.
Comparador	Placebo e espironolactona (25–50 mg/dia).	Parcialmente adequado. Considerado placebo ou espironolactona VO 25 a 50 mg/dia, associada a terapia padrão otimizada (IECA ou BRA, BB e, quando indicado, diuréticos e ARNI).

Desfechos (Outcomes)	Eficácia: – Mortalidade cardiovascular – Mortalidade por todas as causas – Hospitalizações por insuficiência cardíaca – Qualidade de vida – Remodelamento ventricular reverso Segurança: – Hipercalemia (potássio sérico >5,5 mmol/L) – Eventos adversos graves (ex.: insuficiência renal, hipotensão) – Descontinuação por eventos adversos – Incidência de ginecomastia ou disfunção sexual	Adequada Desfechos primários: – Mortalidade cardiovascular – Hospitalizações por insuficiência cardíaca – Qualidade de vida – Hipercalemia (potássio sérico >5,5 mmol/L) – Eventos adversos graves (ex.: insuficiência renal, hipotensão) – Descontinuação por eventos adversos Desfechos secundários: – Mortalidade por todas as causas – Hospitalização por qualquer causa – Remodelamento ventricular reverso – Incidência de ginecomastia ou disfunção sexual
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas com ou sem metanálise, publicados como artigos completos em periódicos científicos.	Adequada

Fonte: Elaboração própria

Quanto à seleção de estudos realizada pelo demandante, embora o fluxograma PRISMA apresentado no dossiê (Figura 3) informe a exclusão de estudos após leitura na íntegra, o documento não apresenta a relação dos estudos avaliados em texto completo e posteriormente excluídos, tampouco as justificativas individuais para exclusão. Essa ausência limita a transparência metodológica e compromete a reprodutibilidade da estratégia de seleção das evidências, uma vez que não permite verificar se os critérios de elegibilidade foram aplicados de forma consistente e adequada. Dessa forma, a não apresentação da lista de estudos excluídos constitui uma limitação relevante do relatório, especialmente no contexto de avaliação crítica da evidência científica utilizada para subsidiar a solicitação.

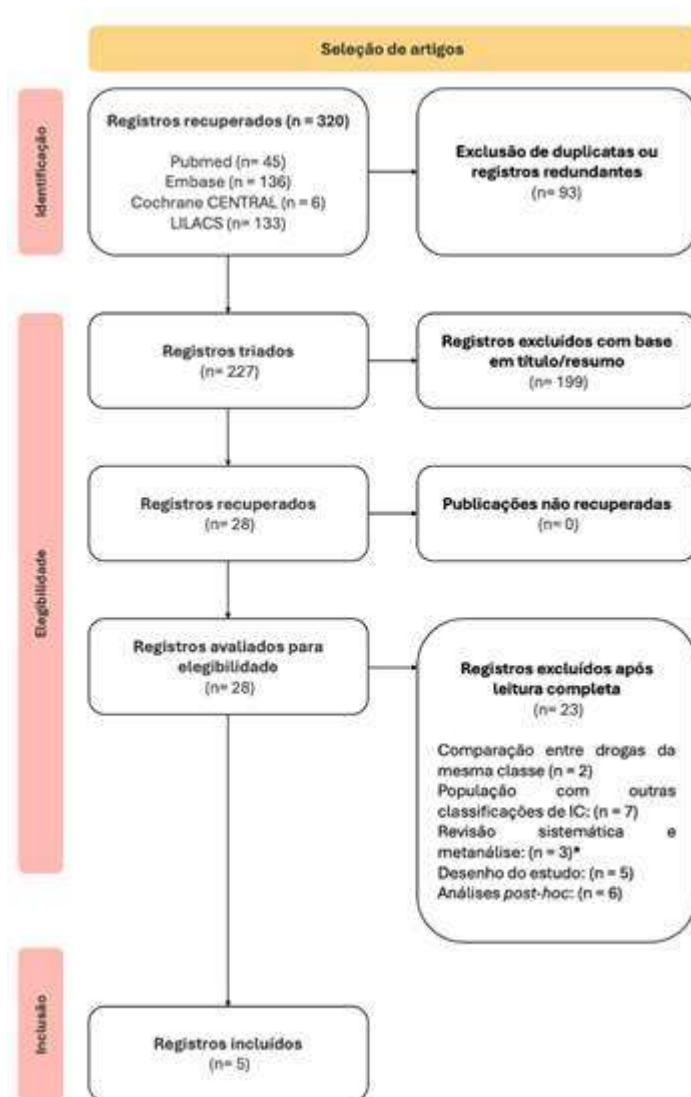


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante (23).

Considerando que o comparador definido pelo demandante foi avaliado como parcialmente adequado para o contexto desta análise, realizou-se busca complementar por evidências em revisões sistemáticas com metanálise que comparassem a eplerenona e espironolactona. Essa estratégia foi adotada ponderando-se que o dossiê do demandante incluiu apenas um estudo com comparação entre eplerenona e espironolactona, o qual apresenta tamanho amostral reduzido, limitando a robustez das conclusões. A equipe de revisão realizou buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, via PubMed, e Cochrane Library, conforme estratégia detalhada no Anexo I, sem restrição de idioma ou data de publicação. A busca resultou em 70 registros.

A triagem de títulos e resumos, bem como a seleção final após leitura dos textos completos, foi conduzida por dois avaliadores independentes. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso, com participação de um terceiro avaliador. As etapas de triagem e seleção dos estudos foram realizadas com o auxílio da ferramenta Rayyan. Dos 70 registros inicialmente identificados, oito revisões sistemáticas foram selecionadas para leitura na íntegra e, destas, apenas uma atendeu aos critérios de elegibilidade e foi incluída na análise (Figura 4).

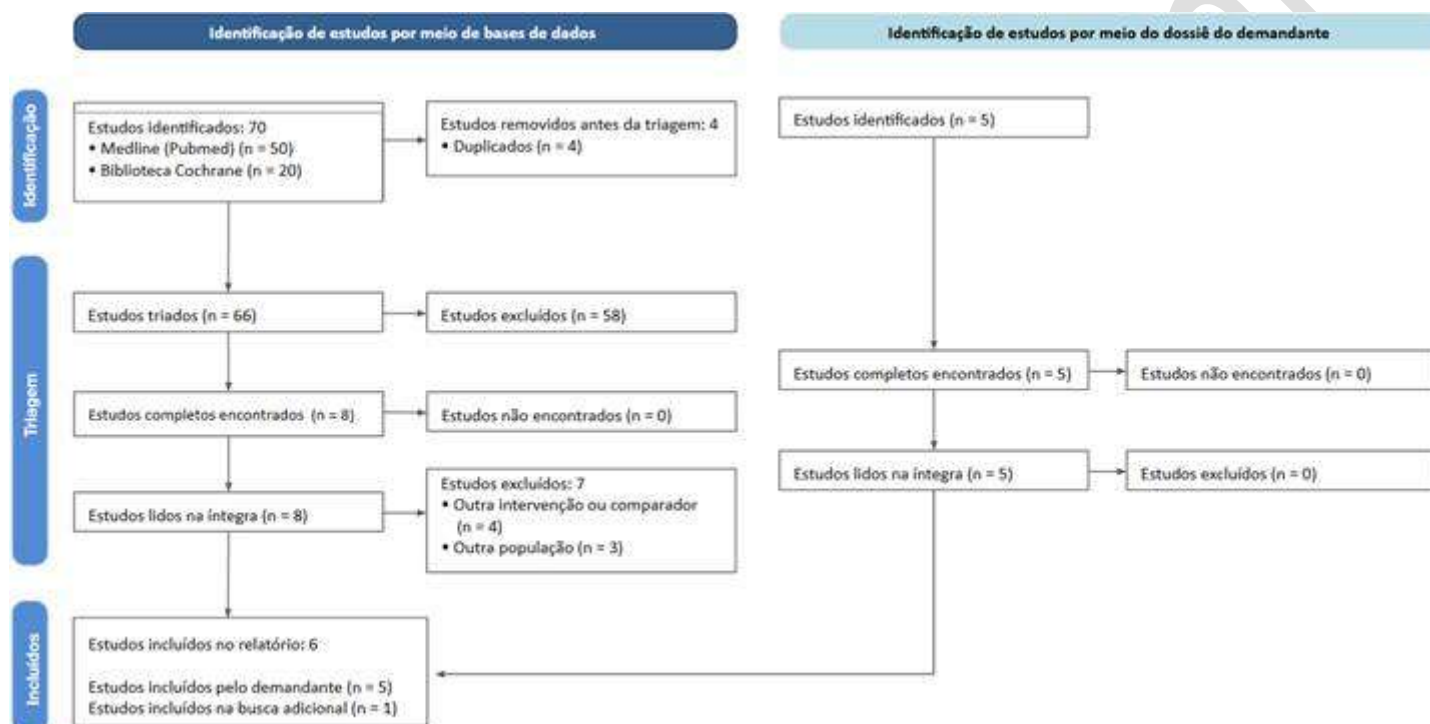


Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Fonte: Elaboração própria.

A relação completa dos estudos avaliados pela equipe de revisão encontra-se apresentada no Quadro 6. O quadro contempla os estudos selecionados para inclusão e aqueles excluídos após a leitura na íntegra, com as respectivas justificativas, a fim de garantir maior transparência metodológica e permitir a reprodutibilidade do processo de seleção das evidências.

Quadro 6. Avaliação da equipe de revisão sobre os estudos incluídos na síntese de evidências e estudos excluídos.

Incluídos pelo demandante e equipe de revisão		
Estudos	Título	Justificativa
Asakura et al., 2022	<i>Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Estudo atende parcialmente aos critérios definidos na PICO, utiliza placebo como comparador.
Naser et al., 2023	<i>The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure–HFrEF</i>	Estudo atende aos critérios definidos na PICO
Pitt et al., 2003	<i>Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction</i>	Estudo atende parcialmente aos critérios definidos na PICO, utiliza placebo como comparador.
Tsutsui et al., 2018	<i>Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF)</i>	Estudo atende parcialmente aos critérios definidos na PICO, utiliza placebo como comparador.
Zannad et al., 2011	<i>Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms</i>	Estudo atende parcialmente aos critérios definidos na PICO, utiliza placebo como comparador.
Incluídos pela equipe de revisão na busca adicional por revisões sistemáticas		
Estudos	Título	Justificativa
Pamporis et al., 2024	<i>Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis of 32 randomized trials</i>	Estudo atende aos critérios definidos na PICO
Excluídos pela equipe de revisão na busca adicional por revisões sistemáticas		
Estudos	Título	Justificativa
Dias et al., 2026	<i>Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiometabolic profile and liver health in individuals with increased cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Não apresenta os resultados individuais da eplerenona, reportando os achados de forma agrupada para bloqueadores da aldosterona em comparação ao placebo.
Elshahat et al., 2024	<i>Comparative effectiveness and safety of eplerenone and spironolactone in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis</i>	População fora do escopo da análise, por incluir pacientes com insuficiência cardíaca independentemente da fração de ejeção ventricular esquerda.
Ezekowitz e McAlister, 2009	<i>Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials</i>	População fora do escopo da análise, por incluir pacientes independentemente do tipo de fração de ejeção. Além disso, os resultados não foram apresentados especificamente para eplerenona, mas de forma agrupada para bloqueadores da aldosterona.

Wu <i>et al.</i> , 2025	<i>Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	População fora do escopo da análise, por incluir diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca, abrangendo insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), levemente reduzida/intermediária (ICFEi) e preservada (ICFEp).
Yang <i>et al.</i> , 2019	<i>Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Não apresenta comparação indireta entre eplerenona e espironolactona na metanálise em rede.
Zhang <i>et al.</i> , 2025	<i>Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a systematic review and meta-analysis</i>	Não apresenta os resultados individuais da eplerenona, reportando os achados de forma agrupada para bloqueadores da aldosterona em comparação ao placebo.
Guan <i>et al.</i> ,	<i>Life-Saving Drug or Potential Threat? The Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Myocardial Infarction: A Meta-Analysis.</i>	Não apresenta os resultados individuais da eplerenona, reportando os achados de forma agrupada para bloqueadores da aldosterona em comparação ao placebo.

Fonte: Elaboração própria.

6.2 Descrição dos estudos selecionados para a síntese de evidências

O estudo de Asakura *et al.*, 2022 (24), denominado EARLIER, consistiu em um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, realizado em 27 instituições no Japão. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da iniciação precoce da eplerenona em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda (ICA). Foram incluídos pacientes com idade ≥ 20 anos, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$ e evidência clínica de ICA, incluindo casos de ICA sem diagnóstico prévio (de novo), exacerbação aguda de insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca pós-infarto agudo do miocárdio. O estudo incluiu 300 participantes, randomizados na proporção 1:1 para receber eplerenona ou placebo. Embora a metodologia não tenha descrito formalmente a terapia concomitante como parte da intervenção do estudo, os pacientes incluídos encontravam-se em uso de terapia padrão otimizada para insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (IECA/BRA) em aproximadamente 90% dos casos, betabloqueadores em 64% e diuréticos em cerca de 90% dos participantes. A intervenção consistiu em eplerenona 25 mg uma vez ao dia, iniciada até 72 horas após a hospitalização, com aumento para 50 mg/dia após uma semana, conforme função renal e níveis séricos de potássio; o grupo controle recebeu placebo com o mesmo esquema posológico. O desfecho primário de eficácia foi o desfecho composto de morte cardiovascular ou primeira re-hospitalização por doença cardiovascular em até seis meses. Entre os desfechos secundários foram avaliados morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio não fatal, morte por qualquer causa e necessidade de dispositivos para insuficiência cardíaca. Os desfechos de segurança incluíram a incidência de eventos adversos. O estudo foi financiado por um projeto de promoção de ensaios clínicos da *Japan Medical Association*, com recursos do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão, enquanto os medicamentos do estudo foram fornecidos pela Pfizer USA.

O estudo de Naser *et al.*, 2023 (25), consistiu em um ensaio clínico prospectivo, randomizado e simples-cego, que buscou avaliar a eficácia da eplerenona em comparação à espironolactona sobre a função sistólica ventricular esquerda,

hospitalização e mortalidade cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram incluídos 142 pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA II–IV), fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 40\%$, NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, hospitalização prévia por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses e taxa de filtração glomerular estimada >30 mL/min/1,73 m². Os participantes foram randomizados em dois grupos para tratamento com eplerenona associada à terapia otimizada padrão (n=71) ou espironolactona associada à mesma terapia de base (n=71). O estudo não descreveu claramente a dose e a posologia dos antagonistas do receptor mineralocorticoide utilizados. Os pacientes foram acompanhados por um período de 12 meses. O desfecho primário de eficácia foi o composto de morte cardiovascular ou hospitalização por piora da insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários incluíram mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, além de parâmetros de remodelamento ventricular. Os desfechos de segurança incluíram descontinuação do tratamento e ocorrência de eventos adversos. O estudo declarou não ter recebido financiamento ou patrocínio institucional.

O estudo de Pitt *et al.*, 2003 (26), denominado EPHEUS, consistiu em um ensaio clínico multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 674 centros de 37 países. O objetivo foi avaliar o efeito da eplerenona sobre morbidade e mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) complicado por disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, em uso de terapia médica otimizada. Foram elegíveis pacientes randomizados entre 3 e 14 dias após IAM, com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 40\%$ e sinais clínicos de insuficiência cardíaca; em pacientes com diabetes mellitus e disfunção ventricular esquerda pós-IAM, não era necessária a presença de sintomas de insuficiência cardíaca. Os participantes foram randomizados para receber eplerenona (n=3319), iniciada na dose de 25 mg ao dia, com titulação até 50 mg ao dia, ou placebo (n=3313), ambos associados ao tratamento padrão. Os desfechos primários de eficácia foram morte por qualquer causa e o composto de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por evento cardiovascular. Os principais desfechos secundários incluíram morte cardiovascular e morte por qualquer causa ou qualquer hospitalização; a segurança foi avaliada por eventos adversos, sinais vitais e parâmetros laboratoriais, com destaque para distúrbios do potássio, incluindo hipercalemia e hipocalemia. O estudo foi financiado por subsídio da Pharmacia.

O estudo J-EMPHASIS-HF (27), é um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, conduzido em 52 centros no Japão e publicado em 2018, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da eplerenona em pacientes japoneses com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER), verificando a consistência dos resultados com o estudo EMPHASIS-HF. Foram elegíveis pacientes japoneses com idade ≥ 55 anos, insuficiência cardíaca crônica (ICC) de etiologia isquêmica ou não isquêmica, classe funcional NYHA II ou superior, FEVE $\leq 30\%$ ou $\leq 35\%$ quando associada ao complexo QRS largo >130 ms, em uso de terapia padrão para insuficiência cardíaca. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para eplerenona (n=111), iniciada na dose de 25 mg uma vez ao dia, com aumento para 50 mg uma vez ao dia após 4 semanas, podendo ser realizados ajustes de

dose conforme a função renal, ou placebo (n=110). O desfecho primário foi o composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários incluíram mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, hospitalizações por qualquer causa, por insuficiência cardíaca ou por causas cardiovasculares, hospitalização por piora da função renal ou hipercalemia, necessidade de adição ou aumento de medicamentos para insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e alterações de BNP e FEVE. A segurança foi avaliada por eventos adversos, descontinuação do tratamento e alterações laboratoriais, especialmente potássio sérico e função renal. O estudo foi financiado pela Pfizer, patrocinadora responsável pelo desenho e pela condução do ensaio, bem como pela coleta e análise dos dados e pela elaboração da primeira versão do manuscrito. O texto foi posteriormente revisado integralmente e modificado pelos autores.

O estudo de Zannad *et al.*, 2011 (28), denominado EMPHASIS-HF, consistiu em ensaio clínico multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em 278 centros de 29 países. O objetivo foi avaliar os efeitos da eplerenona, adicionada à terapia recomendada, sobre desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica e sintomas leves. Foram elegíveis pacientes com idade ≥ 55 anos, classe funcional NYHA II, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 30\%$ ou entre $>30\%$ e $\leq 35\%$ quando associada ao complexo QRS largo >130 ms, em uso de IECA, BRA ou ambos e betabloqueador, salvo contraindicação. Os participantes foram randomizados por sistema computadorizado em até 6 meses após hospitalização por causa cardiovascular, para receber eplerenona na dose de 25 mg uma vez ao dia, com aumento após 4 semanas para 50 mg uma vez ao dia, com ajustes conforme a função renal, ou placebo, ambos associados ao tratamento padrão. O desfecho primário foi o composto de morte por causas cardiovasculares ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários incluíram hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por qualquer causa, morte por qualquer causa, morte cardiovascular, hospitalização por qualquer causa e hospitalização por insuficiência cardíaca. A segurança foi avaliada por eventos adversos e eventos que levaram à interrupção do tratamento. O estudo foi financiado pela Pfizer, que participou da coleta, gerenciamento e análise dos dados, com replicação das análises por estatístico acadêmico independente. As características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos na síntese de evidências foram resumidamente apresentadas na Tabela 1.

Já o estudo de Pamporis *et al.*, 2024 (29) consistiu em uma revisão sistemática com metanálise em rede de ensaios clínicos randomizados, com o objetivo de avaliar comparativamente a eficácia e a segurança dos antagonistas do receptor mineralocorticoide em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Foram pesquisadas as bases MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane e ClinicalTrials.gov, sendo incluídos ensaios clínicos randomizados de fase II ou superior que avaliaram espironolactona, eplerenona, finerenona ou canrenona, comparados entre si ou contra controle não ativo, placebo ou tratamento padrão, em pacientes com ICFEr e fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 45\%$. Ao todo, foram analisados 32 ensaios clínicos randomizados, incluindo 15.685 participantes. As intervenções avaliadas foram agrupadas por princípio ativo, e diferentes doses de um mesmo medicamento foram combinadas em um único nó

de tratamento, de modo que a revisão não apresentou dose e posologia específicas para eplerenona ou espironolactona. Os desfechos primários de eficácia foram mortalidade por todas as causas e o composto de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por causa cardiovascular; os desfechos secundários incluíram morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, hospitalização por qualquer causa, hospitalização cardiovascular e alterações em FEVE, BNP e NT-proBNP. Os desfechos de segurança contemplaram hipercalemia, injúria renal, qualquer evento adverso, descontinuação do tratamento, hipotensão e ginecomastia. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela ferramenta RoB 2 da Cochrane. O estudo declarou ausência de conflitos de interesse e informou que não recebeu financiamento de agências públicas, comerciais ou sem fins lucrativos para seu desenho ou condução.

