



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz Dr. Henrique Mendonça Schwartzman

PROCESSO Nº.: 5005026-72.2020.8.13.0027

SECRETARIA: Unidade Jurisdicional Cível - 3ª JD

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J.C.R.C. CPF : 011.663.096-57

IDADE: 40 anos - **D.N.** 07/06/1979

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento (Selexipag)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): I 27.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica adicional às opções terapêuticas disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 48657

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

2- QUESITOS FORMULADOS PELO MAGISTRADO:

- 1) O medicamento/aparelho postulado tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto?
- 2) Há pedido de inclusão do medicamento/aparelho nos protocolos clínicos do SUS? Se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer?
- 3) Todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? Em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? Há contraindicação ao Tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente?
- 4) Há evidência científica de que o uso do medicamento/aparelho postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS?
- 5) O uso do medicamento/aparelho postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)?
- 6) Quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? Há risco de morte?
- 7) Outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

3- CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:

3-1: DIAGNÓSTICO, EPIDEMIOLOGIA, PATOLOGIA, EVOLUÇÃO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA:

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer como resultado de uma variedade de outras condições patológicas, como também por doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar.

A epidemiologia da Hipertensão pulmonar (HP), demonstra que a doença afeta indivíduos de todas as idades, raças e gêneros. No entanto, a HAP idiopática (IPAH) e a HAP hereditária (HPAH) são raras na população geral e estimadas em 5 a 15 casos por milhão de adultos. Embora a prevalência de HAP seja desconhecida na América do Norte, vários registros europeus relataram taxas de 5 a 52 por milhão (1)

A esquistossomose é uma doença infecciosa que acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo. A HAP é uma de suas complicações crônicas mais graves, acometendo cerca de 4,6% dos pacientes que apresentam doença hepato-esplênica. A HAP associada a esquistossomose guarda muitas semelhanças com outras formas de HAP, tanto em sua apresentação, quanto nos achados anatomopatológicos quanto na resposta terapêutica. O prognóstico, contudo, parece ser melhor que o da forma idiopática, com uma sobrevida em 3 anos de 85%²⁰. (2somit)

Aparentemente a esquistossomose seria a causa mais comum de HAP em todo o mundo, no entanto, dados de registro em regiões do mundo sem esquistossomose endêmica relatam que mais da metade dos casos de HAP são idiopáticos (IPAH) e até 10% são hereditários (HPAH). Entre as outras etiologias associadas da HAP, a doença do tecido conjuntivo e a cardiopatia congênita parecem ser as mais comuns, sendo esta última a causa predominante de HAP na China (1)

Comparado a outros grupos de HP, a IPAH afeta adultos mais jovens. Por outro lado, em populações mais velhas, o HAP do grupo 1 é relativamente incomum. Em uma série, apenas 15% dos 246 adultos com HP com mais de 65 anos apresentavam HAP, mais frequentemente em associação com doença do tecido conjuntivo. (1)

Embora homens e mulheres possam ter HAP, é mais provável que as mulheres sejam afetadas (a proporção de mulheres: homens varia de 1,7 a 4,8: 1,0), bem como sintomáticas da HAP. (1)

Na história clínica, os sintomas iniciais da HAP (tais como dispneia, vertigem e fadiga) são frequentemente leves e comuns a várias outras condições. Habitualmente a doença não é reconhecida até que esteja relativamente avançada. A natureza inespecífica dos sintomas associados à HAP indica que o diagnóstico não pode ser feito apenas com base neles. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o grau da HAP dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

precordial e torácica, tonturas, síncope (desmaios), cianose e hemoptise-, assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base - manifestações articulares nas doenças do tecido conectivo. Devem ser sistematicamente avaliados e classificados os sintomas que traduzem o grau da HAP de acordo com a classificação da NYHA/WHO(OMS) (1).