Tabela 1. Características demográficas dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	EARLIER (Asakura et al., 2022)		Naser et al., 2023		EPHESUS (Pitt et al., 2003)		EMPHASIS-HF (Zannad et. al, 2011)		J-EMPHASIS-HF (Tsutsui, 2018)	
Desenho do estudo, registro	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo (JMA-IIA00127)		Ensaio clínico randomizado, simples-cego		Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, internacional, duplo-cego, controlado por placebo		Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, internacional, duplo-cego, controlado por placebo (NCT00232180)		Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	
População	Adultos ≥ 20 anos, hospitalizados por ICA (FEVE ≤40%), incluindo ICA de novo, descompensação aguda de ICC ou IC pós IAM		Adultos ≥ 18 anos, com ICFer (FEVE ≤40%), classe funcional NYHA II–IV, NT-proBNP elevado e hospitalização prévia por IC nos últimos 12 meses		Pacientes pós IAM (FEVE ≤40%), e insuficiência cardíaca clínica ou diabetes mellitus.		Pacientes ≥55 anos, com ICC, classe funcional NYHA II, FEVE ≤30%, em uso de terapia padrão para insuficiência cardíaca.		Pacientes japoneses ≥55 anos, com ICFer, classe funcional NYHA II–IV, FEVE ≤30%, em uso de terapia padrão para insuficiência cardíaca.	
Tempo de acompanhamento	6 meses		12 meses		16 meses		36 meses		48 meses	
Grupos	Eplerenona	Placebo	Eplerenona	Espironolactona	Eplerenona	Placebo	Eplerenona	Placebo	Eplerenona	Placebo
Amostra, n	149	151	71	71	3319	3313	1364	1373	111	110
Idade, média ± DP	69,3 ± 9,6	66 ± 14,8	65,8 ± 7,2	65,7 ± 7,1	64±11	64 ± 12	68,7 ± 7,7	68,6 ± 7,6	69 ± 8,7	68,4±7,7
Sexo Masculino, (%)	67,1	78,1	68	69	72	70	77,3	78,1	76,6	82,7
Classificação NYHA, (%)										

I	4,7	7,9	7	8,7	NR	NR	-	-	-	-
II	37,6	33,8	50,3	48,6	NR	NR	100	100	82	83,6
III	43,6	38,4	37,2	36,8	NR	NR	-	-	18	16,4
IV	13,4	18,5	6,9	5,7	NR	NR	-	-	-	-
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, média ± DP	31 ± 5	30 ± 5	33,6 ± 3,4	34,6 ± 2,6	33 ± 6	33 ± 6	26,2 ± 4,6	26,1 ± 4,7	25,6 ± 5,0	26,6 ± 4,0
Infarto do miocárdio (histórico), (%)	19,5	19,2	35,1 ¹	34,5 ¹	27	27	50,3	50,6	25,2	35,5
Diabetes melito, (%)	39,6	40,4	41,4	42,2	32	32	33,7	29,1	33,3	46,4

Legenda: FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; ICA = insuficiência cardíaca aguda; ICC = insuficiência cardíaca crônica; ICFer = insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida; N = quantidade em número absoluto; NR = não relatado; NT-proBNP = Peptídeo natriurético tipo B N-terminal; NYHA = *New York Heart Association*, classificação funcional para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca; ¹ = doença cardíaca isquêmica;

Fonte: Elaboração própria

6.3 Efeitos desejáveis das tecnologias

Esta análise considerou as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos desejáveis da eplerenona, em comparação direta ou indireta com a espironolactona e o placebo. Foram definidos como desfechos primários de eficácia o composto mortalidade cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares, as hospitalizações por insuficiência cardíaca e qualidade de vida. Como desfechos secundários, foram considerados mortalidade por todas as causas, hospitalização por qualquer causa e parâmetros associados ao remodelamento ventricular reverso.

6.3.1 Morte cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares (desfecho primário)

No estudo EARLIER de Asakura e colaboradores (24), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos eplerenona (n=29, 19,5%) e placebo (n=26, 17,2%) para o desfecho composto de morte cardiovascular ou re-hospitalização por doença cardiovascular após 6 meses de acompanhamento (HR 1,09; IC95% 0,64–1,86). A análise de subgrupo realizada sugere ausência de benefício estatisticamente significativo da intervenção em comparação ao placebo, independentemente do subgrupo avaliado (Figura 5). Não foram observadas diferenças relevantes de efeito conforme classe funcional da NYHA (I–II e III–IV), presença de fibrilação atrial/flutter atrial, função renal avaliada pela taxa

estimada de filtração glomerular (TFGe), etiologia isquêmica ou não isquêmica, bem como uso de betabloqueadores e IECA/BRA (inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina).

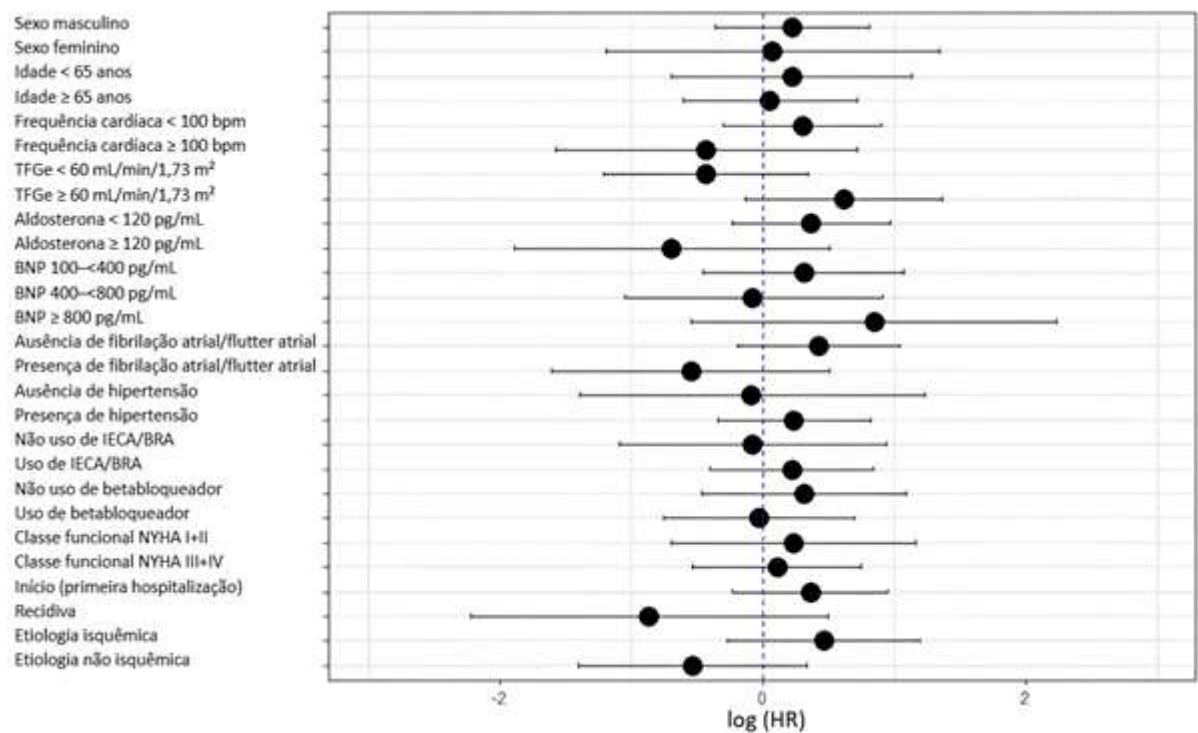


Figura 5. Hazard ratios para o desfecho composto de morte cardiovascular ou re-hospitalização inicial por insuficiência cardíaca, de acordo com os subgrupos.

Legenda: BNP = Peptídeo natriurético tipo B; FA = Fibrilação atrial; IECA/BRA = Inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina; NYHA = New York Heart Association; TFGe = Taxa de filtração glomerular estimada.

Fonte: Adaptado de Asakura *et al.*, 2022 (24).

No estudo de Naser *et al.*, 2023 (25), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com eplerenona e espironolactona quanto ao desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ao longo de 12 meses de acompanhamento, com hazard ratio (HR) de 0,95 (IC95% 0,73–1,27; p=0,675) (Figura 6).

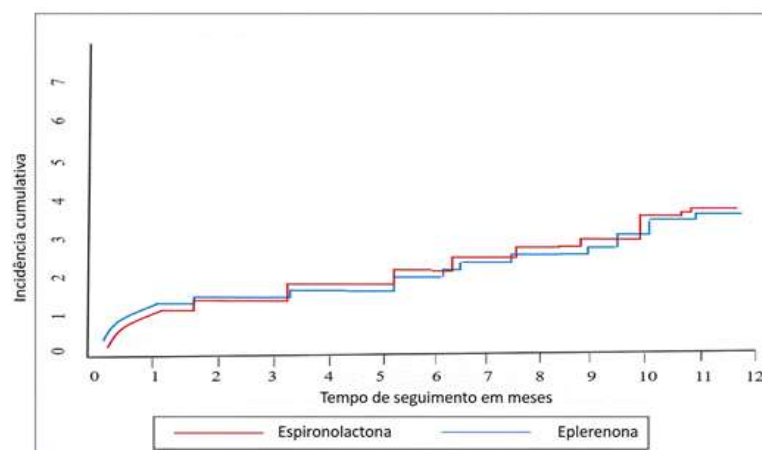


Figura 6. Incidência cumulativa do desfecho primário de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca em ambos os grupos.

Fonte: Adaptado de Naser *et al.*, 2023 (25).

No estudo EPHESUS (26), o desfecho primário composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por eventos cardiovasculares foi significativamente reduzido no grupo tratado com eplerenona em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 885 pacientes no grupo eplerenona e em 993 pacientes no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa do risco de 13% com o uso da eplerenona (RR 0,87; IC95%: 0,79–0,95; $p=0,002$) (Figura 7).

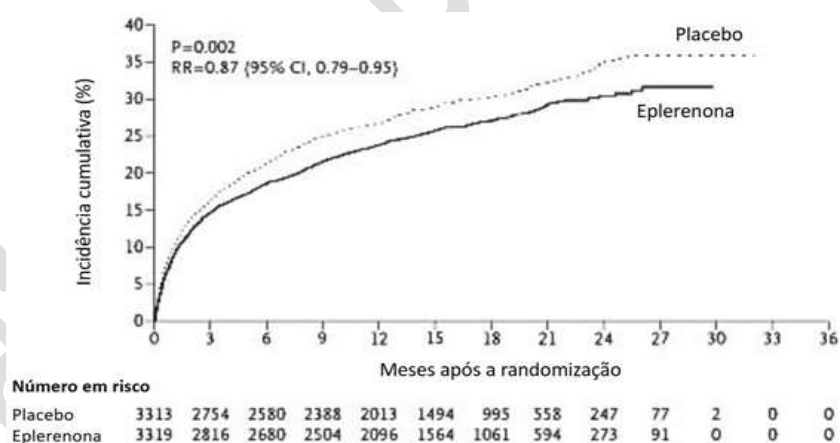


Figura 7. Taxa de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por eventos cardiovasculares.

Fonte: Adaptado de Pitt *et al.*, 2003 (26).

No estudo EMPHASIS-HF (28), o tratamento com eplerenona demonstrou redução estatisticamente significativa do desfecho primário composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca, em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 249 pacientes (18,3%) no grupo eplerenona e em 356 pacientes (25,9%) no grupo placebo. O hazard ratio foi de 0,63 (IC95%: 0,54–0,74; $p<0,001$), indicando redução relativa de 37% no risco do desfecho primário com eplerenona (Figura 8).

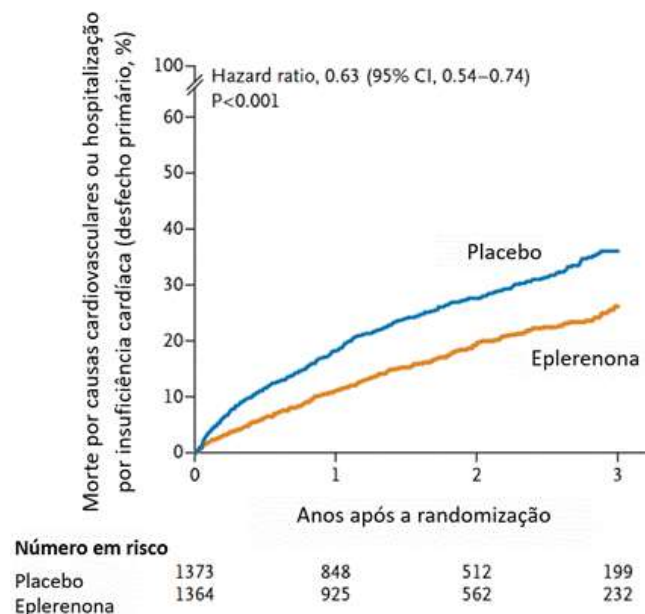


Figura 8. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Fonte: Adaptado de Zannad *et al.*, 2011 (28).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desfecho primário composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca, considerando a primeira ocorrência do evento (HR 0,85; IC95%: 0,53–1,36). Esse desfecho ocorreu em 33 pacientes (29,7%) no grupo tratado com eplerenona e em 36 pacientes (32,7%) no grupo placebo (Figura 9).

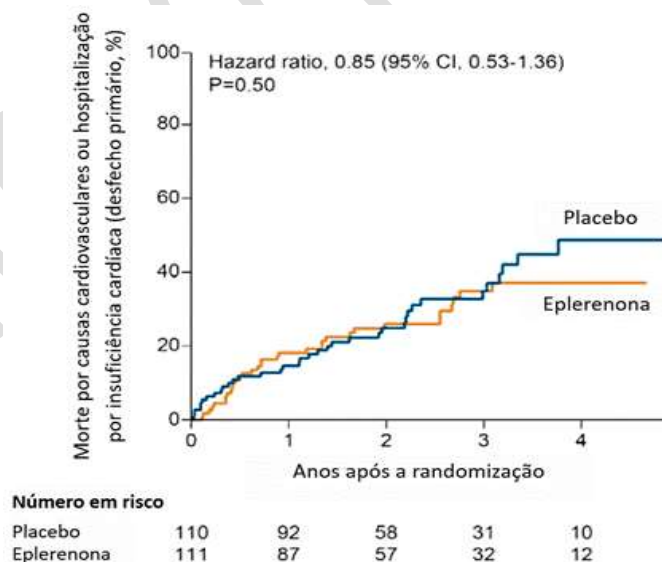


Figura 9. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Fonte: Adaptado de Tsutsui *et al.*, 2018 (27).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), em pacientes com ICFe (FEVE ≤45%) a comparação entre espironolactona e eplerenona para o desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por eventos

cardiovasculares não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. A evidência direta apresentou HR de 1,05 (IC95%: 0,66–1,68), enquanto a estimativa combinada da metanálise em rede indicou HR de 0,87 (IC95%: 0,64–1,19).

6.3.2 Hospitalizações por insuficiência cardíaca (desfecho primário)

No estudo EARLIER (24), o desfecho relacionado à hospitalização por insuficiência cardíaca foi avaliado por meio do desfecho composto de morte cardiovascular ou primeira re-hospitalização por insuficiência cardíaca. Após 6 meses de acompanhamento, esse desfecho ocorreu em 7 pacientes (4,7%) no grupo tratado com eplerenona e em 11 pacientes (7,3%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR 0,55; IC95% 0,21–1,43).

No estudo EPHESUS (26), o tratamento com eplerenona foi associado à redução estatisticamente significativa do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 345 pacientes no grupo eplerenona e em 391 pacientes no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa de 15% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,85; IC95%: 0,74–0,99; p=0,03). Além disso, o número de episódios de hospitalização por insuficiência cardíaca foi 23% menor entre os pacientes tratados com eplerenona (RR 0,77; p=0,002).

No estudo EMPHASIS-HF (28), o tratamento com eplerenona reduziu de forma estatisticamente significativa as hospitalizações por insuficiência cardíaca em comparação ao placebo. A primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 164 pacientes (12,0%) no grupo eplerenona e em 253 pacientes (18,4%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa de 42% no risco desse desfecho (HR 0,58; IC95%: 0,47–0,70; p<0,001) (Figura 10). Além disso, ao considerar o número total de hospitalizações por insuficiência cardíaca, incluindo eventos recorrentes, também foi observada redução significativa no grupo eplerenona, com 273 hospitalizações em comparação a 429 no grupo placebo, representando redução de 38% (p<0,001).

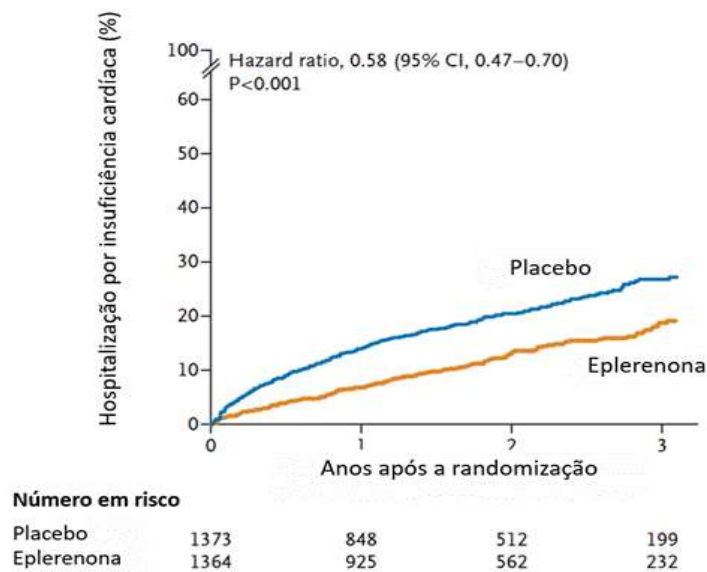


Figura 10. Hospitalização por insuficiência cardíaca.

Fonte: Adaptado de Zannad *et al.*, 2011 (28).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à hospitalização por insuficiência cardíaca. Esse desfecho ocorreu em 27 pacientes (24,3%) no grupo tratado com eplerenona e em 33 pacientes (30,0%) no grupo placebo (HR 0,75; IC95%: 0,45–1,25) (Figura 15). De forma complementar, a hospitalização por causas cardiovasculares também foi numericamente menor no grupo eplerenona, ocorrendo em 33 pacientes (29,7%) em comparação a 44 pacientes (40,0%) no grupo placebo, mas igualmente sem diferença estatisticamente significativa (HR 0,66; IC95%: 0,42–1,04; $p=0,07$).

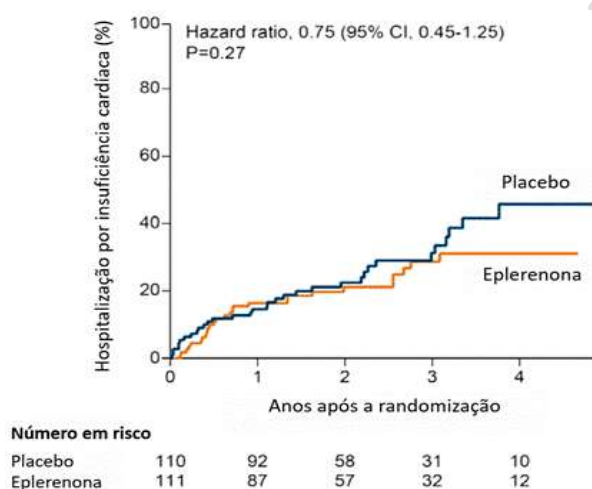


Figura 11 - Hospitalização por insuficiência cardíaca entre eplerenona e espironolactona

Fonte: Adaptado de Tsutsui *et al.*, 2018 (27).

Para hospitalização por insuficiência cardíaca, a comparação entre espironolactona e eplerenona na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29) não demonstrou diferença estatisticamente significativa. A evidência direta apresentou HR de 0,48 (IC95%: 0,06–3,93), com amplo intervalo de confiança, indicando elevada imprecisão. A estimativa indireta também não evidenciou diferença significativa entre as intervenções (HR 0,86; IC95%: 0,57–1,30).