Tabela 1 - Classificação Funcional da HAP: (NYHA/OMS/WHO)

CLASSE I - Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II - Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III - Pacientes com HAP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV - Pacientes com HAP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Um resumo da mesma classificação de funcionalidade da WHO-FC (OMES CF), a HP/HAP pode ser classificada nos graus:

- I (sem sintomas e limitações),
- II (com sintomas e discreta limitação de atividades físicas),
- III (com sintomas e relevante limitação de atividades físicas)
- IV (incapacidade) .



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

A WHO-FC é um poderoso preditor de sobrevida, apesar da grande variação entre os observadores na avaliação, com o tempo de sobrevida mediana de 6 meses para a WHO-FC IV, de 2,5 anos para a WHO-FC III, e 6 anos para a WHO-FC I e II em pacientes não tratados com HAP idiopática ou hereditária. (3)

Independentemente da etiologia, HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção do ventrículo direito e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte.

A história natural da HAPI, não tratada, foi bem caracterizada pelo National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension dos Estados Unidos da América, na época em que o tratamento consistia no uso de diuréticos e na suplementação com oxigênio. O tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro foi de 2,8 anos a partir do diagnóstico (20). (1)

A taxa de mortalidade atual de pacientes tratados é de aproximadamente 15% em 1 ano, de 33% em 3 anos e de 42% em 5 anos, com sobrevida média de 3,6 anos (21). As diferenças de sobrevida entre classes funcionais (6 anos para classe funcional II da Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) e 6 meses para classe funcional IV da WHO/OMS) evidenciam a estreita relação entre os sintomas e o prognóstico (22)

Apesar de termos muitas terapias aprovadas para a doença, que afeta algo entre 10 a 20 pessoas por milhão, a doença ainda é incurável.

Tabela 2: Taxa de mortalidade atual de pacientes tratados:

Período	Taxa de mortalidade	Classe funcional (WHO/OMS)	Período
1 ano	15%	I	6 anos
3 anos	33%	II	---
5 anos	42%	III	---
Sobrevida média	3,6 anos	IV	6 meses.

(Medscape).

São considerados nas avaliações de riscos, dados obtidos por meios não invasivos e por meios invasivos. Entre os não invasivos estão a Classe funcional (WHO/OMS), o teste de caminhada de 6 minutos, ecocardiografia transtorácica, ressonância magnética nuclear. Outros dados podem ser obtidos através do cateterismo cardíaco direito, exames laboratoriais como o Peptídeo Natriurético cerebral (BNP) ou Nt-pro BNP.

As avaliações de risco podem ser aplicadas através de Escores, como Reveal Score ou European Score. O primeiro oferece pontuação onde se classifica entre baixo, moderado e alto risco. Já no European Score, (Tab.2) a estratificação de riscos é dado por cores, não se obtendo pontuação, mas uma visão. No Registro Francês, estabelece-se critérios de baixo risco. (Medscape).

A importância das classificações de riscos, em primeiro lugar, visa manter os pacientes em critérios de baixo risco, e orienta alterações de esquemas de tratamentos de acordo com critérios de agravamento da doença, chegando à indicação de transplantes de pulmões.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Tabela 3- Registro Francês (*) considera quatro critérios para classificação de baixo risco:

1. Classe funcional OMS/NYHA - I a II.
2. Teste de caminhada maior que 400 m
3. Pressão no átrio direito < 8mmHg.
4. Índice cardíaco. > 2,5 l/min/m²

(Medscape)

A ausência de todos os quatro critérios estima um risco de morte de 60% em 3 anos; a presença de 1 critério estima 68% de chance de sobrevida em 3 anos; 2 critérios sobrevida de 81% em 3 anos, 3 critérios 93% de sobrevida em 3 anos e 4 critérios 97% de sobrevida em 3 anos. (4)

Os Guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para Avaliação de Risco na Hipertensão Pulmonar (PH), avalia os seguintes parâmetros, para determinar mortalidade em 1 ano:

Tabela 4: Parâmetros para determinação de mortalidade em 1 ano:

1. Progressão dos sintomas
2. Sincope (desmaio)
3. Classificação funcional (WHO/OMS).
4. Teste de caminhada de 6 minutos.
5. Teste ergoespirométrico.
6. Dosagem plasmática de NT- pro BNP.
7. Exames de imagem (Ecocardiograma, Ressonância Magnética)
8. Parâmetros hemodinâmicos.