6.3.3 Qualidade de vida (desfecho primário)

Nenhum dos estudos incluídos nesta análise avaliou este desfecho, não sendo possível analisar o impacto da eplerenona, em comparação ao placebo ou à espironolactona, sobre medidas relatadas pelos pacientes relacionadas à qualidade de vida, limitação funcional percebida ou bem-estar geral.

6.3.4 Mortalidade por todas as causas (desfecho secundário).

No estudo EARLIER (24), a mortalidade por todas as causas foi baixa e correspondeu exclusivamente a óbitos de causa cardiovascular. Foram registrados dois óbitos no grupo tratado com eplerenona (1,3%), enquanto não houve ocorrência de óbitos no grupo placebo. Em razão do reduzido número de eventos e da ausência de casos no grupo comparador, não foi possível estimar o hazard ratio (HR) para esse desfecho.

No estudo de Naser *et al.*, 2023 (25), os pacientes do grupo tratado com eplerenona apresentaram redução estatisticamente significativa da mortalidade por todas as causas em comparação ao grupo tratado com espironolactona (HR 0,64; IC95%: 0,44–0,93; $p=0,022$). Além disso, foi observada redução significativa da mortalidade cardiovascular no grupo eplerenona (HR 0,53; IC95%: 0,34–0,82; $p=0,007$), indicando menor risco de óbito em relação ao grupo comparador durante o período de acompanhamento (Figura 10).

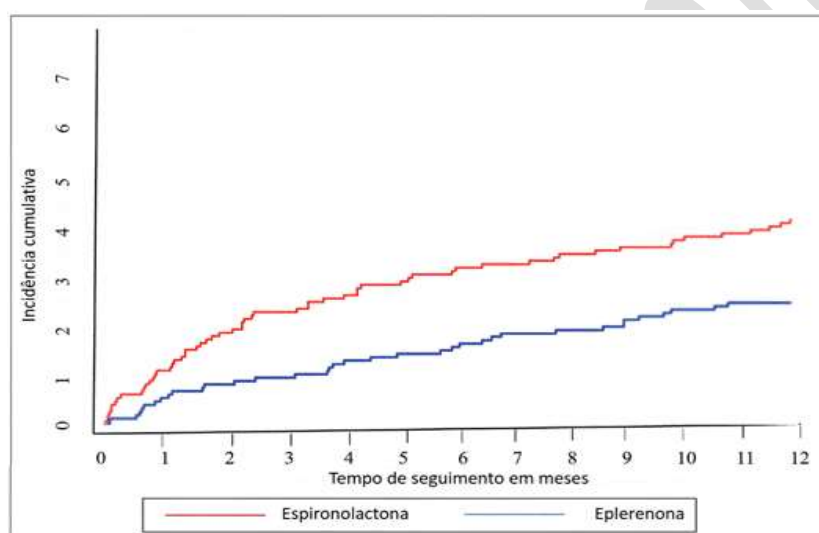


Figura 12 - Estimativas cumulativas de mortalidade cardiovascular em ambos os grupos.

Fonte: Adaptado de Naser *et al.*, 2023 (25)

No estudo EPHESUS (26), o tratamento com eplerenona foi associado à redução estatisticamente significativa da mortalidade por todas as causas em comparação ao placebo. Durante o seguimento, ocorreram 478 óbitos no grupo eplerenona e 554 no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa de 15% no risco de morte por qualquer causa (RR 0,85; IC95%: 0,75–0,96; $p=0,008$) (Figura 11). De forma semelhante, a mortalidade por causas cardiovasculares também foi significativamente menor no grupo eplerenona, com 407 óbitos (12,3%) em comparação a 483 óbitos (14,6%) no grupo placebo (RR 0,83; $p=0,005$).

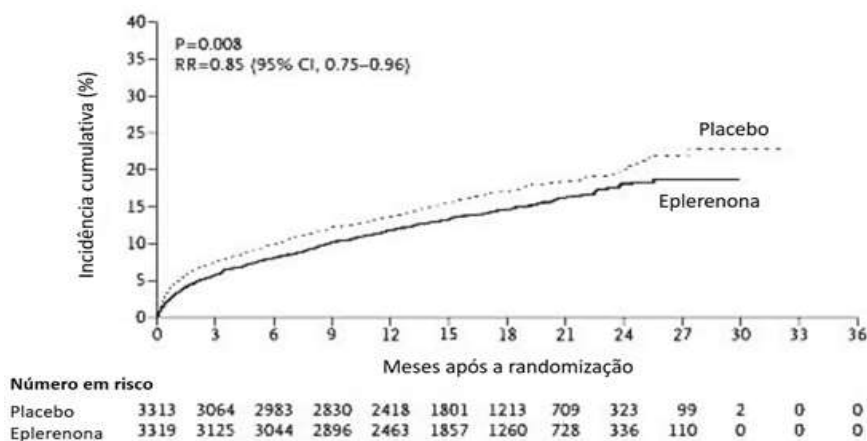


Figura 13 - Estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas.

Fonte: Adaptado de Pitt *et al.*, 2003 (26).

No estudo EMPHASIS-HF (28), o tratamento com eplerenona foi associado à redução estatisticamente significativa da mortalidade por qualquer causa em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 171 pacientes (12,5%) no grupo eplerenona e em 213 pacientes (15,5%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa de 24% no risco de morte por qualquer causa (HR 0,76; IC95%: 0,62–0,93; $p=0,008$) (Figura 12). De forma semelhante, a mortalidade por causas cardiovasculares também foi significativamente menor no grupo eplerenona, com 147 óbitos (10,8%) em comparação a 185 óbitos (13,5%) no grupo placebo (HR 0,76; IC95%: 0,61–0,94; $p=0,01$).

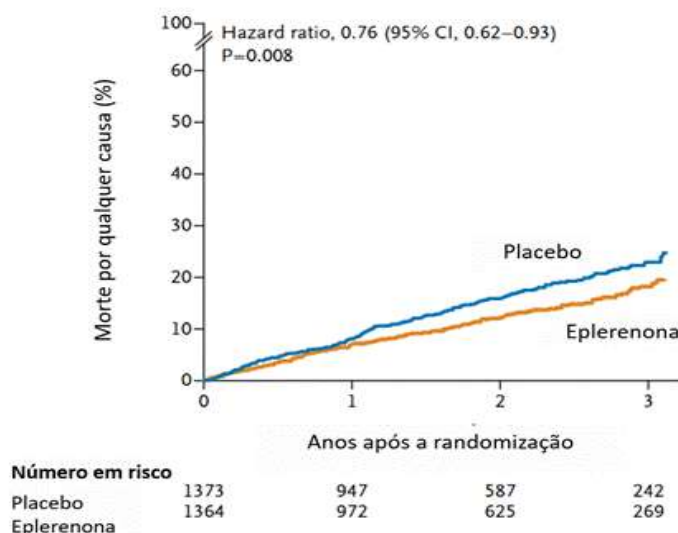


Figura 14 - Morte por qualquer causa.

Fonte: Adaptado de Zannad *et al.*, 2011 (28).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à mortalidade por todas as causas. Esse desfecho ocorreu em 17 pacientes (15,3%) no grupo tratado com eplerenona e em 10 pacientes (9,1%) no grupo placebo (HR 1,77; IC95%: 0,81–3,87; $p=0,15$) (Figura 13). De forma semelhante, a

mortalidade por causas cardiovasculares apresentou frequência numericamente maior no grupo eplerenona em comparação ao placebo (12,6% versus 5,5%), porém sem alcançar significância estatística (IC95%: 0,92–6,24; p=0,07).

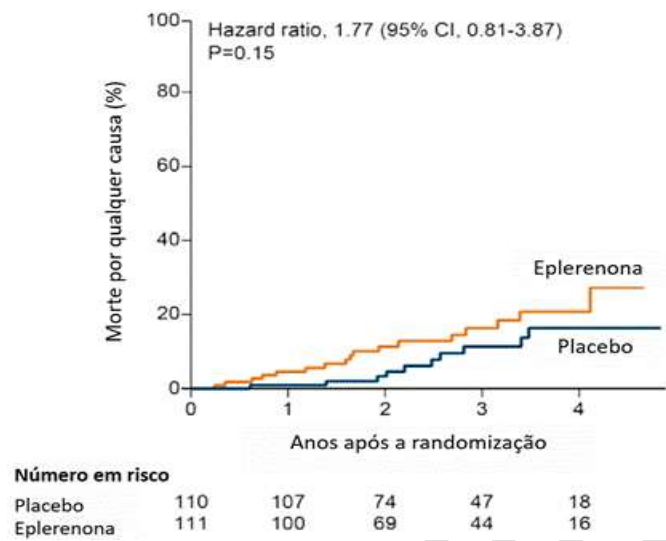


Figura 15 - Mortalidade por qualquer causa no ensaio clínico randomizado.

Fonte: Adaptado de Tsutsui *et al.*, 2018 (27).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a evidência direta favoreceu a eplerenona em comparação à espironolactona, com redução estatisticamente significativa do risco de morte (HR 0,62; IC95%: 0,41–0,94). Entretanto, a estimativa indireta não confirmou diferença significativa entre os tratamentos, apresentando HR de 0,99 (IC95%: 0,78–1,24). Dessa forma, embora a comparação direta sugira possível benefício da eplerenona, a evidência combinada apresenta incerteza quanto à superioridade entre os antagonistas do receptor mineralocorticoide para esse desfecho.

6.3.5 Hospitalizações por qualquer causa (desfecho secundário)

No estudo EPHESUS (26), a hospitalização por qualquer causa, avaliada pelo número de pacientes com pelo menos uma hospitalização, ocorreu em 1.493 pacientes no grupo eplerenona e em 1.526 pacientes no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR 0,95; IC95%: 0,89–1,02; p=0,20). De forma complementar, ao considerar o número total de episódios de hospitalização por qualquer causa, incluindo eventos recorrentes, foram registrados 2.815 episódios no grupo eplerenona e 2.984 no grupo placebo, também sem diferença estatisticamente significativa (RR 0,94; p=0,12). Assim, a eplerenona não demonstrou redução significativa das hospitalizações por qualquer causa em comparação ao placebo nesse estudo.

No estudo EMPHASIS-HF (28), a hospitalização por qualquer causa foi significativamente menor no grupo tratado com eplerenona em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 408 pacientes (29,9%) no grupo eplerenona e em 491 pacientes (35,8%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução estatisticamente significativa do risco de hospitalização por qualquer causa (HR 0,77; IC95%: 0,67–0,88; p<0,001).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), a hospitalização por qualquer causa foi significativamente menor no grupo tratado com eplerenona em comparação ao placebo. Esse desfecho ocorreu em 45 pacientes (40,5%) no grupo eplerenona e em 58 pacientes (52,7%) no grupo placebo, correspondendo a uma redução estatisticamente significativa do risco de hospitalização por qualquer causa (HR 0,65; IC95%: 0,44–0,97; $p=0,03$).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a estimativa indireta entre espironolactona e eplerenona para hospitalização por qualquer causa não demonstrou diferença estatisticamente significativa, com HR de 0,93 (IC95%: 0,54–1,61).

6.3.6 Remodelamento ventricular reverso (desfecho secundário)

No estudo EARLIER (24), os desfechos relacionados ao remodelamento ventricular reverso foram avaliados por meio de biomarcadores e parâmetros ecocardiográficos após 6 meses de acompanhamento. Observou-se redução dos níveis plasmáticos de BNP em ambos os grupos, com valores de 64,0 pg/mL no grupo eplerenona e 60,8 pg/mL no grupo placebo. Nas análises ecocardiográficas, houve redução das dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo de 4,0% no grupo eplerenona e de 2,6% no grupo placebo ($-0,95$; IC95%: $-2,21$ a $0,31$), além de aumento da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) de 18,1% e 13,0% ($1,56$; IC95%: $-0,70$ a $3,82$), contudo sem significância estatística entre os grupos.

No estudo de Naser *et al.*, 2023 (25) os desfechos relacionados ao remodelamento ventricular reverso foram avaliados por parâmetros ecocardiográficos após 12 meses de seguimento. O grupo tratado com eplerenona apresentou melhora significativa da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em comparação ao grupo espironolactona ($40,1 \pm 5,7\%$ versus $37,9 \pm 3,8\%$; $p<0,05$). Também foram observadas reduções significativamente maiores no volume sistólico final do ventrículo esquerdo ($17,8 \pm 4,4$ mL versus $6,3 \pm 2,5$ mL; $p<0,05$) e no diâmetro sistólico ventricular esquerdo ($6,7 \pm 0,2$ versus $2,7 \pm 0,5$; $p<0,05$) no grupo eplerenona. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à redução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo ($4,7 \pm 1,1$ mL versus $2,2 \pm 0,5$ mL; $p=0,103$) e do diâmetro diastólico ventricular esquerdo ($1,7 \pm 0,3$ versus $1,2 \pm 0,6$; $p=0,082$).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), os parâmetros associados ao remodelamento ventricular reverso foram avaliados por meio de parâmetros ecocardiográficos e biomarcadores. A eplerenona apresentou maior aumento da fração de ejeção ventricular esquerda em comparação à espironolactona na evidência direta, com diferença média de 3,96 pontos percentuais (MD 3,96; IC95%: 0,27–7,66), sugerindo benefício estatisticamente significativo. Contudo, a estimativa indireta não confirmou significância estatística (MD 1,17; IC95%: $-1,38$ a $3,72$). Para BNP, a evidência indireta sugeriu redução numérica com eplerenona em comparação à espironolactona (MD $-34,22$; IC95%: $-109,52$ a $41,08$), porém sem diferença estatisticamente significativa.

6.4 Efeitos indesejáveis das tecnologias

Quanto aos efeitos indesejáveis, a presente revisão avaliou a segurança da eplerenona em comparação ao placebo e à espironolactona. Foram considerados como desfechos principais de segurança os eventos adversos graves, incluindo hipercalcemia, insuficiência renal, hipotensão e descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos. Adicionalmente, a ocorrência de eventos adversos totais e a incidência de ginecomastia ou disfunção sexual foram analisadas como desfechos secundários de segurança. A Tabela 2 apresenta a síntese dos eventos adversos reportados nos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta análise.

Tabela 2 - Síntese das evidências de eventos adversos de interesse nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	EARLIER (Asakura <i>et al.</i> , 2022)(24)		Naser <i>et al.</i> , 2023 (25)		EPHESUS (Pitt <i>et al.</i> , 2003) (26)		EMPHASIS-HF (Zannad <i>et al.</i> , 2011) (28)		J-EMPHASIS-HF (Tsutsui <i>et al.</i> , 2018) (27)	
Grupo	Eplerenona (n = 148)	Placebo (n = 149)	Eplerenona (n = 71)	Espironolactona (n = 71)	Eplerenona (n=3307)	Placebo (n=3301)	Eplerenona (n=1360)	Placebo (n=1369)	Eplerenona (n=111)	Placebo (n=110)
Eventos adversos, n (%)	117 (79,1%)	118 (79,2%)	NR	NR	2608 (78,9%)	2623 (79,5%)	979 (72,0%)	1007 (73,6%)	102 (91,9%)	103 (93,6%)
Eventos adversos graves, n (%)	34 (23,0%)	31 (20,8%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Descontinuação por eventos adversos, n (%)	10 (6,8%)	6 (4,0%)	2 (2,8%)	5 (7,0%)	147 (4,4%)	149 (4,5%)	188 (13,8%)	222 (16,2%)	19 (17,1%)	20 (18,2%)
Eventos adversos relacionados ao tratamento, n (%)	36 (24,3%)	28 (18,8%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hipercalcemia, n (%)	6 (4,1%)	4 (2,7%)	2 (2,8%)	10 (14,2%)	113 (3,4%)	66 (2,0%)	109 (8,0%)	50 (3,7%)	8 (7,2%)	6 (5,5%)
Insuficiência renal	10 (6,8%)	9 (6%)	NR	NR	NR	NR	38 (2,8%)	41 (3,0%)	5 (4,5%)	10 (9,1%)
Hipotensão	3 (2%)	0 (0%)	NR	NR	NR	NR	46 (3,4%)	37 (2,7%)	4 (3,6%)	7 (6,4%)
Ginecomastia / disfunção sexual	NR	NR	0 (0%)	8 (11,2%)	12 (0,5%) / 21 (0,9%)	14 (0,6%) / 20 (0,9%)	10 (0,7%)	14 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)

Legenda: NR = Não relatado.

Fonte: Elaboração própria

6.4.1 Eventos adversos graves (desfecho primário)

O estudo EARLIER (24) não identificou diferenças estatisticamente significativas quanto à incidência de eventos adversos graves entre os grupos tratados com eplerenona (n=34; 23,0%) e placebo (n=31; 20,8%).

6.4.2 Hipercalcemia (desfecho primário)

No estudo EARLIER (24), conduzido em população japonesa, a incidência de hipercalcemia foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 6 pacientes (4,1%) no grupo tratado com eplerenona e em 4 pacientes (2,7%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (Tabela 2).

No estudo de Naser *et al.*, 2023 (25), a hipercalcemia foi menos frequente no grupo tratado com eplerenona, ocorrendo em 2,8% dos pacientes (n=2), em comparação a 14,2% (n=10) no grupo tratado com espironolactona (Tabela 2).

No estudo EPHESUS (26), a ocorrência de hipercalcemia foi significativamente maior no grupo tratado com eplerenona, sendo registrada em 113 pacientes (3,4%), em comparação a 66 pacientes (2,0%) no grupo placebo ($p<0,001$). De forma semelhante, a hipercalcemia grave, definida como concentração sérica de potássio $\geq 6,0$ mmol/L, também foi mais frequente com eplerenona, ocorrendo em 5,5% dos pacientes versus 3,9% no grupo placebo ($p=0,002$).

No estudo EMPHASIS-HF (28), a hipercalcemia foi significativamente mais frequente no grupo tratado com eplerenona em comparação ao placebo, ocorrendo em 109 pacientes (8,0%) versus 50 pacientes (3,7%), respectivamente ($p<0,001$). Entretanto, a descontinuação do tratamento em decorrência de hipercalcemia foi pouco frequente e semelhante entre os grupos, sendo observada em 15 pacientes (1,1%) no grupo eplerenona e em 12 pacientes (0,9%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,57$).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), a incidência de hipercalcemia foi semelhante entre os grupos de tratamento, ocorrendo em 8 pacientes (7,2%) no grupo eplerenona e em 6 pacientes (5,5%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,78$). A descontinuação do medicamento do estudo em decorrência de hipercalcemia também foi pouco frequente e comparável entre os grupos, sendo observada em 2 pacientes (1,8%) tratados com eplerenona e em 1 paciente (0,9%) no grupo placebo ($p=1,00$).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a incidência de hipercalcemia foi similar entre os grupos. A evidência direta entre eplerenona e espironolactona apresentou RR de 5,33 (IC95%: 0,66–43,05), com intervalo de confiança muito amplo e sem significância estatística, indicando elevada imprecisão. Já a estimativa indireta apresentou RR de 0,77 (IC95%: 0,46–1,28), também sem diferença estatisticamente significativa.

6.4.3 Hipotensão (desfecho primário)

No estudo EARLIER (24), a hipotensão foi pouco frequente, ocorrendo em 3 pacientes (2,0%) no grupo eplerenona e em nenhum paciente (0,0%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,245$). Não houve descontinuação do medicamento do estudo em decorrência de hipotensão em nenhum dos grupos, sugerindo baixo impacto desse evento adverso sobre a continuidade do tratamento.

No estudo EMPHASIS-HF (28), a hipotensão foi observada em 46 pacientes (3,4%) no grupo eplerenona e em 37 pacientes (2,7%) no grupo placebo. Apesar da frequência numericamente maior no grupo eplerenona, não houve

diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,32$), indicando ausência de aumento relevante do risco de hipotensão com eplerenona em comparação ao placebo.

A hipotensão foi pouco frequente e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no estudo J-EMPHASIS-HF (27). Esse evento ocorreu em 4 pacientes (3,6%) no grupo eplerenona e em 7 pacientes (6,4%) no grupo placebo ($p=0,37$), indicando ausência de aumento relevante do risco de hipotensão com eplerenona em comparação ao placebo.

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a eplerenona e espironolactona apresentam riscos semelhantes quanto a episódios de hipotensão. Embora a evidência indireta tenha sugerido menor risco de hipotensão com eplerenona em comparação à espironolactona (RR 0,13; IC95%: 0,01–1,31), o intervalo de confiança incluiu o valor de neutralidade, indicando incerteza estatística.

6.4.4 Insuficiência renal (desfecho primário)

A ocorrência de insuficiência renal foi semelhante entre os grupos no estudo EARLIER (24), sendo registrada em 10 pacientes (6,8%) no grupo eplerenona e em 9 pacientes (6,0%) no grupo placebo ($p=0,988$). A interrupção de tratamento em decorrência desse evento ocorreu em apenas um paciente (0,7%) no grupo eplerenona e em nenhum paciente no grupo placebo ($p=0,997$).

A ocorrência de insuficiência renal foi baixa e semelhante entre os grupos no estudo EMPHASIS-HF (28). Esse evento foi relatado em 38 pacientes (2,8%) no grupo eplerenona e em 41 pacientes (3,0%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções ($p=0,82$).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), a insuficiência renal ocorreu em 5 pacientes (4,5%) no grupo eplerenona e em 10 pacientes (9,1%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,19$). A descontinuação do tratamento em decorrência desse evento foi rara, não sendo observada no grupo eplerenona e ocorrendo em 1 paciente (0,9%) no grupo placebo ($p=0,50$).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a evidência direta não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre eplerenona e espironolactona (RR 0,93; IC95%: 0,26–3,38) quanto à insuficiência renal. A estimativa indireta sugeriu tendência de menor risco com eplerenona (RR 0,46; IC95%: 0,21–1,02), porém o intervalo de confiança incluiu o valor de neutralidade. Assim, embora haja tendência favorável à eplerenona na análise indireta, os resultados não permitem afirmar diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

6.4.5 Descontinuação do tratamento por eventos adversos (desfecho primário)

No estudo EARLIER (24), a descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos ocorreu em 10 pacientes (6,8%) no grupo tratado com eplerenona e em 6 pacientes (4,0%) no grupo placebo. Apesar da frequência numericamente maior no grupo intervenção, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No estudo EPHESUS (26), a descontinuação permanente do tratamento em decorrência de eventos adversos ocorreu em proporções semelhantes entre os grupos. Ao todo, 296 pacientes interromperam definitivamente a medicação do estudo por eventos adversos, sendo 147 pacientes no grupo eplerenona e 149 pacientes no grupo placebo.

No ECR de Naser *et al.*, 2023 (25), a descontinuação do tratamento com antagonistas do receptor mineralocorticoide ocorreu em 2 pacientes (2,8%) no grupo eplerenona e em 5 pacientes (7,0%) no grupo espironolactona.

No estudo EMPHASIS-HF (28), a descontinuação do medicamento do estudo devido a eventos adversos ocorreu em 188 pacientes (13,8%) no grupo tratado com eplerenona e em 222 pacientes (16,2%) no grupo placebo. Embora a frequência tenha sido numericamente menor no grupo eplerenona, a diferença entre os grupos não alcançou significância estatística ($p=0,09$).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), os eventos adversos representaram a principal causa de descontinuação do tratamento. Esse desfecho ocorreu em proporções semelhantes entre os grupos, sendo observado em 16 pacientes (14,4%) no grupo eplerenona e em 18 pacientes (16,4%) no grupo placebo.

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a evidência direta entre eplerenona e espironolactona apresentou RR de 0,47 (IC95%: 0,04–4,92), sem significância estatística e com elevada imprecisão. Entretanto, a evidência indireta indicou menor risco de descontinuação com eplerenona em comparação à espironolactona (RR 0,57; IC95%: 0,41–0,81), com diferença estatisticamente significativa. Esses resultados sugerem potencial vantagem da eplerenona quanto à manutenção do tratamento, embora a evidência direta seja limitada.

6.4.6 Quaisquer eventos adversos (desfecho secundário)

No estudo EARLIER (24), a incidência global de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre eplerenona e placebo. Eventos adversos de qualquer natureza ocorreram em 117 pacientes (79,1%) no grupo eplerenona e em 118 pacientes (79,2%) no grupo placebo ($p=1,000$).

No estudo EPHESUS (26), a ocorrência de pelo menos um evento adverso foi semelhante entre os grupos, sendo registrada em 2.608 pacientes (78,9%) no grupo eplerenona e em 2.623 pacientes (79,5%) no grupo placebo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções para esse desfecho ($p=0,57$).

A incidência de eventos adversos de qualquer natureza foi semelhante entre os grupos no estudo EMPHASIS-HF (28), sendo observada em 979 pacientes (72,0%) no grupo eplerenona e em 1.007 pacientes (73,6%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,37$). Entre os eventos adversos avaliados, a hipercalemia foi o evento mais frequente de interesse, com 159 casos no total, considerando ambos os grupos.

A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos no estudo J-EMPHASIS-HF (27). Eventos adversos de qualquer natureza foram relatados em 102 pacientes (91,9%) no grupo eplerenona e em 103 pacientes (93,6%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa entre as intervenções ($p=0,80$).

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a incidência de quaisquer eventos adversos foi inferior no grupo eplerenona em comparação à espironolactona, com redução estatisticamente significativa do risco de eventos adversos (RR 0,86; IC95%: 0,77–0,97). Sugerindo um melhor perfil de tolerabilidade global da eplerenona em relação à espironolactona na metanálise em rede.

6.4.7 Ginecomastia ou disfunção sexual (desfecho secundário)

No ECR de Naser *et al.*, 2023 (25), a ocorrência de ginecomastia foi observada apenas no grupo tratado com espironolactona, acometendo 11,2% (n=8) dos pacientes, enquanto nenhum caso foi relatado no grupo eplerenona.

No estudo EPHEUS (26), a incidência de eventos adversos endócrinos e relacionados à função sexual foi baixa e semelhante entre os grupos. A ginecomastia ocorreu em 12 pacientes (0,5%) no grupo eplerenona e em 14 pacientes (0,6%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,70). De forma semelhante, a incidência de impotência foi equivalente entre os grupos, sendo observada em 21 pacientes (0,9%) tratados com eplerenona e em 20 pacientes (0,9%) no grupo placebo (p=1,00).

No estudo EMPHASIS-HF (28), a incidência de ginecomastia ou outros distúrbios mamários foi baixa e semelhante entre os grupos, ocorrendo em 10 pacientes (0,7%) no grupo eplerenona e em 14 pacientes (1,0%) no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,54). A descontinuação do tratamento em decorrência desses eventos também foi rara e comparável entre os grupos, sendo observada em 2 pacientes (0,1%) no grupo eplerenona e em 2 pacientes (0,1%) no grupo placebo (p=1,00).

No estudo J-EMPHASIS-HF (27), a ginecomastia não foi relatada em nenhum dos grupos avaliados durante o período de acompanhamento.

Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a espironolactona foi a única intervenção associada ao aumento estatisticamente significativo do risco de ginecomastia, apresentando RR de 7,01 (IC95%: 3,57–13,79; p<0,001). A evidência direta entre eplerenona e espironolactona não demonstrou diferença estatisticamente significativa, com RR de 0,31 (IC95%: 0,01–7,41), refletindo elevada imprecisão. Contudo, a evidência indireta indicou risco significativamente menor de ginecomastia com eplerenona em comparação à espironolactona (RR 0,12; IC95%: 0,05–0,27). Esse achado é compatível com o perfil farmacológico mais seletivo da eplerenona e sugere menor ocorrência de eventos adversos endócrinos em comparação à espironolactona.

6.5 Limitações das evidências

Entre as principais limitações identificadas nos estudos incluídos nesta análise, destaca-se que apenas o estudo de Naser *et al.*, 2023 (25) realizou comparação entre eplerenona e espironolactona. Entretanto, esse estudo apresentou tamanho amostral reduzido, com inclusão de 142 participantes, o que limita a precisão das estimativas e a robustez das conclusões.

Os demais ensaios clínicos randomizados compararam a eplerenona ao placebo, o que representa uma limitação relevante para esta avaliação, uma vez que a espironolactona já integra a terapia padrão recomendada no PCDT de insuficiência cardíaca crônica e está disponível no SUS (8). Dessa forma, esses estudos contribuem principalmente por meio de comparações indiretas em relação ao comparador de maior interesse para o contexto da análise.

Outra limitação refere-se ao perfil clínico da população incluída nos estudos. Observou-se que a maior proporção dos pacientes avaliados nos ECR apresentava classe funcional NYHA II, caracterizando população com sintomatologia menos grave. Apenas os estudos EARLIER e Naser incluíram proporções mais expressivas de pacientes em classes NYHA III e IV (24,25). O estudo EMPHASIS-HF incluiu exclusivamente pacientes em NYHA II, enquanto o J-EMPHASIS-HF também apresentou predominância dessa classe funcional, com aproximadamente 80% dos participantes (27,28). Já o estudo EPHESUS não informou a classificação NYHA da população incluída (26).

As principais limitações do estudo de Pamporis *et al.*, 2024 (29) referem-se à heterogeneidade metodológica e clínica dos estudos incluídos e às restrições inerentes à metanálise em rede. Os autores adotaram as definições de desfechos conforme cada estudo primário, o que pode reduzir a comparabilidade entre os ensaios e impactar a generalização dos resultados. Além disso, pacientes com FEVE entre 41% e 45% também foram analisados como ICFEr, embora os autores considerem que esse grupo apresenta perfil semelhante ao de pacientes com FEVE <40%.

Adicionalmente, três dos cinco ECR incluídos foram financiados ou patrocinados pela indústria farmacêutica (26–28). Em dois desses estudos, o patrocinador participou da coleta e da análise dos dados, enquanto em um estudo a extensão dessa participação não foi claramente especificada (27). Esse aspecto foi considerado como uma limitação na avaliação crítica da evidência.

Diante dessas limitações metodológicas, clínicas e de aplicabilidade, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados, especialmente quanto à extrapolação para a população-alvo do SUS e à comparação entre eplerenona e espironolactona.

6.6 Certeza geral da evidência (GRADE)

A certeza das evidências dos ECR foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), com base em critérios que aumentam ou diminuem a certeza na evidência, conforme detalhado nas Tabelas 3 e 4.

A avaliação da certeza da evidência (GRADE) do uso de eplerenona em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida engloba três eixos principais: desfechos clínicos, de segurança e parâmetros ecocardiográficos, cada um com níveis distintos de confiança.

Desfechos Clínicos de Eficácia (Eplerenona vs. Placebo): Os desfechos de eficácia apresentaram níveis de confiança que variam de muito baixos a moderados. A certeza da evidência foi classificada como moderada para mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca, com ambas sofrendo rebaixamento exclusivamente por inconsistência grave. Na mortalidade, o ensaio de Tsutsui *et al.*, 2018 (27) demonstrou uma direção

de efeito contrária aos demais estudos, enquanto na hospitalização por IC, a variação na magnitude do efeito reflete heterogeneidade populacional entre as pesquisas. Ademais, cabe ressaltar que o estudo de Azakura (2022) não apresenta efeito relativo para os desfechos de mortalidade por causas cardiovasculares e de mortalidade por todas as causas, uma vez que um dos numeradores é igual a zero. Desta feita, optou-se por apresentar os números absolutos de ambos os desfechos.

A certeza caiu para baixa no desfecho de hospitalização por qualquer causa, em virtude de inconsistência (resultados conflitantes, como ausência de efeito no estudo EPHESUS e benefício no EMPHASIS-HF) e de uma imprecisão grave, visto que o intervalo de confiança agrupado cruza a linha de nulidade (0,71–1,01). Por fim, a evidência para morte por causas cardiovasculares é de muito baixa certeza, penalizada pela imprecisão muito grave.

Desfechos de Segurança (Eplerenona vs. Placebo): Em contraste com os dados de eficácia clínica, os desfechos de eventos adversos graves específicos contam com uma certeza de evidência alta, sem nenhum rebaixamento. A evidência confirma com segurança que a eplerenona afeta diretamente o potássio: ela aumenta a hipercalemia (4,8% contra 2,6% no placebo), mas atua na redução expressiva da hipocalemia (0,7% contra 2,0%). Além disso, a certeza também é alta para atestar que os riscos da medicação são equivalentes aos do placebo quanto ao comprometimento renal (3,3% vs. 3,7%), hipotensão (3,3% vs. 2,7%) e ginecomastia (0,5% vs. 0,6%). No caso da ginecomastia, houve um apontamento de evidência indireta no estudo Zannad *et al.*, 2011 (28) (que agrupou a condição com "outros distúrbios mamários"), mas o domínio não foi rebaixado dada a raridade extrema do evento e a consistência com os demais ensaios. Ademais, para o desfecho de ginecomastia, não é possível calcular risco relativo no estudo de Tsutsui (2017), uma vez que não ocorreram casos de ginecomastia entre os grupos. O mesmo pode ser observado no estudo de Azakura (2022) para o desfecho de hipotensão, onde três ($n = 3$) pacientes apresentaram o evento adverso no braço da eplerenona, mas não houve registros no braço do placebo. Optou-se por apresentar os números absolutos de ambos os desfechos.

A ocorrência de qualquer evento adverso global obteve classificação moderada, sofrendo rebaixamento apenas por uma imprecisão leve, já que o intervalo de confiança de 95% (0,97–1,01) toca a linha de ausência de diferença, gerando discreta incerteza sobre a equivalência absoluta das taxas globais (74,0% com intervenção vs. 75,4% com placebo).

Parâmetros Ecocardiográficos (Eplerenona vs. Espironolactona): Para a comparação direta entre os antagonistas mineralocorticoides na melhora cardíaca, os desfechos de Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (LVEF) e Global Longitudinal Strain (GLS) revelaram qualidade muito baixa. A evidência, extraída de apenas dois estudos com 206 participantes (25,30), sofreu rebaixamento por um risco de viés muito grave devido problemas metodológicos como o desenho unicêntrico, falta de adjudicação independente e falhas/ausência de cegamento, além de imprecisão grave, com falta de relato adequado dos intervalos de confiança e valores de p limítrofes.

Embora os dados apontem um benefício numérico superior para a eplerenona (por exemplo, no estudo Nabati *et al.*, 2021 a LVEF obteve um aumento médio de 7,64% com eplerenona contra 2,65% com espironolactona em 6 meses), a

incerteza nesses resultados é extrema, o que significa que o efeito real da droga sobre a função sistólica pode ser consideravelmente diferente do relatado.

Relatório preliminar

Tabela 3 - Avaliação da certeza da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Eplerenona comparado a placebo para pacientes com idade ≥ 18 anos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV.

Avaliação de Certeza							Certeza geral das evidências				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral das evidências	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com comparação	Com intervenção		Risco com comparação	Diferença de risco com intervenção
Óbito por causas cardiovasculares											
9890 (4 ECRs) ¹⁻⁴	não grave	grave ^a	não grave	não grave	N/A	⊕⊕⊕○ Moderada	674/4947 (13.6%)	570/4943 (11.0%)	RR 0.846 (0.762 a 0.939)	141 por 1.000	21 menos por 1.000 (de 32 menos para 8 menos)
Mortalidade por todas as causas											
9888 (4 ECRs) ¹⁻⁴	não grave	grave ^b	não grave	não grave	N/A	⊕⊕⊕○ Moderada	777/4945 (15.7%)	668/4943 (13.5%)	RR 0.860 (0.782 a 0.946)	157 por 1.000	22 menos por 1.000 (de 34 menos para 8 menos)
Hospitalização por insuficiência cardíaca											
3258 (4 ECRs) ¹⁻⁴	não grave	não grave	não grave	grave ^c	N/A	⊕⊕⊕○ Moderada	297/1634 (18.2%)	198/1624 (12.2%)	RR 0.738 (0.674 a 0.808)	182 por 1.000	48 menos por 1.000 (de 59 menos para 35 menos)
Hospitalização por qualquer causa											
9590 (3 ECRs) ^{2,3,4}	não grave	grave ^d	não grave	grave ^e	N/A	⊕⊕○○ Baixa	2075/4796 (43.3%)	1946/4794 (40.6%)	RR 0.938 (0.895 a 0.983)	433 por 1.000	27 menos por 1.000 (de 45 menos para 7 menos)

a. $I^2 = 51.9\%$. Dois estudos^{1,3} mostram efeito na direção oposta. Os dois grandes ensaios clínicos^{1,4} mostram benefício consistente.

b. $I^2 = 39.2\%$. Dois estudos^{1,3} mostram efeito na direção oposta. Os dois grandes ensaios clínicos^{1,4} mostram benefício consistente.

c. Dois estudos^{1,3} não apresentam significância estatística, passando pela linha de nulidade.

d. $I^2=76.2\%$. Apesar de todos os estudos estarem na mesma direção, a heterogeneidade é expressiva.

e. Dois estudos^{2,3} não apresentam significância estatística, passando pela linha de nulidade.

Referências:

1. **Asakura M, Ito S, Yamada T, Saito Y, Kimura K, Yamashina A, et al. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother 2022;8(2):108–17.**
2. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348(14):1309–21.**
3. **Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). Circ J 2017;82(1):148–58.**
4. **Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364(1):11–21.**

Tabela 4 - Avaliação da certeza da evidência dos desfechos relacionado à eventos adversos, por meio da ferramenta GRADE.

Eplerenona comparado a placebo para pacientes com idade ≥ 18 anos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (FEVE $\leq 40\%$) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pós-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV.2

Avaliação de Certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral das evidências	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com comparação	Com intervenção		Risco com comparação	Diferença de risco com intervenção
Qualquer evento adverso											
3247 (3 ECRs) ^{2,3,5}	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	1228/1628 (75.4%)	1198/1619 (74.0%)	0,981 (0,943 a 1,021)	754 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 43 menos para 16 mais)
Evento adverso grave (hipercalemia)											
10081 (5 ECRs) ¹⁻⁵	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	132/5038 (2.6%)	250/5043 (5.0%)	1,890 (1,537 a 2,324)	26 por 1.000	23 menos por 1.000 (de 14 menos para 35 mais)
Evento adverso grave (hipocalemia)											
9855 (4 ECRs) ^{1-3,5}	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	97/4929 (2.0%)	36/4926 (0.7%)	0,372 (0,254 a 0,543)	20 por 1.000	12 menos por 1.000 (de 15 menos para 9 menos)
Evento adverso grave (ginecomastia)											
9558 (3 ECRs) ^{2,3,5}	não grave	não grave	não grave ^c	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	28/4780 (0.6%)	22/4778 (0.5%)	0,981 (0,943 a 1,021)	6 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)
Evento adverso grave (insuficiência renal)											
3247 (3 ECRs) ^{1,3,5}	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	60/1628 (3.7%)	53/1619 (3.3%)	0,887 (0,618 a 1,275)	37 por 1.000	4 menos por 1.000

											(de 14 menos para 10 mais)
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------------

Evento adverso grave (hipotensão)

3247 (4 ECRs) ^{1,3,4,5}	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	48/1737 (2.8%)	62/1736 (3.6%)	1,284 (0,739 a 2,186)	28 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 7 menos para 33 mais)
-------------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	-------------------	-------------------	--------------------------	--------------	---

- O IC agrupado de 95% é muito estreito (0,97–1,01), mas tangencia o valor nulo (inclui 1,0). Embora o IC seja estreito, a falta de uma diferença clara introduz uma ligeira imprecisão para concluir sobre a equivalência. No entanto, dado o grande tamanho da amostra (>10.000) e o IC estreito, este resultado é limítrofe.
- Tamanho da amostra moderado (n = 193 participantes que concluíram o estudo, de um total de 226 participantes randomizados); intervalos de confiança para as diferenças entre os grupos não foram relatados; altos desvios padrão são inconsistentes com estimativas precisas.
- Indiretividade observada em Zannad 2011, que avaliou 'ginecomastia ou outros distúrbios mamários' combinados. Essa indiretividade foi considerada não grave (sem rebaixamento) devido à raridade do evento (<1%) e à consistência com o desfecho isolado em outros ensaios.