Tabela 5 : Classificação de Risco segundo European Score:

Determinantes de prognóstico(estimativa de mortalidade 1 ano)	Low risk < 5%	Risco interme- diário 5 a 10%	Alto risco > 10%
Sinais de Insuf. Cardíaca direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão de sintomas	Não	Lenta	Rápida
Sincope	Ausente	Ocasional	Repetidas
Classificação funcional (WHO/OMS)	I e II	III	IV
Teste de caminhada 6 minutos	>440 m	165-440 m	<165 m
Teste ergoespirométrico	Pico de vO ₂ >15ml/min/kg >65% do predito VE/VCO ₂ slope <36	Pico de vO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% pred) VE/VCO ₂ slope 36-44,9	Pico de vO ₂ <11ml/min/kg (<35% pred) VE/VCO ₂ slope >45
Nt pro BNP	BNP < 50 ng/l NT-pro BNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT pro BNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT proBNP >1400 ng/l
Exames de imagem. Ecocardiograma ou Ressonância Magnética	Área AD. <18 cm ² Sem derrame pericárdico	Área AD18-26 cm ² Nenhum ou mínimo derrame pericárdico	Área AD>26 cm ² Presença de derrame pericárdico
Critérios hemodinamicos	RAP<8 mmHg Índice cardíaco > 2,5l/min/m ² SaO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg Índice cardíaco 2-2,4 l/min/m ² SaO ₂ 60-65%	RAP>14mmHg Índice cardíaco <2l/min/m ² SsO ₂ <60%

5/7



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença caracterizada por pressão arterial pulmonar elevada (pressão arterial pulmonar média ≥ 20 mmHg em repouso com resistência vascular pulmonar ≥ 3 unidades de madeira). A Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) classifica os pacientes com HP em cinco grupos com base na etiologia : (1)

O termo HAP é usado para descrever os incluídos no grupo 1, enquanto o termo HP é usado na descrição dos cinco grupos.

Tabela 6- Classificação da Hipertensão Arterial Pulmonar
(6º Simpósio Mundial de Hipertensão Arterial Pulmonar- 2019). (8)

GRUPO 1:

1. Hipertensão Arterial Pulmonar
- 1.1 Idiopática
- 1.2 Hereditária
- 1.3 Induzida por drogas ou toxinas
- 1.4 Associada a:**
- 1.4.1 Doença do Tecido Conectivo
- 1.4.2 HIV
- 1.4.3 Hipertensão Portal
- 1.4.4 Cardiopatia Congênita
- 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 Respondedores a Bloqueadores de Cálcio
- 1.6 Com envolvimento veno-capilar predominante
- 1.7 Persistente do recém nascido

GRUPO 2:

2. Hipertensão Pulmonar devido à Doença Cardíaca Esquerda
- 2.1 Insuf. Cardíaca com disfunção sistólica
- 2.2 Insuf. Cardíaca com disfunção diastólica
- 2.3 Doença Valvar
- 2.4 Defeitos congênitos ou adquiridos

GRUPO 3:

3. Hipertensão Pulmonar devido à Doença Pulmonar e/ou Hipóxia
- 3.1 Doença Obstrutiva
- 3.2 Doença Restritiva
- 3.3 Padrão Obstrutivo e Restritivo combinados
- 3.4 Hipóxia sem doença parenquimatosa
- 3.5 Defeitos do desenvolvimento pulmonar

GRUPO 4:

4. Hipertensão Pulmonar devido à Obstrução Arterial Pulmonar
- 4.1 Tromboembolismo crônico 4.2 Outras obstruções

GRUPO 5:

5. Hipertensão Pulmonar devido a Mecanismos Múltiplos ou não Esclarecidos
 - 5.1 Doenças hematológicas
 - 5.2 Doenças sistêmicas ou metabólicas 5.3 Outras 5.4 Cardiopatias congênitas complexas
- Classificação da Hipertensão Pulmonar

(Simonneau, Montani, Souza et al. Eur Respir J, 2019)



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Diferentes mecanismos patológicos caracterizam os diversos grupos clínicos de hipertensão pulmonar (HP), especificamente quanto ao Grupo 1:

- Hipertensão arterial pulmonar (HAP): alterações patológicas afetam predominantemente as artérias pulmonares distais, (500 mm) com hipertrofia medial, proliferação intimal e alterações fibróticas, espessamento adventício com ligeiro a moderado infiltrados inflamatórios perivasculares e neogênese linfóide, lesões complexas (plexiformes, lesões dilatadas) e lesões trombóticas. As veias pulmonares não são classicamente afetadas.
- Inclui principalmente doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD) envolvendo veias septais e vênulas pré-septais com lesões fibróticas oclusivas, muscularização venosa, proliferação capilar irregular com hemangiomatose capilar pulmonar (PCH), edema pulmonar, hemorragia alveolar oculta, linfática dilatação, aumento dos linfonodos (transformação vascular da seio) e infiltrações inflamatórias. Artérias pulmonares distais são afetados por hipertrofia medial e fibrose íntima.
- Na Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN) é caracterizada por alterações na vasorreatividade e na parede estrutura e diminui a densidade vascular pulmonar com alveolarização reduzida.

Para melhor compreensão das possibilidades de tratamento da Hipertensão arterial pulmonar (HAP), nos paciente classificados no Grupo I, além das causas genéticas ou predisposições, não modificáveis, fatores modificadores sobrepostos ativam ou perpetuam a doença, explicando assim a natureza progressiva da HAP.

Os fatores modificadores envolvidos na patogênese da HAP incluem um ou mais dos seguintes (1):

- Níveis aumentados de endotelina (endotelina é um vasoconstritor e mitogênico)
- Níveis reduzidos de óxido nítrico (o óxido nítrico é um vasodilatador e é anti-proliferativo)
- Níveis reduzidos de prostaciclina (a prostaciclina é um vasodilatador, é anti-proliferativa e inibe a função plaquetária) (1)



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

A seguir, o algoritmo proposto para tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, pelo Sexto Simpósio Mundial de Hipertensão Arterial Pulmonar, em 2019, ainda não traduzido:

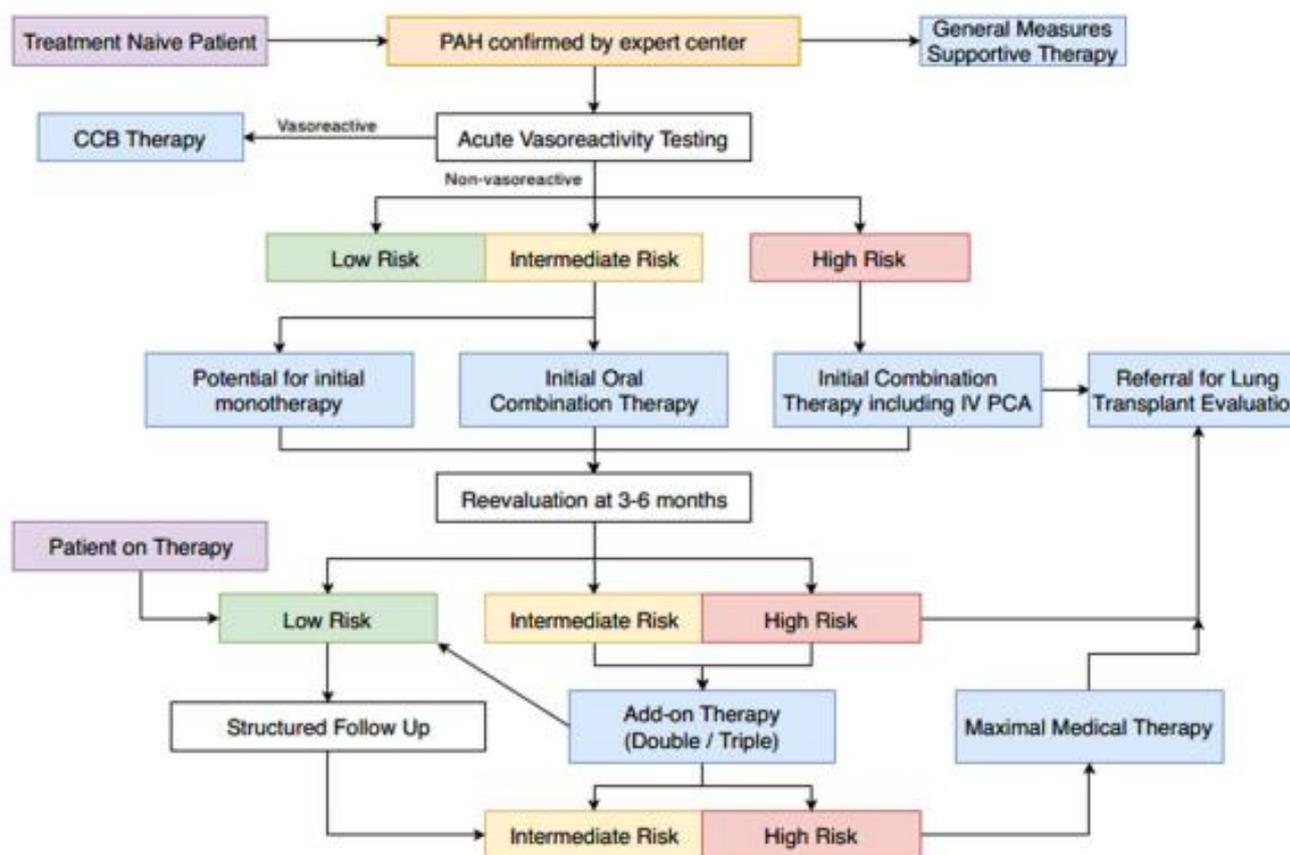


Fig. 1 Treatment algorithm for group 1 pulmonary arterial hypertension

O algoritmo da Figura 1 fornece orientações atualizadas sobre estratégias de tratamento para a HAP do Grupo 1. (9)

Pacientes vasorreativos devem ser tratados com bloqueador dos canais de cálcio (CCB) em monoterapia, titulada progressivamente para altas doses sob a supervisão de um especialista em Hipertensão Pulmonar. Para pacientes não vasorreativos de baixo e intermediário riscos, a terapia inicial de combinação oral com um antagonista do receptor da endotelina (ERA) e um inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i) é o tratamento de escolha.

O estudo AMBITION randomizou 500 pacientes para receber antecipadamente terapia combinada com ambrisentan e tadalafil vs. monoterapia com qualquer droga mais placebo. Os pacientes que receberam a terapia combinada mostraram taxas significativamente reduzidas de eventos de falha clínica (um desfecho composto de morte de qualquer natureza, hospitalização por piora da HAP, progressão da doença e quadro clínico insatisfatório). Sitbon et al. analisaram retrospectivamente uma coorte de 97 pa-



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

cientes que foram tratados com terapia combinada inicial (bosentan ou ambrisentan mais sildenafil ou tadalafil) e constatou que todos os regimes eram associado à melhoria da classe funcional, DTC6 e variáveis hemodinâmicas em 4 meses de acompanhamento. No seguimento posterior (média 30 meses), esses pacientes tiveram muito taxas de sobrevivência mais altas que foram inicialmente calculadas pelo escore de estratificação de risco da FPHN .