Referências:

- Asakura M, Ito S, Yamada T, Saito Y, Kimura K, Yamashina A, et al. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(2):108–17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309–21.
- Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J* 2017;82(1):148–58.
- Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ Hear Fail.* 2010;3: 347–353. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909
- Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11–21.

6.7 Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados

O risco de viés dos ECR incluídos nesta análise foi avaliado seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 2.0), classificando o estudo em cinco domínios (Processo de randomização, Desvios das intenções pretendidas, Dados ausentes dos desfechos, Mensuração do desfecho e Seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 16.

Resumidamente, o estudo de Naser *et al.*, 2023 (25) e Nabati *et al.*, 2021 (30) apresentaram alto risco de viés e os demais, baixo risco de viés. O estudo de Naser *et al.*, 2023 (25) foi avaliado com alto risco de viés em grande parte dos domínios e nos outros, algumas preocupações, principalmente por falta de informações, o que gera dúvidas e, portanto, este estudo deve ser avaliado com cautela. No Domínio 1 (risco de viés decorrente do processo de randomização), foi avaliado com alto risco de viés, pois os autores não descreveram como foi realizado o processo de randomização, assim como não mencionaram nenhum método para administrar centralmente ou alocar as intervenções aos participantes. Ademais, identificou-se uma semelhança excessiva nas características basais, não sendo compatível com o acaso, sugerindo um problema com a randomização. No domínio 2 (risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas) os autores não trazem informações referentes ao cegamento tanto dos pacientes, quanto dos profissionais que avaliam os desfechos e aqueles que realizam as intervenções. Além disso, não há informações referente a realizações de análises para estimar o efeito da alocação à intervenção, assim como para avaliar algum potencial impacto nos resultados. No domínio 3 (Dados ausentes dos desfechos), foi considerado com algumas preocupações em que os autores não relatam os dados sobre a extensão dos desfechos ausentes, assim como não mencionam a realização de qualquer análise de sensibilidade e não descrevem o uso de métodos estatísticos para lidar com dados ausentes ou perdas de seguimento. O domínio 4 (Mensuração do desfecho) foi avaliado com algumas considerações por grande parte dos desfechos medidos possuírem uma margem para subjetividade humana (ex.: método de Simpson). Por último, o domínio 5 (avalia o viés de seleção dos resultados reportados), apresentou alto risco de viés em que não há nenhuma menção a um protocolo pré-publicado, plano de análise estatística ou registro formal do ensaio clínico; há evidências de relato seletivo de medições de desfechos baseadas nessa comparação interna (ex.: dados agregados, indisponibilidade de time points e de variáveis coletadas) e os autores não apresentam plano de análise, além da descrição estatística ser muito superficial.

No estudo de Nabati *et al.*, 2021 (30) os domínios 1, 2 e 5 foram avaliados com algumas preocupações pelo estudo não trazer informações referentes ao processo de randomização e alocação dos participantes, assim como não foi identificado nenhuma menção a qualquer protocolo realizado. Já o domínio 4 foi avaliado com alto risco de viés pelo não cegamento do estudo, por parte dos participantes e dos avaliadores e, por isso, alguns desfechos podem estar enviesados. Ademais, o N do estudo é muito pequeno e alguns participantes decidiram sair do estudo por simplesmente se sentirem melhor.

No relatório do demandante, foi colocado que o estudo J-EMPHASIS-HF (27), apresentava uma ausência de descrição detalhada sobre os métodos de alocação gerando incerteza quanto ao risco de viés de seleção, entretanto a equipe de revisão avaliou a descrição como o padrão e com dados suficientes.

Da mesma forma, o relatório do demandante descreve que o estudo EARLIER (24), apresentou alterações no prazo de randomização e leve desequilíbrio nas taxas de descontinuação, o que levanta preocupações adicionais. A equipe de revisão discorda, não sendo identificado nenhuma alteração no prazo de randomização, assim como não houve desequilíbrio nas taxas de descontinuação.



Figura 16 - Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ECR identificados.

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020.

6.8 Avaliação do nível de confiança das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade metodológica da única revisão sistemática incluída foi realizada utilizando o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2)*, composto por 16 itens, ilustrados no Quadro 7. Esta revisão foi classificada como revisão com nível de confiança baixo ou criticamente baixo por não apresentar as fontes de financiamento dos estudos incluídos e não considerar o risco de viés ao interpretar e ou discutir os resultados.

Quadro 7 - Avaliação do nível de confiança das revisões sistemáticas, por meio da ferramenta AMSTAR-2.

Itens do AMSTAR-2	Pamporis <i>et al.</i> 2024
1. Componentes do PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão?	Sim
2. Os métodos de revisão foram estabelecidos previamente? Desvios do protocolo?	Sim
3. Seleção de desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim
4. Estratégia de busca abrangente?	Sim
5. Seleção de estudo em duplicata?	Sim
6. Extração de dados em duplicata?	Sim
7. Lista de estudos excluídos e justificativa?	Sim
8. Descreve os estudos incluídos com detalhes adequados?	Sim
9. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais?	Sim
10. Relatório sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	Não
11. Metanálise: métodos adequados?	Sim
12. Metanálise: potencial impacto do risco de viés nos resultados?	Sim
13. Considera o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	Não
14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade?	Sim
15. Investigação adequada sobre viés de publicação e discussão sobre isso?	Sim
16. Relata quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse?	Sim
Classificação final: nível de confiança da revisão sistemática	Baixo

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O conjunto de evidências analisado sugere que os benefícios da eplerenona parecem mais consistentes nos estudos EMPHASIS-HF e EPHEUS, estudos que incluíram a maior quantidade de pacientes nos quais a eplerenona versus placebo, adicionada à terapia padrão, reduziu significativamente desfechos como morte cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares, mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca. Entretanto, os estudos EARLIER e J-EMPHASIS-HF não demonstraram diferenças estatisticamente significativas nos desfechos primários compostos para a eplerenona em comparação com o placebo, o que introduz incerteza quanto à magnitude e à consistência do benefício em diferentes populações.

Na comparação com a espironolactona, considerada o comparador mais relevante para o contexto do SUS por já integrar a terapia padrão recomendada, a evidência direta é limitada. Apenas o estudo Naser *et al.*, 2023 (25) comparou diretamente eplerenona e espironolactona, contudo possui tamanho amostral reduzido, o que limita a precisão das estimativas. Nesse estudo, não houve diferença significativa no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, embora tenham sido observados resultados favoráveis à eplerenona para os desfechos secundários de mortalidade por todas as causas e parâmetros de remodelamento ventricular. Na metanálise em rede de Pamporis *et al.*, 2024 (29), a evidência indireta também não demonstrou diferença estatisticamente

significativa entre a eplerenona e espironolactona para os desfechos primários, morte cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares e hospitalização por insuficiência, bem como para os desfechos secundários.

Quanto aos efeitos indesejáveis, a eplerenona apresentou perfil geral de segurança semelhante ao placebo nos ensaios clínicos randomizados incluídos, com incidência comparável de eventos adversos totais, insuficiência renal, hipotensão e descontinuação do tratamento por eventos adversos na maioria dos estudos. O principal evento adverso de interesse foi a hipercalemia, cuja incidência foi maior com eplerenona em alguns estudos, especialmente quando comparada ao placebo, reforçando a necessidade de monitoramento periódico do potássio sérico e da função renal durante o tratamento. Em comparação à espironolactona, a eplerenona apresentou sinais de melhor tolerabilidade para eventos adversos endócrinos, particularmente ginecomastia, além de menor descontinuação do tratamento na evidência indireta da metanálise em rede. Para os demais eventos adversos avaliados, a incidência foi, em geral, semelhante entre eplerenona e espironolactona.

Dessa forma, a eplerenona parece apresentar pouca ou nenhuma diferença em comparação ao placebo para os desfechos avaliados. Em relação à espironolactona, o benefício incremental permanece ainda mais incerto, considerando que a evidência direta é escassa e baseada em estudo de pequeno porte, enquanto a evidência indireta não demonstrou superioridade da eplerenona para os desfechos primários e secundários analisados neste relatório. Assim, a potencial vantagem da eplerenona parece estar mais relacionada ao perfil de segurança e tolerabilidade, especialmente menor risco de ginecomastia e menor descontinuação em comparação à espironolactona, do que a uma superioridade clara em desfechos de mortalidade ou hospitalização.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma avaliação econômica de custo-efetividade, para comparação do medicamento eplerenona versus espironolactona ou ausência de tratamento em pacientes adultos, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (NHYA classe II-IV). A apresentação das informações sobre a abordagem metodológica e os respectivos resultados deve ser considerada em conjunto com as considerações da equipe de revisão crítica realizada na sequência.

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (31).

Quadro 8 - Características do estudo de avaliação econômica.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Eplerenona versus espironolactona ou placebo	Parcialmente adequado. O comparador placebo não se aplica no contexto do SUS, conforme tratamentos disponíveis e informados no PCDT de Insuficiência Cardíaca.
População em estudo	Pacientes adultos com ICFeR (NYHA classe II-IV)	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Qualidade de vida	Adequado
Horizonte temporal	10 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos de saúde	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	1) – Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY);	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Sim.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	1) Custos médicos diretos de hospitalizações relacionadas ou não à Insuficiência Cardíaca; 2) Custos médicos diretos devido ao manejo de eventos de saúde de complicações da Insuficiência cardíaca.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Int\$ - Dólar internacional com paridade de poder de compra.	Inadequado. Conforme diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde, os resultados da análise devem ser apresentados em Reais (R\$)/QALY em análises de custo-utilidade.
Método de modelagem	Modelo de Markov com redes bayesianas e diagramas de influência	Parcialmente adequado. Não foi descrito como a análise de Bayes foi integrada ao modelo.
Pressupostos do modelo	1) Foi assumido que a coorte hipotética com idade média de 67 anos, 36% com etiologia isquêmica e 64% não isquêmica, com base em dados da coorte brasileira B-CaRe:QCO-HF. 2) Modelo de Markov clássico com os seguintes estados de saúde incluídos no modelo: IC estável, Hospitalização por IC, Hospitalização não-relacionada à IC, e óbito.	Parcialmente adequado. A inclusão de hospitalização não relacionada à IC não
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Parcialmente apresentado.

Fonte: Elaboração própria

Desenho do modelo

O modelo econômico proposto foi descrito como um coorte de transição de estados de saúde do tipo Markov para simular a história natural da insuficiência cardíaca (Figura 17). A população inicial do estudo inicia no modelo com idade média de 67 anos, 36% com etiologia isquêmica e 64% não isquêmica, com base em dados da coorte brasileira B-CaRe:QCO-HF. A coorte entra no modelo de Markov nos seguintes estados de saúde e proporções: (I) IC estável (vivo sem hospitalização nos últimos 12 meses) – 61%, (II) vivo após hospitalização por IC -19%, (III) vivo após hospitalização não relacionada à IC – 20% (Figura 12). A duração do ciclo foi de um ano. A medida de desfecho de efetividade foi anos de vida ajustados pela qualidade (em inglês, QALY). O desfecho de custo foi mensurado em reais (R\$), durante o horizonte previsto. O horizonte temporal foi definido em 10 anos, justificado pela expectativa de vida média de 3,4 anos na coorte B-CaRe:QCO-HF. Esse horizonte também está alinhado com informação do PCDT de Insuficiência Cardíaca, que referem alta mortalidade nessa população em cinco anos. O demandante informa que foi adotada a perspectiva do SUS na análise econômica e que resultados de saúde e custos foram descontados em 5% anualmente.

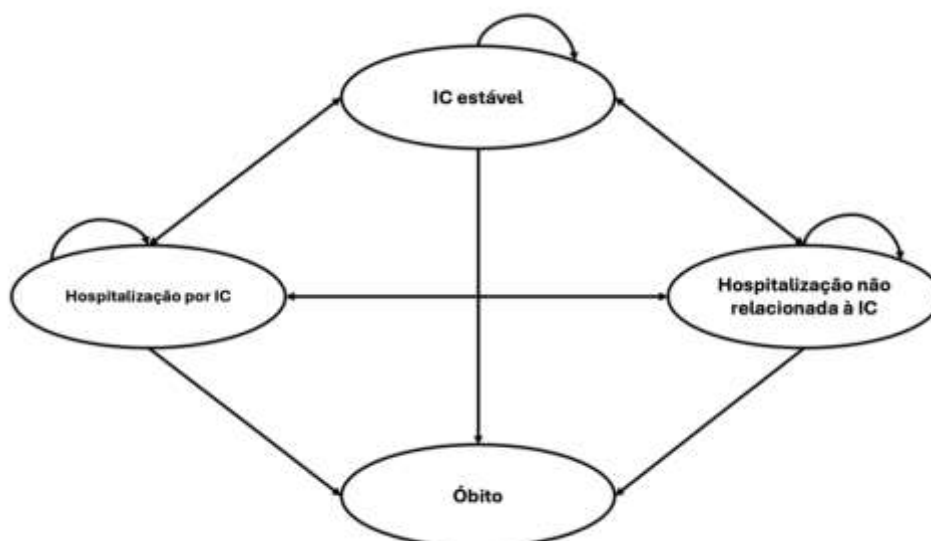


Figura 17 - Estrutura do modelo de Markov de análise de custo-utilidade para progressão de doença na Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida NYHA classe II-IV).

Fonte: Relatório do demandante (23).

O demandante descreveu que a coorte B-CaRe:QCO-HF (Brasília Cardiovascular Registry for Quality of Care and Outcomes in Heart Failure) foi composta por 1.066 indivíduos adultos com ICFeR (classe NYHA II-IV), dos quais 96% eram atendidos exclusivamente pelo SUS. Essa coorte, representativa de regiões do Distrito Federal (Paranoá, Sobradinho, Guará e Gama), incluiu pacientes com etiologia isquêmica (36%) e não isquêmica (64%), com coleta de dados retrospectiva em 39% dos casos (hospitalizações consecutivas entre março de 2021 e janeiro de 2024) e prospectiva em 61% (indivíduos sem hospitalizações recentes de junho de 2022 a janeiro de 2024).

Segundo relato do demandante, a idade média dos participantes foi de 71±15,5 anos, 47,9% de mulheres e mediana de tempo com IC de 3,8 anos (IQR 1,0-5,9), com uso prevalente de BB (90%) e IECA/BRA/ARNi (94,6%). Após seguimento médio de 2,1±1,1 anos, foram observados 124 óbitos (11,6%), 382 hospitalizações por IC e 34 hospitalizações não relacionadas à IC, sem diferenças significativas entre etiologias isquêmica e não isquêmica.

Transição entre estados de saúde

As probabilidades de transição foram obtidas a partir da coorte selecionada, e para o efeito de cada medicamento comparado foi utilizado o *hazard ratio* gerado de metanálise em rede realizada para essa finalidade. O demandante informou que essa metanálise foi realizada com estudos que analisaram medicamentos da classe de antagonistas de receptor mineralocorticoide: espironolactona, eplerenona, finerenona e canrenona (Tabela 5 e Tabela 6). Considerando que esses dois últimos medicamentos não fazem parte do escopo da análise proposta nesse relatório, os dados relativos a ambos não foram incluídos nessa análise crítica.

Foi descrito ainda que as probabilidades de transição foram ajustadas por faixa etária com dados de mortalidade cardiovascular do IBGE, levando a um incremento de 13% a cada ano de idade adicional. A referência desses dados não foi encontrada para verificação.

O efeito da eplerenona e da espironolactona sobre a probabilidade de hospitalização não relacionada à IC foi considerado nulo para uma abordagem conservadora quanto ao impacto dos medicamentos em eventos não relacionados (Tabela 5).

A incidência de eventos adversos a partir do uso de espironolactona ou eplerenona foram atribuídos a partir de metanálise em rede apresentada pelo demandante (Tabela 6).

Tabela 5 - Hazard ratio estimado em comparação indireta (metanálise em rede), para hospitalização por IC, realizada pelo demandante.

Comparador				
		Eplerenona	Espironolactona	Placebo
Tratamento ativo	Eplerenona	-	0,8842 [0,4546;1,7196]; p=0,7168	0,6048 [0,4062;0,9006]; p=0,0133
	Espironolactona	1,1310 [0,5815;2,1998]; p=0,7168	-	0,6841 [0,4015;1,1656]; p=0,1626
	Placebo	1,6534 [1,1104;2,4619]; p=0,0133	1,4618 [0,8579;2,4909]; p=0,1626	-

Nota: O grupo de referência foi a terapia padrão (placebo); houve 10 comparações pareadas (10 estudos), 5 tratamentos e 5 delineamentos, com 4 componentes ativos; a análise de heterogeneidade/inconsistência indicou $\tau^2 = 0,00435$, $\tau = 0,0208$, $I^2 = 4,7\%$ [2,3%–5,9%] e $Q = 2,64$ ($p = 0,4808$).
Fonte: Adaptado de Koeche *et al.*, 2025 (32).

Tabela 6 - Hazard ratio estimado em comparação indireta (metanálise em rede) para mortalidade por todas as causas, realizada pelo demandante.

Comparador				
Tratamento ativo		Eplerenona	Espironolactona	Placebo
	Eplerenona	-	1,1225 [0,9703; 1,2986]; p=0,1200	0,8468 [0,7690; 0,9324]; p<0,0001
	Espironolactona	0,8908 [0,7700; 1,0306]; p=0,1200	-	0,7543 [0,6762; 0,8415]; p<0,0001
	Placebo	1,1809 [1,0725; 1,3004]; p<0,0001	1,3256 [1,1884; 1,4788]; p<0,0001	-

Fonte : Relatório do demandante (23).

Medida de qualidade de vida relacionada à saúde

O dossiê de submissão apresenta que os valores de utilidade para utilização no modelo foram obtidos a partir de um estudo transversal realizado no Brasil. Foram recrutados 198 participantes com IC, com classificação NYHA I a IV que responderam ao questionário SF-36 (33). Foram incluídos 144 participantes das classes NYHA II-IV. O demandante utilizou os dados do artigo selecionado para estimar por mapeamento os scores de utilidade por meio das tabelas de EQ-5D.

Custos aplicados ao modelo econômico

A unidade monetária utilizada na análise econômica foi o dólar internacional com paridade de poder de compra (1 Int\$ = R\$ 2,53, obtido a partir do Banco Mundial), atualizada de 2023 para 2024 pelo IPCA acumulado no período. Para permitir a demonstração dos valores para avaliação da Conitec, a equipe de análise crítica converteu todos os valores do dossiê em reais (R\$).

O demandante utilizou no modelo os preços dos medicamentos obtidos a partir do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), com alíquota de ICMS de 17%. Os custos anuais com uso de medicamentos para IC foram calculados proporcionalmente à parcela de pacientes em uso de cada medicamento: beta-bloqueador, inibidor de ECA, bloqueador dos receptores de angiotensina II e inibidor do receptor de angiotensina e da neprilisina (Tabela 7). Essas proporções foram obtidas da coorte B-CaRe:QCO-HF.

Os custos de acompanhamento incluíram consultas médicas, de enfermagem e nutrição, exames laboratoriais, transporte e infraestrutura ambulatorial. Os custos de eventos de hospitalização foram apurados a partir do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH-SUS) e o custo adicional por óbito foi considerado na transição para o estado de morte no modelo.

Tabela 7 - Custos anuais informados pelo demandante com medicamentos utilizados na Insuficiência Cardíaca.

Classe de Medicamento / Dose Média Observada no Estudo Observacional	Consumo de Comprimidos por Mês (n)	PMVG Máx.	Preço de Referência = MPGP Máx. + ICMS 17%	Percentual de Indivíduos na Respectiva Terapia	Custo Proporcional por Medicamento	Custo Proporcional por Classe
Ivabradina ou Digoxina						R\$ 5,81
Digoxina 0,25 mg	30	R\$ 8,65	R\$ 10,64	7,6%	R\$ 0,81	
Ivabradina 5 mg	60	R\$ 68,24	R\$ 94,45	5,3%	R\$ 5,01	
Betabloqueadores						R\$ 62,72
Carvedilol 6,25 mg	60	R\$ 67,88	R\$ 81,78	64,2%	R\$ 52,50	
Metoprolol 50 mg	30	R\$ 28,21	R\$ 33,98	19,2%	R\$ 6,52	
Bisoprolol 5 mg	30	R\$ 40,34	R\$ 48,60	7,6%	R\$ 3,69	
IECA, BRA ou ARNi						R\$ 56,86
Losartan 50 mg	60	R\$ 41,14	R\$ 49,56	19,7%	R\$ 9,76	
Valsartan 160 mg	30	R\$ 59,81	R\$ 72,06	7,6%	R\$ 5,48	
Candesartan 16 mg	30	R\$ 70,18	R\$ 84,55	4,1%	R\$ 3,47	
Enalapril 10 mg	30	R\$ 17,57	R\$ 21,17	43,2%	R\$ 9,15	
Ramipril 5 mg	30	R\$ 35,68	R\$ 42,99	2,7%	R\$ 1,16	
Perindopril 8 mg	30	R\$ 69,02	R\$ 83,16	1,4%	R\$ 1,16	
Captopril 25 mg	90	R\$ 31,89	R\$ 38,43	2,7%	R\$ 1,04	
Sacubitril+Valsartan 49/51 mg	60	R\$ 173,17	R\$ 239,66	10,7%	R\$ 25,64	
ARMs						R\$ 11,84
Espironolactona 25 mg	30	R\$ 14,21	R\$ 17,12	42%	R\$ 10,72	
Eplerenona 25 mg	30	R\$ 30,64	R\$ 36,92	0%	R\$ 0,00	
Finerenona 10 mg	30	R\$ 93,05	R\$ 128,78	0,3%	R\$ 0,39	
iSGLT2						R\$ 51,21
Dapagliflozina 10 mg	30	R\$ 90,86	R\$ 109,47	6,1%	R\$ 26,38	
Empagliflozina 25 mg	30	R\$ 128,33	R\$ 177,61	4,0%	R\$ 24,33	
Canagliflozina 300 mg	30	R\$ 119,47	R\$ 165,35	0,3%	R\$ 0,50	
Diuréticos						R\$ 7,08
Clortalidona 25 mg	30	R\$ 7,75	R\$ 9,34	9,3%	R\$ 0,87	
Hidroclorotiazida 25 mg	30	R\$ 4,20	R\$ 5,06	6,3%	R\$ 0,32	
Furosemda 40 mg	30	R\$ 9,22	R\$ 11,11	53,0%	R\$ 5,89	
Custo Anual em Reais (R\$)						R\$ 2.346,26
Custo Anual em Reais (R\$), Excluindo ARMs						R\$ 2.247,73

Tabela 8 - Parâmetros do modelo econômico de custo-utilidade apresentado pelo demandante, intervalo de variação da análise de sensibilidade determinística e distribuição aplicada à análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Valor Base	Intervalo de Incerteza	Variação	Distribuição na PSA	Fonte
Probabilidades de Transição no Ciclo 1 (Braço de Terapia Padrão sem ARM)					
Estado A (Vivo, sem internação nos últimos 12 meses)					
Internação por IC	12,13%	10,0%-13,9%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Internação por outras causas	9,95%	8,89%-11,1%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Morte por todas as causas	3,45%	0,84%-6,21%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Estado B (Vivo, internado por insuficiência cardíaca nos últimos 12 meses)					
Internação por IC	24,35%	22,8%-26,2%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Internação por outras causas	23,50%	21,1%-25,0%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Morte por todas as causas	9,10%	7,2%-10,9%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Estado C (Vivo, internado por outras causas, sem internação por IC nos últimos 12 meses)					
Internação por IC	25,25%	19,8%-29,9%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Internação por outras causas	24,05%	19,2%-29,2%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Morte por todas as causas	8,56%	6,1%-11,3%	±15%	Beta	B-CaRe:QCO-HF
Hazard Ratios Associados ao Uso de Espironolactona (vs. Placebo)					
Internação por IC	0,68	0,40-1,17	IC95%	Log-normal	Metanálise em rede realizada pelo demandante
Internação por outras causas	1,00	0,90-1,10	IC95%	Log-normal(71)	Baseada no estudo AREA-IN-CHF (60)**
Morte por todas as causas	0,75	0,68-0,84	IC95%	Log-normal	Metanálise em rede realizada pelo demandante
Hazard Ratios Associados ao Uso de Eplerenona (vs. Placebo)					
Internação por IC	0,60	0,41-0,90	IC95%	Log-normal	Metanálise em rede realizada pelo demandante
Internação por outras causas	1,00	0,90-1,10	IC95%	Log-normal	Baseada no estudo AREA-IN-CHF (60)**
Morte por todas as causas	0,84	0,77-0,93	IC95%	Log-normal	Metanálise em rede realizada pelo demandante
Custos Crônicos Anuais					
Estado A	R\$ 3.201,79	2572,27 - 3784,87	±20%	Uniforme	Ghisleni <i>et al.</i> (62) + Apêndice 6*
Estado B	R\$ 5.116,16	4133,17 - 5828,24	±20%	Uniforme	Ghisleni <i>et al.</i> (62) + Apêndice 6*

Estado C	R\$ 4.827,20	4068,67 - 6168,8	±20%	Uniforme	Ghisleni <i>et al.</i> (62) + Apêndice 6*
Custos Agudos					
Internação por IC	R\$ 1.426,59	1140,36 - 1710,55	±20%	Uniforme	SIGTAP/DATASUS (63)
Internação por outras causas	R\$ 1.317,40	1096,5 - 1578,97	±20%	Uniforme	SIGTAP/DATASUS (63)
Morte por todas as causas	R\$ 955,64	794,64 - 1145,52	±20%	Uniforme	SIGTAP/DATASUS (63)
Custos de Tratamento					
Espironolactona	R\$ 209,50	-	-	-	CMED com MPGP +17% ICMS (61)
Eplerenona	R\$ 451,79	-	-	-	CMED com MPGP +17% ICMS (61)
Utilidades					
Utilidade de base (Estado A)	0,64	0,58-0,69	IC95%	Beta	Ghisleni <i>et al.</i> (62)
Desutilidade por transição ou permanência no Estado B	-0,10	-0,05--0,20	IC95%	Gamma	Bertoldi <i>et al.</i> (64)
Desutilidade por transição ou permanência no Estado C	-0,10	-0,05--0,20	IC95%	Gamma	Bertoldi <i>et al.</i> (64)

Notas: IC: Insuficiência cardíaca; B-CaRe:QCO-HF: Registro Cardiovascular de Brasília para Qualidade de Cuidado e Desfechos em Insuficiência Cardíaca; Int\$: Dólares internacionais; MPGP max: Preço máximo para compra governamental (72); ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (alíquota média de 17% para medicamentos).

*Dados retirados da presente revisão sistemática e metanálise (1); **Suposição baseada em AREA-IN-CHF (71); Probabilidades de transição – Correspondem à probabilidade por ciclo de mudança entre estados de saúde no braço de terapia padrão (placebo), derivadas da coorte B-CaRe:QCO-HF. Incluem internações por IC, internações por outras causas e morte por todas as causas, com valores base, intervalos de incerteza, variância e distribuição beta para análise probabilística.

Estados de saúde – A: Vivo, sem internação por IC nos últimos 12 meses; B: Vivo, internado por IC; C: Vivo, internado por outras causas, mas não por IC; D: Óbito.

Efeito do tratamento (Hazard Ratios) – Estimam o impacto dos ARMs (espironolactona, eplerenona) versus placebo sobre o risco de eventos (internação por IC, internação por outras causas e morte), com IC95% e distribuição log-normal.

Custos – Custos crônicos (Estados A, B, C) abrangem consultas, exames, transporte e estrutura ambulatorial, atualizados conforme Ghisleni *et al.* (73) e ajustados. Custos agudos (internações e morte) foram baseados no SIGTAP/DATASUS (74), com ponderação por frequência de diagnósticos não relacionados à IC. O custo médio de óbito (Int\$370,40) reflete mortes hospitalares (Int\$740,80) ponderadas por 50% para mortes extra-hospitalares. Utilidades – Pesos de qualidade de vida (QALY) atribuídos a cada estado de saúde: Estado A = 0,64; desutilidade de -0,10 para Estados B e C. Derivados de Ghisleni *et al.* (73) e Bertoldi *et al.* (75), com distribuições beta e gamma na análise probabilística. Fonte: Adaptado de Koeche *et al.*, 2025 (1).

Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram descritas pelo demandante de forma geral. Na análise de sensibilidade determinística, foram utilizados os intervalos de variação quando disponíveis e alternativamente variações de ±15% ou ± 20% foram utilizadas (Tabela 11). Para a análise de sensibilidade probabilística foram realizadas distribuições beta para probabilidades e utilidades, log-normal para HRs e gama para custos e desutilidades de hospitalização (Tabela 7).

7.2 Resultados da avaliação econômica

Os resultados apresentados pelo demandante no dossiê incluíram a razão custo-efetividade incremental (RCEI) dos medicamentos em análise versus placebo de forma geral e o resultado da comparação eplerenona versus espironolactona foi citada no texto. Os dados de custos finais do modelo foram apresentados em unidade de dólar internacional com paridade de poder de compra na tabela de resultados. A equipe de revisão crítica não encontrou o mesmo valor de RCEI informado pelo demandante com os dados de custo e QALY informados, portanto foram apresentados os valores recalculados e apresentados em reais brasileiros a partir do fator de conversão de 2,53 informado também pelo demandante (Tabela 9).

A eplerenona apresentou acúmulo de 7,026 anos de vida, 4,08 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e um custo total de R\$ 47.069,31, no horizonte de 10 anos. A espironolactona gerou acúmulo de 6,885 anos de vida, 3,99 QALY e um custo total de R\$ 45.290,97. A RCEI obtida foi de 12.729,96 R\$/QALY. O demandante informou no dossiê uma RCEI de 15.630,30 R\$/QALY.

Tabela 9 - Resultado da análise de custo-utilidade da eplerenona versus espironolactona a partir dos dados fornecidos pelo demandante.

Parâmetro	Espironolactona	Eplerenona
Anos de vida totais	6,885	7,026
QALYs totais	3,99	4,08
Custos de tratamento	R\$ 747,21	R\$ 1.644,15
Custos da doença†	R\$ 45.290,97	R\$ 45.425,16
Custos totais	R\$ 46.038,18	R\$ 47.069,31
RCEI (R\$/QALY)		12.729,96

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante informou que foram identificados como parâmetros mais influentes no modelo econômico as probabilidades de transição para morte e hospitalização ($\pm 15\%$), o incremento anual da mortalidade por idade (13%) e os preços dos medicamentos. No entanto, a falta do diagrama de Tornado não permite verificar a descrição apresentada.

Na análise de sensibilidade probabilística, foi apresentado um gráfico de dispersão (Figura 18). O demandante informou que em comparação com a espironolactona, a eplerenona se mostrou custo-efetiva na maioria das iterações a um limiar de custo-efetividade de 44.500 R\$/QALY. A curva de aceitabilidade mostra que a espironolactona seria custo-efetiva em cerca de 10% das iterações e a eplerenona, em cerca 90% das iterações (Figura 19).

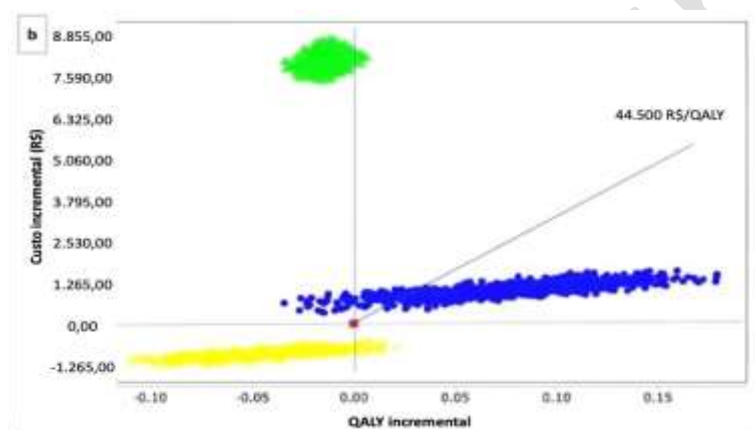


Figura 18 - Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade apresentada pelo demandante. Eplerenona (azul), versus espironolactona (vermelho), placebo (amarelo) e finerenona (verde).

Adaptado do Relatório do demandante (23).

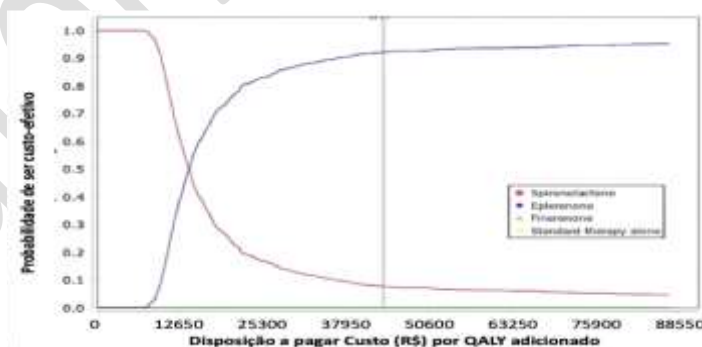


Figura 19 - Curva de aceitabilidade - análise de sensibilidade probabilística de custo-efetividade apresentada pelo demandante. Eplerenona (azul), versus espironolactona (vermelho), placebo (amarelo) e finerenona (verde).

Adaptado do Relatório do demandante (23).

Considerações sobre a análise econômica

De forma geral, é relevante registrar que a apresentação das informações no dossiê do demandante careceu de observação dos padrões recomendados para redação conforme Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica (31). A organização da descrição metodológica não foi apresentada da forma sistematizada usualmente adotada em documentos dessa natureza, contendo sobreposição de descrição de parâmetros de categorias distintas na mesma seção e descrição de resultados durante a apresentação da metodologia de análise. Também houve prejuízo relacionado ao não compartilhamento do modelo econômico, gerando limitações em relação à transparência recomendada nas diretrizes citadas. Portanto, é possível que o entendimento das informações tenha sido prejudicado.

No delineamento do modelo, a escolha do placebo como comparador para eplerenona não é adequada no contexto atual do SUS, visto que há tratamento disponível na classe de antagonista de receptor mineralocorticoide, a espironolactona.

Quanto à estrutura do modelo de Markov, trata-se de uma abordagem adequada para a análise proposta. Os estados de saúde propostos são relacionados à história natural da doença, porém o estado de hospitalização não relacionada à IC poderia ser inadequado para a avaliação. Como o estudo atribuiu *hazard ratio* nulo para os medicamentos comparados, na prática não houve influência desse estado de saúde para a medida do desfecho após utilização do tratamento na coorte hipotética. Não foi encontrada informação sobre correção de meio-ciclo.

O *hazard ratio* utilizado para efeito de cada medicamento sobre a probabilidade de transição para o estado de saúde hospitalização por IC foi utilizado em comparação com o placebo, tanto para eplerenona como para espironolactona. Como sinalizado anteriormente, essa comparação é inadequada na perspectiva do SUS. Os resultados da metanálise em rede apresentada pelo demandante (Tabela 5) demonstraram uma similaridade de efeito da eplerenona versus espironolactona, $HR = 0,8842$ (IC 95% 0,4546-1,7196; $p = 0,7168$). Esse resultado demonstra uma não superioridade da eplerenona em relação ao comparador do SUS. Ao escolher utilizar o HR de ambos em relação ao placebo, a análise considerou a eplerenona superior, com $HR = 0,6048$ [IC 95% = 0,4062- 0,9006; $p = 0,0133$) e a espironolactona não-superior ao placebo, com $HR = 0,6841$ (0,4015 - 1,1656; $p = 0,1626$).

A mesma limitação foi encontrada nos parâmetros usados para captar a influência de cada tratamento sobre o desfecho mortalidade por todas as causas. O demandante também realizou uma comparação indireta (Tabela 6) e aplicou ao modelo o HR da comparação entre eplerenona versus placebo ($HR = 0,8468$ [0,7690 - 0,9324]; $p < 0,0001$) e espironolactona versus placebo (0,7543 [IC95% 0,6762 - 0,8415]; $p < 0,0001$). Na comparação direta entre os dois medicamentos, foi estimado $HR = 1,1225$ (IC95% 0,9703 - 1,2986; $p = 0,1200$), ainda mais favorável à espironolactona, e diferente daquele aplicado ao modelo. Essa escolha penalizou os resultados do comparador, gerando maior perda relativa de anos de vida quando comparada à eplerenona.

Foi apresentada validação interna, com verificação de consistência lógica e testes de sensibilidade paramétrica; e validação externa, por meio da comparação entre as projeções do modelo e os desfechos observados tanto na coorte B-

CaRe:QCO-HF e em registros nacionais de mortalidade. Foram apresentados dois checklists de validação do modelo econômico, Advishe e TECH-VER.

Não foram descritos detalhes sobre o processo de conversão, e fatores que podem influenciar esse processo, como idade, proporção de sexo, classificação funcional NHYA- II-IV, conforme população-alvo da análise econômica etc. Também não foi detalhado porque o método de mapeamento por regressão dos quadrados mínimos ordinários (OLS) foi escolhido, em detrimento de regressão por modelos mistos, ou regressão beta. De acordo com as Diretrizes de Avaliação Econômica, a abordagem metodológica para obtenção dos parâmetros de utilidade por mapeamento é considerada de categoria C, embora aceitável como método de ATS.

Sobre os custos aplicados ao modelo econômico, inicialmente, em relação aos custos relacionados aos medicamentos utilizados na IC, cabe destacar que foram considerados os preços PMVG+ICMS 17% para todos os medicamentos listados. Há uma série de inconsistências nos valores apresentados, visto que deveriam ter sido adotados os preços de compras públicas para todos os medicamentos disponíveis no SUS. Além disso, foram incluídos medicamentos que não são ofertados no SUS, de forma que os custos do modelo não refletem integralmente a perspectiva do SUS.

Como exemplo, o carverdilol é um betabloqueador disponível no SUS, assim como o metoprolol. Seu custo anual, já ponderado pela proporção de uso na coorte, informado no modelo utilizando o PMVG+ICMS 17% foi de R\$ 630,00. Esse valor corresponde a 21% do custo anual total dos medicamentos no modelo, R\$ 2.346,26. Ao pesquisar o valor unitário médio disponível no Painel de Preços da Saúde (34) para o ano de 2025, é possível encontrar o valor de R\$ 0,12 a unidade e uma mediana de R\$ 0,08. O custo anual ponderado com esse medicamento no modelo seria de R\$ 55,47. Além disso, é preconizado que a avaliação econômica utilize o valor PMVG+ICMS 18%.

Há inconsistências também quando aos valores PMVG adotados. No caso da própria eplerenona 25 mg, o preço proposto pelo demandante para incorporação foi de R\$ 39,28 e na Tabela 8 foi informado o valor de R\$ 36,92. Essas questões deixam dúvida sobre como esses custos foram apropriados ao modelo.

A forma de cálculo para obtenção dos custos de acompanhamento não foi encontrada no material apresentado. Os custos por episódio de hospitalização relacionada à IC, de R\$ 1.300, 00, estão aparentemente subestimados para internações relacionadas à IC, pois em busca aos dados do SIH-SUS, os valores encontrados são superiores a R\$ 3.300,00 para o ano de 2025. Além disso, não foi encontrada informação sobre a aplicação de fator de ajuste para os custos hospitalares, que foi considerado como aplicável pela equipe de revisão crítica.

Conforme diretrizes metodológicas de avaliação econômica, a análise considerando custos diretos não-médicos (recursos de compra e contratação, custos logísticos e de transporte especializado, custos administrativos, entre outros) e custos indiretos, quando forem relevantes, pode ser realizada com análise de sensibilidade. O demandante apropriou custos não-médicos ao modelo no cenário base.

Os resultados apresentados pelo demandante possuem baixa confiabilidade devido aos problemas estruturais do modelo, inconsistências nos parâmetros utilizados para probabilidades de transição e custos associados. Portanto, é recomendada a realização de reanálise econômica para melhor segurança da informação para decisão.

Na análise de sensibilidade determinística os intervalos de variação propostos foram bem justificados, no entanto, a ausência de apresentação do diagrama de Tornado impossibilitou a verificação sobre a variação dos resultados de RCEI da eplerenona *versus* espironolactona. Apesar da informação de que foi apresentada a análise de sensibilidade determinística, tanto a metodologia quanto os resultados foram demonstrados de forma incompleta.