Para pacientes de alto risco, a terapia de primeira linha é uma análogo da prostaciclina intravenosa (APC) ou em combinação), que foi demonstrado tem um benefício de mortalidade. Finalmente, a força-tarefa recomenda que a monoterapia seja realizada apenas utilizado em determinadas circunstâncias e não deve substituir a combinação terapia quando apropriado.

Os pacientes devem ser reavaliados de 3 a 6 meses após o início da terapia. Atingir um risco baixo, o status é ideal e esses pacientes devem continuar a terapia escolhida. Se houver risco intermediário após o período inicial de tratamento, recomenda-se o escalonamento para terapia combinada dupla ou tripla. Para pacientes de alto risco após o início período de tratamento, o escalonamento para terapia médica máxima (incluindo PCA intravenosa) deve ser garantido. Qualquer paciente que esteja no máximo a terapia médica deve ser encaminhado para avaliação de transplante. (9)

3:2-CONSIDERAÇÕES SOBRE A TECNOLOGIA : SELIXIPAG

Selexipag (Uptravi) é um agonista do receptor IP seletivo da prostaciclina, de primeira classe oral e oralmente ativo. Selexipag foi aprovado em 2016 na União Européia para o tratamento a longo prazo de Hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes adultos com Classe funcional (CF) II ou III da WHO/OMS como terapia combinada em pacientes insuficientemente controlados com um receptor de endotelina antagonista e / ou um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 ou como monoterapia em pacientes que não são candidatos a essas terapias e nos EUA para o tratamento da HAP (OMS Grupo I) para atrasar a progressão da doença e reduzir o risco de internação por HAP.

Selexipag (200-1600 lg duas vezes ao dia, conforme tolerado) reduziu significativamente o risco de desfecho composto de morte por qualquer causa ou complicação relacionados ao HAP (o que aconteceu primeiro) versus placebo em pacientes com HAP (principalmente FC II ou III da OMS) em estudo GRIPHON, randomizado e controlado por placebo.

O efeito do tratamento foi em grande parte impulsionado por reduções significativas progressão da doença e hospitalização por HAP. Contudo, selexipag não reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas. Além disso, o efeito do tratamento observado foi consistente em uma ampla gama de subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes sem tratamento e aqueles que já estavam recebendo tratamento específico para HAP no início do estudo. A capacidade de exercício foi também melhorou com selexipag versus placebo. Selexipag é geralmente bem tolerado, com um perfil de eventos adversos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

consistente com outras terapias direcionadas à via da prostaciclina. Assim, o selexipag amplia as opções de tratamento disponíveis no paciente portador de Hipertensão Pulmonar.

Considerações clínicas do tratamento com Selexipag na HAP :

- Um primeiro agonista de receptor IP seletivo, oral e de primeira classe.
- Ativa o receptor IP provocando vasodilatação e inibindo a proliferação celular de músculo liso vascular.
- Uma dose titulada (de acordo com a tolerabilidade) reduz significativamente o risco de desfechos compostos de morte por qualquer causa ou complicação relacionada à HAP
- Eficaz e bem tolerada no tratamento da HAP tratamento específico da linha de base. (3)

3.3- CONCLUSÃO:

O medicamento Selexipag tem registro ativo na Anvisa sob o número 1553800050027, com o nome comercial Uptravi®, não está disponível pelo SUS, por não ter sido aprovado para inclusão pelo CONITEC, baseado na Síntese de Evidências (SE 15/2016) (3) emitida em setembro de 2016, pelo CATES-UFMG., quando ainda não estava disponível para comercialização no Brasil. No entanto, evidências científicas favoráveis, publicadas em estudos posteriores, principalmente o Estudo GRIPHON, e a recomendação pelo Sexto Simpósio Mundial de Hipertensão Arterial Pulmonar realizado em 2019, por reduzir mortalidade relacionada a progressão da HAP, melhorar tolerância ao esforço e reduzir hospitalizações.