Na análise de sensibilidade probabilística, não foi encontrado no documento principal a quantidade de iterações realizadas, apenas no artigo referenciado, sem citação no dossiê. A informação sobre a proporção de iterações em que a eplerenona foi custo-efetiva *versus* espironolactona não pôde ser recuperada, embora visualmente seja possível verificar que a eplerenona se manteve majoritariamente mais custo-efetiva.

7.3 Impacto orçamentário

Foi apresentada uma análise de impacto orçamentário utilizando as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo foi avaliar o impacto orçamentário em caso de incorporação da eplerenona no SUS para o tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com classificação funcional NYHA II-IV, comparado ao uso de espironolactona. Foi aplicado um horizonte temporal de cinco anos, de 2026 a 2030, não foi aplicada taxa de desconto. Os valores utilizados foram atualizados pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para valores de 2025. Foram considerados custos diretos de aquisição dos medicamentos, internações e eventos adversos.

A população elegível foi obtida a partir da população adulta por método epidemiológico. Foi calculada uma cascada de prevalência de IC nessa população, proporção de pacientes diagnosticados de 60%. Desse total, foram considerados 43,1% de pacientes com fração de ejeção reduzida, sendo 66,4% desses com classificação funcional II-IV (Tabela 10). Foi proposta uma expansão potencial de uso no SUS, foram aplicados ajustes: Mais 15% para refletir demanda induzida, decorrente de maior detecção e encaminhamento de pacientes; Mais 10% para representar demanda forçada, associada à ampliação de protocolos e disponibilidade de tratamento. Ao final, foi estimado um total de 439.943 pacientes elegíveis no primeiro ano.

Tabela 10 - Parâmetros epidemiológicos para estimativa da população elegível com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Parâmetro	Base (2025)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População adulta (≥18 anos)	158.000.000	160.274.885	162.582.524	164.923.389	167.297.957	169.706.715
Prevalência de IC (%)	1,15	1,17	1,20	1,22	1,25	1,27
Pacientes com IC	1.817.000	1.875.216	1.950.990	2.017.563	2.088.436	2.160.932
Pacientes diagnosticados (60%)	1.090.200	1.125.130	1.170.594	1.210.538	1.253.062	1.296.559
Pacientes com ICFer	469.876	484.931	504.526	521.742	540.070	558.817
Pacientes NYHA II– IV	311.998	321.994	335.005	346.437	358.606	371.055
População elegível	430.431	439.943	449.666	459.603	469.761	479.591

Foi considerada uma taxa de mortalidade anual ponderada de 4,8%, representando uma média ajustada por adesão terapêutica e pela distribuição das classes funcionais NYHA – aproximadamente 50% NYHA II (mortalidade individual ~3%), 30% NYHA III (mortalidade individual ~10%) e 20% NYHA IV (mortalidade individual ~20%).

A incidência de novos casos diagnosticados de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida foi obtida da literatura, e estimada em 7,01% no período de cinco anos.

Foi proposto um *market share* com introdução gradual da eplerenona, crescendo de 0% no primeiro ano para 6% no segundo ano, 12 % no terceiro, 18% no quarto e 30% no quinto ano.

Os custos utilizados para a análise de impacto orçamentário consideraram o preço unitário de R\$ 0,47 de espironolactona 25 mg e R\$ 1,02 de eplerenona. Foram considerados também custos de eventos adversos, custo anual de taxa de abandono ao tratamento (Tabela 11).

Tabela 11 - Custos utilizados em análise de impacto orçamentário da eplerenona para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Componente de custo	Espironolactona	Eplerenona
Custo unitário (R\$/comprimido)	0,47	1,02
Posologia mensal (30 unidades)	14,10/mês	30,60/mês
Custo direto anual do medicamento (R\$)	169,20	367,2
Taxa de eventos adversos (%)		
Hipercalemia	10,5%;	7,1%;
Ginecomastia	9,9%;	0,1%;
Hemodiálise	0,3%	0,3%
Taxa total de eventos adversos	20,7%	7,5%

Custo adicional anual por eventos adversos (R\$)	R\$ 889,07	R\$ 351,95
Taxa de abandono terapêutico (%)	16	8
Custo anual por abandono (R\$)	276,04	138,02
Custo total anual (R\$/paciente)	1.334,31	857,17
Custo médio mensal equivalente (R\$)	111,19	71,43

7.4 Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

A partir do modelo de análise de impacto orçamentário proposto, foi possível estimar que a espironolactona está associada a um impacto orçamentário de R\$ 2,19 bilhões em cinco anos, enquanto a inclusão da eplerenona em um cenário com participação de mercado de 30% no mesmo período resultaria em um total de R\$ 2,17 bilhões necessários. A diferença de impacto orçamentário entre os cenários seria de R\$ 18,89 milhões em cinco anos. No primeiro ano foi observada uma economia de R\$ 39,54 milhões e no quinto ano houve um incremento de R\$ 32 milhões (Tabela 12).

Tabela 12 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 30% em cinco anos, 2026 a 2030.

	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
2026	R\$ 449.612.505,37	R\$ 410.068.722,50	-R\$ 39.543.782,87
2027	R\$ 443.790.023,42	R\$ 421.878.457,73	-R\$ 21.911.565,69
2028	R\$ 438.042.942,62	R\$ 434.009.901,60	-R\$ 4.033.041,03
2029	R\$ 432.370.286,51	R\$ 446.471.505,62	R\$ 14.101.219,11
2030	R\$ 426.771.091,30	R\$ 459.271.937,77	R\$ 32.500.846,46
Acumulado em 5 anos	R\$ 2.190.586.849,23	R\$ 2.171.700.525,21	-R\$ 18.886.324,02

Em um cenário alternativo, com uma participação de mercado de 35% ao final de cinco anos, com início em 7% e incremento anual de 7%, foi observado um impacto de R\$ 2,14 bilhões para a eplerenona no período, gerando uma economia de R\$ 50,55 milhões em relação ao cenário atual. Haveria uma economia de R\$ 44, 14 milhões no primeiro ano e um incremento de R\$ 24,36 milhões no quinto ano (Tabela 13).

Tabela 13 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 35% em cinco anos, 2026 a 2030.

	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
2026	R\$ 449.612.505,37	R\$ 405.472.928,18	-R\$ 44.139.577,19
2027	R\$ 443.790.023,42	R\$ 416.449.297,13	-R\$ 27.340.726,30
2028	R\$ 438.042.942,62	R\$ 427.712.784,55	-R\$ 10.330.158,07
2029	R\$ 432.370.286,51	R\$ 439.270.720,11	R\$ 6.900.433,60
2030	R\$ 426.771.091,30	R\$ 451.130.617,22	R\$ 24.359.525,92
Acumulado em 5 anos	R\$ 2.190.586.849,23	R\$ 2.140.036.347,19	-R\$ 50.550.502,04

Foram apresentados cenários complementares, incluindo uma participação de mercado com até 70% da eplerenona após cinco anos. Nesse caso, haveria uma economia de R\$ 470,53 milhões em cinco anos, devido a uma redução no impacto nesse cenário alternativo de R\$ 2,19 bilhões com a espironolactona no cenário atual para R\$ 1,58 bilhões com a inclusão da eplerenona.

Considerações sobre a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Em relação à população elegível estimada pelo demandante, não foi possível confirmar cada etapa da cascata epidemiológica apresentada no dossiê. Apesar das informações do dossiê e do modelo econômico, a taxa de incidência de insuficiência cardíaca utilizada no modelo de 7,01% e a taxa de mortalidade de 4,8% não puderam ser encontradas nas referências originais. Ao conferir o modelo de AIO fornecido, foi observado que a partir da população de pacientes NYHA II– IV, informada no texto como 311.998 pacientes e no modelo como 311.906, foi aplicada uma taxa de 8% para exclusão de pacientes com contraindicação na linha de base por doença renal, hipercalemia ou hipotensão. Nessa etapa, a população foi de 286.954 pacientes.

Após essa redução, o ajuste informado no texto de 15% adicional para refletir demanda induzida, decorrente de maior detecção e encaminhamento de pacientes na verdade foi incrementado em 25%. O aumento proposto de 10% a para representar demanda forçada, associada à ampliação de protocolos e disponibilidade de tratamento na verdade foi ao aplicado no modelo a 25%. Ao final, a população inicial da Tabela 9 confere com o valor imputado no modelo.

Em relação aos custos adotados, em relação ao custo de aquisição do medicamento, um preço unitário de R\$ 0,47 para espironolactona e de R\$ 1,02 para eplerenona. No entanto, esses valores não foram ponderados para refletir a parcela da população elegível que faz uso diário de 25 mg ou 50 mg de espironolactona ou eplerenona. Tendo em vista

que o custo unitário médio entre as duas doses de espironolactona seria de R\$ 0,40 e a mediana seria de R\$ 0,19, com base no Painel de Preços em Saúde. Para a eplerenona, a média dos valores informados pelo demandante no dossiê seria de R\$ 1,64. Cabe ressaltar também que a atualização de valores de custo pelo IPCA não é adotada para valores de produção registrados nos sistemas de informação do SUS.

Análise de Impacto Orçamentário complementar realizada pela equipe de revisão

Tendo em vista as observações realizadas pela equipe de revisão quanto às escolhas metodológicas realizadas na análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, foi considerado pertinente apresentar uma análise complementar. Esse exercício foi possível pela transparência do demandante em fornecer o modelo de AIO para consulta.

Os parâmetros alterados para a análise complementar foram: I) A referência usada para abandono de tratamento (35), incluindo 16% para espironolactona e 8% para eplerenona, não apresentou dados que confirmem essa diferença, então foi considerada uma taxa de 5% de abandono, calculado de Elshahat et al., 2024 (2) ; II) As taxas de eventos adversos da Tabela 10 foram atualizadas (35), considerando uma proporção de eventos adversos de 15% para eplerenona e 29% para espironolactona. A principal diferença nesse caso foi a incidência de ginecomastia, que no estudo apresentada uma taxa de 0% para eplerenona e 8,7% para a espironolactona; III) A proporção de hospitalizações por IC foi calculada com base nos dados do estudo (35); IV) O custo dos medicamentos foi atualizado considerando que: Para a eplerenona, o preço unitário aplicado ao modelo original de R\$ 1,02 não reflete os preços propostos para incorporação de R\$ 1,28 para a dose de 25 mg e R\$ 2,00 para a dose de 50 mg. Diante da ausência de dado para embasar o mix de uso das duas doses na população-alvo, foi considerado um preço médio entre as duas, ou seja, R\$ 1,64. Para a espironolactona, foi realizada busca no Painel de Preços em Saúde, e foi encontrado um preço médio unitário de R\$ 0,35 para o comprimido de 25 mg. Esse preço foi escolhido para análise complementar 1, e posteriormente foi avaliado também o preço mediano de R\$ 0,17 informado no referido painel. O PCDT de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida preconiza uma dose-alvo diária de 50 mg. Por isso o preço unitário diário de tratamento com espironolactona foi de R\$ 0,70 com a referência do preço médio e R\$ 0,34 com a mediana.

Com base nessas premissas, foi possível estimar um impacto orçamentário da espironolactona no cenário atual de R\$ 2,48 bilhões em cinco anos. A incorporação da eplerenona resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 2,59 bilhões no mesmo período. Uma economia de R\$ 36,73 milhões ocorreria no primeiro ano, e um incremento de R\$ 81,1 milhões seria observado no quinto. Um impacto orçamentário incremental de R\$ 107,46 milhões foi estimado (Tabela 13). V) A participação de mercado foi avaliada em cenário alternativo adicional para atingir 80% em cinco anos.

Com base nessas premissas, foi possível estimar um impacto orçamentário da espironolactona no cenário atual de R\$ 2,48 bilhões em cinco anos. A incorporação da eplerenona resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 2,52

bilhões no mesmo período. Uma economia de R\$ 41,23 milhões ocorreria no primeiro ano, e um incremento de R\$ 56,53 milhões seria observado no quinto. Um impacto orçamentário incremental de R\$ 35,96 milhões foi estimado (Tabela 14).

Tabela 14 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário complementar da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 30% em cinco anos, 2026 a 2030.

	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
2026	R\$ 509.790.209,25	R\$ 473.055.975,61	-R\$ 36.734.233,64
2027	R\$ 503.188.426,04	R\$ 494.906.712,24	-R\$ 8.281.713,80
2028	R\$ 496.672.135,92	R\$ 517.492.206,17	R\$ 20.820.070,24
2029	R\$ 490.240.231,76	R\$ 540.834.261,53	R\$ 50.594.029,77
2030	R\$ 483.891.620,76	R\$ 564.955.287,38	R\$ 81.063.666,62
Acumulado em 5 anos	R\$ 2.483.782.623,74	R\$ 2.591.244.442,93	R\$ 107.461.819,19

A análise de sensibilidade univariada do preço da espironolactona, com a utilização da mediana de preço unitário da, de R\$ 0,34 para dose-alvo associou-se a um incremento de R\$ 146,52 milhões em cinco anos. Na análise de cenário com o uso da dose mínima de 25 mg de eplerenona, ao preço proposto de R\$ 1,28, resultaria em um incremento de R\$ 35,96 milhões em cinco anos.

Em cenário alternativo com participação final de mercado de 80% ao final de 5 anos, a incorporação da eplerenona resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 3,39 bilhões no mesmo período. Um incremento de R\$ 109,50 milhões ocorreria no primeiro ano, e um incremento de R\$ 256,28 milhões seria observado no quinto. Um impacto orçamentário incremental de R\$ 909,90 milhões foi estimado (Tabela 15).

Tabela 15 - Resultado da Análise de Impacto Orçamentário complementar da inclusão da eplerenona no SUS para tratamento de Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, com participação de mercado final de 80% em cinco anos, 2026 a 2030.

	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
2026	R\$ 509.790.209,25	R\$ 619.291.173,87	R\$ 109.500.964,62
2027	R\$ 503.188.426,04	R\$ 648.031.250,00	R\$ 144.842.823,96
2028	R\$ 496.672.135,92	R\$ 677.739.169,49	R\$ 181.067.033,57
2029	R\$ 490.240.231,76	R\$ 708.443.674,08	R\$ 218.203.442,32
2030	R\$ 483.891.620,76	R\$ 740.174.303,19	R\$ 256.282.682,43

Acumulado em 5 anos	R\$ 2.483.782.623,74	R\$ 3.393.679.570,63	R\$ 909.896.946,89
----------------------------	----------------------	----------------------	--------------------

8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

A equipe de revisão realizou buscas adicionais nos sites das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), da Inglaterra; a canadense Canada's Drug Agency (CDA); Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia; a Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha) e *Haute Autorité de Santé* (HAS) (França), conforme descrito a seguir:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O Nice publicou um documento de padrão de qualidade em 29 de junho de 2011, com atualização realizada em 3 de setembro de 2025, em que informa somente que adultos com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida devem receber a seguinte combinação de tratamento para reduzir a probabilidade de hospitalização e mortalidade, sendo:

- inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA)
 - ou inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)
 - ou bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA)
- betabloqueador
- antagonista do receptor de mineralocorticoides (ARM)
- inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).

Canadá drug's agency (CDA)

O CDA através do relatório de recomendação do Comitê Canadense de Especialistas em Medicamentos (CDEC), recomenda que a eplerenona não seja incluída na lista de medicamentos com o preço proposto, pois observou que um preço reduzido aumentaria a probabilidade de uma recomendação para “inclusão na lista” ou “inclusão com critérios e/ou condições clínicas” para pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica classe II da New York Heart Association (NYHA). Esta recomendação se deu de acordo com algumas limitações identificadas no modelo farmacoeconômico do fabricante, em que a relação custo-benefício da eplerenona não pôde ser adequadamente avaliada, assim como pela evidência de um ensaio clínico randomizado duplo-cego em que a eplerenona demonstrou reduzir o risco de morte por

causas cardiovasculares assim como a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com o placebo em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica classe II da NYHA.

A eplerenona possui indicação da Health Canada como adjuvante à terapia padrão para reduzir o risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sistólica classe II da NYHA e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. A dose inicial recomendada é de 25 mg uma vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose de 50 mg uma vez ao dia ao longo de quatro semanas, de acordo com o nível sérico de potássio.

Para a tomada de decisão, foi utilizado a revisão sistemática do CDR que incluía um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo e orientado por eventos (N = 2.737) denominado EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), que randomizou (1:1) os pacientes para receberem eplerenona 25 mg uma vez ao dia ou placebo e após quatro semanas, a dose foi aumentada para 50 mg uma vez ao dia, se indicado pelo nível de potássio sérico. O tempo planejado de duração do ECR era de 48 meses, mas foi interrompido (durando cerca de 21 meses) devido ao cumprimento das regras de interrupção pré-especificadas para o desfecho primário de eficácia.

Para os desfechos de eficácia de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ([RR]: 0,63; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,54 a 0,74), mortalidade (RR: 0,76; IC de 95%, 0,61 a 0,94), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR: 0,58; IC 95%, 0,47 a 0,70), mortalidade e hospitalização por todas as causas (HR: 0,76; IC 95%, 0,62 a 0,93) e (HR: 0,77; IC 95%, 0,67 a 0,88), todos favoreceram a eplerenona.

Já para os eventos adversos, foram identificados com frequências semelhantes nos grupos eplerenona (72,0%) e placebo (73,6%). Com exceção de insuficiência cardíaca (eplerenona: 17,4% versus placebo: 21,8%) e hipercalemia (eplerenona: 8,0% versus placebo: 3,7%). Para os eventos adversos graves — com exceção de insuficiência cardíaca (eplerenona: 13,8% versus placebo: 17,8%) — foram infrequentes e sem distribuição significativa, incluindo as frequências de insuficiência renal (eplerenona: 1,8% versus placebo: 1,3%), hipercalemia (eplerenona: 1,2% versus placebo: 0,5%) e hipotensão (eplerenona: 0,2% versus placebo: 0,4%).

Scottish Medicines Consortium

Em 9 de julho de 2012 a Scottish Medicines Consortium aprova o uso da eplerenona (Inspra®) no NHS da Escócia em adição à terapia padrão otimizada, para reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica (classe II da NYHA) e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE ≤ 30%).

Foram analisadas as evidências do estudo EMPHASIS-HF de fase IIIb, em que os pacientes foram randomizados para receber eplerenona (n=1364) ou placebo correspondente (n=1373) na dose de 25 mg diários e, após 4 semanas, essa dose foi aumentada para 50 mg diários.

No relatório apresentado pela Scottish Medicines Consortium, a adição de eplerenona à terapia padrão otimizada (um inibidor da ECA +/- um bloqueador do receptor de angiotensina e um betabloqueador) reduziu significativamente o

desfecho composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca (desfecho primário) e tanto o risco de morte cardiovascular quanto o risco de hospitalização (desfechos secundários) em pacientes com insuficiência cardíaca leve (classe II da NYHA) e FEVE $\leq$ 30%. Os autores do estudo reconheceram que a interrupção precoce do estudo pode ter superestimado a magnitude do efeito do tratamento. Além disso, o acompanhamento mediano ao final do estudo foi de 21 meses, portanto, ainda há alguma incerteza sobre se o benefício do tratamento persiste por um período mais longo.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Até o momento, não foram encontrados no PBAC registros de avaliação de eficácia e segurança do uso da eplerenona em pacientes com idade $\geq$ 18 anos com ICFeR (FEVE $\leq$ 40%) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pos-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV. A página da web do PBAC apresenta problemas e por isso não é possível a recuperação de qualquer arquivo.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (Alemanha)

Em 17 de dezembro de 2009 o IQWiG publicou uma revisão de diretrizes sobre o tema insuficiência cardíaca em doença arterial coronariana (DAC) sob o pedido do Comitê Federal Conjunto (G-BA) com o objetivo de realizar uma revisão das diretrizes metodológicas sobre insuficiência cardíaca.

Neste documento foi apresentado que pacientes com LVEF abaixo de 35%, em estágio NYHA III–IV apesar de terapia ótima com inibidor da ECA, betabloqueador e diurético, devem ser tratados adicionalmente com espironolactona em baixa dose, pois o aumento dela, aumenta o risco de hipercalcemia e; portanto, é necessário o monitoramento rigoroso do potássio sérico. Pré-requisitos são creatinina sérica abaixo de 2,5 mg/dL e potássio sérico abaixo de 5 mmol/L no início do tratamento. A eplerenona foi recomendada como alternativa para ser administrada, após infarto do miocárdio, no lugar da espironolactona, assim como em pacientes com ginecomastia decorrente do uso de antagonista da aldosterona.

Uma diretriz recomenda, o uso de eplerenona em pacientes sem infarto recente, mas com insuficiência cardíaca leve a moderada em determinada faixa etária (com especificação não foi informada) e com LVEF reduzida.

Haute Autorité de Santé (HAS) (França)

Até o momento, não foram encontrados no HAS registros de avaliação de eficácia e a segurança do uso da eplerenona em pacientes com idade $\geq$ 18 anos com ICFeR (FEVE $\leq$ 40%) e disfunção sistólica ventricular esquerda, incluindo casos pos-IAM, em classes funcionais NYHA II-IV.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da Anvisa, *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) classificação NYHA II-IV, FEVE ≤40% (36-40). As buscas datam de janeiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 I50, fases de estudo 3,4; autorizados, iniciados (39).
- (2) ClinicalTrials: *congestive heart failure with reduced ejection* | *Not yet recruiting, recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies* | *Phase: 3, 4* | *Interventional studies* | *Primary completion on or after 01/01/2021* (36).
- (3) Cortellis: *current development status (Indication (Congestive heart failure) Status (launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical))* (38).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (40–42).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (Portaria conjunta Saes/Sectics nº 10, de 13 de setembro de 2024) (43). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence), CDA (Canada’s Drug Agency) e Brisa (Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas da Redetsa (Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas) (44–46).

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com ICFER (Tabela 16).

Tabela 16 - medicamentos para o tratamento de pessoas com ICFER NYHA II-IV, FEVE ≤40%

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Fases dos estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Vericiguat	Estimulador GCs	Oral	3	Anvisa (2023); EMA e FDA (2021)	CDA: positiva
Finerenona	Antagonista RM	Oral	3	-	-

Vicadrostate	Inibidor seletivo da aldosterona sintase	Oral	3	-	-
Omecamtiv mecarbil	Ativador seletivo de miosina cardíaca	Oral	3	-	-

Legenda: GCs: estimulador da guanilato ciclase solúvel; CDA: Canada's Drug Agency; RM: receptor mineralocorticoide; Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration

Vericiguat, medicamento oral, estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs) que aumenta os níveis de GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) intracelular e com isso melhora a função miocárdica e vascular na insuficiência cardíaca (IC), foi avaliado em ensaio de fase 3 (47). NA Anvisa (no ano de 2023) e EMA (2021), há registro do medicamento para ICFER estabilizada após um evento de descompensação recente que requeira terapia intravenosa (47, 48); e na FDA (2021), para ICFER sintomática com fração de ejeção menor que 45% (50). A Canada's Drug Agency (CDA), recomenda que o vericiguat seja reembolsado para pessoas com ICFER crônica após um evento recente de descompensação da IC que tenha exigido hospitalização e/ou terapia diurética intravenosa e que haja com redução no preço (51). Não há avaliação do *National Institute for Health and Care Excellence* (Nice) sobre a tecnologia (52). Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) recomenda o uso deste medicamento em casos de descompensação da doença (NYHA II-IV) a despeito de uso de outros medicamentos em doses otimizadas, de hospitalização prévia por IC nos últimos 6 meses, ou tratamento diurético intravenoso por IC (sem hospitalização) nos 3 meses anteriores e outros critérios (53).

Finerenona, antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) seletivo não esteroide, que bloqueia a reabsorção de sódio e a hiperativação dos receptores nos tecidos não epiteliais do coração e vasos sanguíneos, é comparada a placebo num estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3, com previsão de conclusão em 2028, a fim de determinar a eficácia e a segurança do tratamento em pacientes com ICFER que são intolerantes ou inelegíveis aos antagonistas esteroideais do RM (54). Os desfechos do estudo são: tempo até ocorrência de morte por evento cardiovascular e número de eventos adversos. O medicamento, de administração oral, possui registro para adultos com ICFER e FEVE $\geq 40\%$ na FDA (55); na Anvisa e EMA, o registro é para doença renal crônica associada a diabetes (56,57). Há ensaios clínicos internacionais desenvolvidos em centros de pesquisa no Brasil (39). O Nice está desenvolvendo relatório sobre o uso de finerenona, porém para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (58). A CDA está elaborando recomendação da finerenona, para pacientes com ICFER e FEVE $\geq 40\%$.

Vicadrostate, inibidor seletivo da aldosterona sintase citocromo P450 11B2 (CYP11B2) (59), de uso oral, combinado com empagliflozina, é avaliado para potencial tratamento de adultos com ICFER (NYHA II-IV e FEVE $< 40\%$), por meio de ensaio clínico de fase III, em recrutamento, duplo-cego, randomizado, comparado com placebo mais empagliflozina. Os desfechos mensurados são tempo até o primeiro evento de morte cardiovascular, hospitalização ou consulta de urgência por IC. Foram excluídas pessoas em uso de antagonistas de RM e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) da amostra. A previsão de conclusão do ensaio é 2029 e há centros de pesquisa brasileiros envolvidos na pesquisa (60).

Omecamtiv mecarbil é um miotrópico ativador seletivo de miosina cardíaca, de uso oral, para potencial ação na contratilidade cardíaca na ICFER. Os desenvolvedores do medicamento solicitaram seu registro na FDA e EMA, entretanto, após pareceres das duas agências sanitárias informando que os riscos do tratamento não superaram os benefícios no primeiro estudo apresentado (61), a empresa retirou o pedido da agência europeia (62) e iniciou, em 2024, ensaio clínico confirmatório, de fase 3, que encontra-se em recrutamento de adultos com FEVE < 30%, em uso de diuréticos de alça, hospitalizados por IC, e possui previsão de conclusão em 2027 (63,64).

Ademais, foi identificada uma terapia com células-tronco alogênicas, formulada a partir de células precursoras mesenquimais adultas, de administração endomiocárdica, de dose única na insuficiência cardíaca congestiva: rexelemestrocel-L. Estudo de fase 3, DREAM HF, concluído em 2020, avaliou a terapia e incluiu pessoas NYHA II e III, com histórico de hospitalização ou NT-proBNP (pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal) de ao menos 1000 pg/ml, em uso de terapia oral, acompanhados por 30 meses. Foram avaliadas: a recorrência de eventos cardíacos adversos maiores não fatais por IC, a incidência de eventos isquêmicos e mortalidade por causas cardiovasculares. Alguns resultados foram submetidos no *ClinicalTrials* em 2025, porém está em etapa de revisão de informações e não foram publicados até o momento; e outros divulgados pela empresa, que planejava submeter o pedido de aprovação acelerada para a terapia na FDA até o final de 2025, para o tratamento de população diferente daquela objeto deste relatório: pessoas com ICFER isquêmica em estágio terminal com dispositivo de assistência ventricular (DAV) implantado, com indicação para transplante (65–68).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório apresenta a análise crítica das evidências apresentadas pela Viatriis® Farmacêutica do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da eplerenona para o tratamento de pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$), com o objetivo de avaliar sua incorporação no SUS. O conjunto de evidências para os desfechos clinicamente relevantes apresentou pouca ou nenhuma diferença em relação ao placebo, em relação aos desfechos cardiovasculares e hospitalizações por insuficiência cardíaca em populações com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Apenas um estudo apresentou resultados de comparação direta entre eplerenona e espironolactona, não apresentando diferenças entre os medicamentos para os desfechos primários. De forma semelhante, a evidência indireta não demonstrou diferenças da eplerenona em relação à espironolactona para os desfechos primários e secundários analisados neste relatório. Não foi possível atribuir uma superioridade à eplerenona, exceto para o desfecho de segurança para ginecomastia como evento adverso relacionado à menor especificidade de ação da espironolactona.

A avaliação econômica apresentada demonstrou limitações consideráveis quanto aos parâmetros utilizados, inconsistências de valores, escolhas não sistematizadas e não usuais, dificuldades de reprodutibilidade pela equipe de revisão e prováveis problemas estruturais do modelo que na avaliação da equipe de revisão impactam diretamente nos resultados apresentados, muitas vezes favorecendo à intervenção ou prejudicando o comparador.

Foram apontadas também limitações em relação à análise de impacto orçamentário devido ao uso de parâmetros que não puderam ser totalmente confirmados nas referências citadas. O resultado apresentado de economia com a incorporação da eplerenona foi considerado com incerteza importante. Por isso, foi proposta uma análise de impacto orçamentário complementar que estimou um cenário de impacto incremental da ordem de R\$ 107 milhões em cinco anos.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 14/2026 esteve aberta no período de 3 a 14 de fevereiro de 2026 e recebeu três inscrições. Contudo, em contato com os inscritos, verificou-se que não atendiam às especificidades do tema. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um representante. Dessa forma, não houve participação.

12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Durante a 152ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos, foi considerada a solicitação de incorporação da eplerenona para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$). Após a apresentação das evidências clínicas e considerando toda a população com ICFe, concluiu-se que a eficácia relativa da eplerenona em relação à espironolactona nos desfechos clínicos avaliados no parecer não seria diferente, mas que os efeitos androgênicos observados pelo uso da espironolactona seriam mais pronunciados, marcadamente ginecomastia e mastalgia.

Considerou-se também as informações obtidas através da comunicação com médico especialista durante a reunião e o parecer da Sociedade Brasileira de Cardiologia, segundo os quais o uso da eplerenona poderia ser melhor direcionado para o subgrupo de pacientes intolerantes à espironolactona, ou seja, àqueles que poderiam se beneficiar com uso da eplerenona, devido aos efeitos de ginecomastia e mastalgia com a espironolactona. Ponderou-se, entretanto, que nos estudos apresentados pelo demandante não havia a análise de subgrupo necessária a esta avaliação. Mais especificamente, a PICO, a pergunta de pesquisa e os resultados apresentados no relatório do demandante não responderam, neste momento, à esta possibilidade.

Foram considerados ainda as inconsistências metodológicas identificadas no modelo econômico e na análise de impacto orçamentário, bem como as divergências entre o valor apresentado na proposta comercial do demandante e aqueles utilizados nos estudos econômicos apresentados na proposta do demandante. O Comitê de Medicamentos reforçou a possibilidade de que o demandante envie por consulta pública novos estudos com o subgrupo de interesse apontado.

13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 17 de junho de 2026, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da eplerenona, como opção terapêutica adicional à espironolactona para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção

reduzida (NYHA II-IV, FEVE $\leq 40\%$), no Sistema Único de Saúde (SUS). Para emitir a recomendação o Comitê considerou principalmente que o melhor direcionamento para o tratamento com eplerenona seria em subgrupo de pacientes com ICFer e intolerância à espironolactona, devido a menor ação androgênica desse último medicamento.

14. REFERÊNCIAS

1. Arruda VL de, Machado LMG, Lima JC, Silva PR de S. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2022;25. doi:10.1590/1980-549720220021.2
2. Colluci W., Borlaug B. Evaluation of the patient with suspected of heart failure. UpToDate. 2022.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>. 2022. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Informações hospitalares do SUS por local de internação – Brasil [Internet]. .
4. Moreira LFP. Mensagem do Editor. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jul;99(1):575–575. doi:10.1590/S0066-782X2012000700001
5. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021 May 26. doi:10.36660/abc.20210367
6. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018. doi:10.5935/abc.20180190
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
8. Brasil M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Brasília, Distrito Federal; 2024 Sep.
9. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):97–112. doi:10.1016/j.jchf.2013.10.006
10. Rathi S, Deedwania PC. The Epidemiology and Pathophysiology of Heart Failure. *Medical Clinics of North America*. 2012 Sep;96(5):881–90. doi:10.1016/j.mcna.2012.07.011
11. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):488. doi:10.1001/jama.2020.10262
12. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1971 Dec 23;285(26):1441–6. doi:10.1056/NEJM197112232852601

13. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar 3;23(3):352–80. doi:10.1002/ehf.2115
14. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med.* 2012 Nov 12;272(5):504–13. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02552.x
15. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Goldraich L, Clausell N. Clinical Findings, Natriuretic Peptides, and Echocardiography: Integrating Tools to Optimize Heart Failure Management. *Congestive Heart Failure.* 2007 May;13(3):158–63. doi:10.1111/j.1527-5299.2007.06401.x
16. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini D V, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 2004 May 15;20(7):697–702. PubMed PMID: 15197422.
17. Riegel B, Moser DK, Buck HG, Dickson VV, Dunbar SB, Lee CS, et al. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2017 Sep 22;6(9). doi:10.1161/JAHA.117.006997
18. Parajuli DR, Kourbelis C, Franzon J, Newman P, Mckinnon RA, Shakib S, et al. Effectiveness of the Pharmacist-Involved Multidisciplinary Management of Heart Failure to Improve Hospitalizations and Mortality Rates in 4630 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail.* 2019 Sep;25(9):744–56. doi:10.1016/j.cardfail.2019.07.455
19. Morton G, Masters J, Cowburn PJ. Multidisciplinary team approach to heart failure management. *Heart.* 2018 Aug;104(16):1376–82. doi:10.1136/heartjnl-2016-310598
20. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019 Jan 8;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD002752.pub4
21. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, Tsuchihashi-Makaya M, Kotooka N, Ikegame T, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2020 Oct;13(10). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006798
22. Viatris Farmacêutica do Brasil Ltda. Bulário - Inspra, Eplerenona Comprimido.
23. Viatris Farmacêutica do Brasil Ltda. Relatório do Demandante - Eplerenona para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (NYHA II-IV, FEVE ≤40%). 2025 Dec.
24. Asakura M, Ito S, Yamada T, Saito Y, Kimura K, Yamashina A, et al. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(2):108–17. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa132

25. Naser N, Durak-Nalbantic A, Sabanovic-Bajramovic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure-HFrEF. *Med Arch*. 2023;77(2):105–11. doi:10.5455/medarh.2023.77.105-111
26. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *n engl j med* [Internet]. 2003. Available from: www.nejm.org
27. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of eplerenone in Japanese patients with chronic heart failure (J-EMPHASIS-HF). *Circulation Journal*. 2018;82(1):148–58. doi:10.1253/circj.CJ-17-0323
28. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21. doi:10.1056/nejmoa1009492
29. Pamporis K, Karakasis P, Sagris M, Zarifis I, Bougioukas KI, Pagkalidou E, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis of 32 randomized trials. *Current Problems in Cardiology*. Elsevier Inc.; 2024. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102615
30. Nabati M, Tabiban S, Khani A, Yazdani J, Vafainezhad H. The Effects of Spironolactone and Eplerenone on Left Ventricular Function Using Echocardiography in Symptomatic Patients With New-Onset Systolic Heart Failure: A Comparative Randomised Controlled Trial. *Heart Lung Circ*. 2021 Sep;30(9):1292–301. doi:10.1016/j.hlc.2021.02.005
31. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica em Saúde. 3a edição. Brasília. Distrito Federal; 2026.
32. Koeche C, Nogueira ACC, Amaral GP da S, Guimarães AJBA, Neiva YB, de Souza AMO, et al. Cost-Effectiveness of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Ischemic and Nonischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Perspective From a Universal Healthcare System. *Value Health Reg Issues*. 2025 May;47:101084. doi:10.1016/j.vhri.2025.101084
33. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges APB da S, et al. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics*. 2023 Jan;78:100294. doi:10.1016/j.clinsp.2023.100294
34. Brasil. Ministério da Saúde. https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html. 2026. Painel de Preços da Saúde.
35. Elshahat A, Mansour A, Ellabban M, Diao A, Hassan A, Fawzy A, et al. Comparative effectiveness and safety of eplerenone and spironolactone in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Sep 13;24(1):489. doi:10.1186/s12872-024-04103-7
36. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

37. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta ensaios clínicos. [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/?cid10=A90&fasesEstudo=3&situacoesEstudo=3&tiposMedicamento=2>

38. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

39. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

40. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

41. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria Conjunta Saes/Secetics Nº 10, De 13 De Setembro De 2024. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Brasília, 2024. Disponível em: [<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-de-insuficiencia-cardiaca>]. Acesso em: 16 fev. 2026. [Internet]. [citado 21 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-de-insuficiencia-cardiaca>

42. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>

43. CDA-AMC | Canada's Drug Agency [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

44. SMC | Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 10 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/>

45. Merck Sharp & Dohme LLC. A Pivotal Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the sGC Stimulator Vericiguat/MK-1242 in Adults With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 dez [citado 4 de fevereiro de 2026]. Report No.: NCT05093933. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05093933>

46. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 28 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2226065?substancia=32138&substanciaDescricao=VERICIGUATE>

47. Verquvo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citado 28 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verquvo>

48. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: vericiguat [Internet]. [citado 28 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

49. vericiguat | CDA-AMC [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/vericiguat>
50. Advice | Vericiguat for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (terminated appraisal) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta731/chapter/Advice>
51. Social (ISSS) IS del S. Vericiguat en pacientes con ICC crónica, con Fracción de Eyección reducida refractaria. 2024 [citado 4 de fevereiro de 2026]; Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/8nxqf>
52. Colorado Prevention Center. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pragmatic Study to Evaluate Finerenone on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Who Are Intolerant of or Not Eligible for Treatment with Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists (FINALITY-HF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 mar [citado 21 de janeiro de 2026]. Report No.: NCT06033950. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06033950>
53. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs finerenone [Internet]. [citado 21 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
54. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária: finerenona [Internet]. [citado 28 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1764306?numeroRegistro=170560129>
55. Kerendia | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [citado 29 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia>
56. Project information | Finerenone for treating heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction [ID6514] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2026 [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11651>
57. Drug Report: vicadrostat [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/103398>
58. Boehringer Ingelheim. EASI-HF Reduced - A Phase III Double-blind, Randomised, Parallel-group Superiority Trial to Evaluate Efficacy and Safety of the Combined Use of Oral Vicadrostat (BI 690517) and Empagliflozin Compared With Placebo and Empagliflozin in Participants With Symptomatic Chronic Heart Failure (HF: NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) < 40% [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 jan [citado 29 de janeiro de 2026]. Report No.: NCT06935370. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06935370>
59. Cytokinetics. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Omecamtiv Mecarbil on Mortality and Morbidity in Subjects With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [citado 30 de janeiro de 2026]. Report No.: NCT02929329. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02929329>
60. Kinharto | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [citado 30 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kinharto>

61. Drug Report: omecamtiv mecarbil [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/54591>
62. Cytokinetics. A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of Omecamtiv Mecarbil in Patients With Symptomatic Heart Failure With Severely Reduced Ejection Fraction (COMET-HF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 jan [citado 30 de janeiro de 2026]. Report No.: NCT06736574. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06736574>
63. Drug Report: rexlemestrocel-L [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/58719>
64. Press Release Report: rexlemestrocel-L [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/4079924>
65. Press Release Report: rexlemestrocel-L [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesPressRelease/4064548>
66. Mesoblast, Inc. Double-blind, Randomized, Sham-procedure-controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (Rexlemestrocel-L) in Chronic Heart Failure Due to LV Systolic Dysfunction (Ischemic or Nonischemic) Dream HF-1 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 jan [citado 3 de fevereiro de 2026]. Report No.: NCT02032004. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032004>
67. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 2 de fev. de 2026.
68. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 2 de fev. de 2026.
69. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 2 de fev. de 2026.
70. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 2 de fev. de 2026.
71. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 2 de fev. de 2026..
72. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 2 de fev. de 2026.
73. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 2 de fev. de 2026.

ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas

Medline (via Pubmed) 23/04/2026		
#	Consulta	Resultados
#1	((("eplerenone"[Supplementary Concept] OR "eplerenone"[All Fields] OR "eplerenone"[MeSH Terms] OR "eplerenone s"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]))	55
Cochrane Library 23/04/2026		
#	Consulta	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Eplerenone] explode all trees	316
#2	Eplerenone	662
#3	#1 OR #2	662
	Cochrane reviews	20

Anexo II - Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 2 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"eplerenone\""].
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia e condição clínica, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996⁶. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei⁶.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)⁶.

Relatório preliminar