Há uma proposta de atualização da Diretriz de Hipertensão Arterial Pulmonar (Setembro de 2017) (6) com Tópicos para revisão sugeridos para a CONITEC, sendo a última diretriz de 2010:

Questões relacionadas ao tratamento medicamentoso da HAP.

B- Medicamentos com registro na Anvisa e comercializados no Brasil:

B.1 Antagonistas dos receptores da endotelina: Ambrisentana 5mg e 10mg e Bosentana 62,5mg e 125mg ;

B.2 Inibidor da fosfodiesterase 5 : Sildenafil 20mg

Essas medicações estão contempladas no PCDT 2014, no entanto, cabe ressaltar que não existe evidência da superioridade de nenhuma dessas medicações e, portanto, não se deve estabelecer uma ordem hierarquizada de início das medicações, exceto em casos em que haja alguma contraindicação específica ao seu uso.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

B.3 análogo da prostaciclina: a iloprost encontra-se em processo de comercialização no Brasil, o que gera confusão na compreensão do seu papel, tal como foi colocada no PCDT. Ressaltase a importância da disponibilização de um análogo da prostaciclina como parte do arsenal terapêutico da de pacientes com HAP.

C- Quanto à inclusão das drogas para tratamento de HAP (itens de 6-9 da enquete), que não tem registro na ANVISA ou que ainda não são comercializadas no Brasil ou estão em processo de comercialização:

- Macitentan (processo de comercialização no Brasil): Antagonista dos receptores A e B de endotelina, com ligação sustentada aos receptores e penetração tecidual elevada. A dose de 10mg ao dia, via oral, mostrou benefícios na redução do desfecho combinado de morbimortalidade, por HAP. É indicado para tratamento de pacientes com diagnóstico de HAP. Níveis de recomendação e evidência para classes funcionais - NYHA-HAP (CF) II e III são IB e para CF IV são IIbC.

- Selexipag: Agonista direto do receptor IP de prostaglandinas. A dose diária deve ser titulada para cada paciente, com aumento de doses semanais, sendo a dose inicial de 200mcg de 12/12horas até o máximo de 1.600mcg de 12/12 horas. Essa medicação mostrou redução no desfecho combinado de morbimortalidade relacionados a HAP. Níveis de recomendação e evidências para CF II e III são IB.

Os pacientes que se beneficiam do tratamento com fármacos com ação vasodilatadora pulmonar (ambrisentana, bosentana, epoprostenol, iloprost, macitentan, riociguat, selexipag, tadalafila, treprostinil) com evidências claras na literatura científica são aqueles com HAP (Grupo I).

O Upravi® (selexipag) tem apresentações de 200, 400, 600, 800, 1.000, 1.200, 1.400 ou 1.600 microgramas comprimidos revestidos por película, o que facilita a titulação de doses de acordo com a tolerância do paciente.

Selexipag é geralmente bem tolerado, com um perfil de eventos adversos consistente com outras terapias direcionadas à via da prostaciclina. Assim, o selexipag amplia as opções de tratamento disponíveis no paciente portador de Hipertensão Pulmonar.

Os dados apresentados demonstram que os objetivos dos tratamentos visam alcançar e manter os pacientes critérios de baixo risco para aumentar a sobrevivência do paciente, com a terapia maximizada, uma vez que a sobrevivência de pacientes que permanecem em grupos de alto risco pode ser significativamente reduzida, uma vez que a doença é incurável e progressiva. Os dados demonstram sobrevivência de 6 meses para pacientes em Classe IV da WHO/NYHA e 6 anos para pacientes em Classe I da WHO/NYHA.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NATJUS - MG.

REFERÊNCIAS:

1. Lewis J Rubin, MD, William Hopkins, MD: The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1). Up to Date contents. Disponível <https://www.uptodate.com/contents/the-epidemiology-and-pathogenesis-of-pulmonary-arterial-hypertension-group->
2. Olivier Sitbon, M.D., Richard Channick, M.D. et al: Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension; N Engl J Med 2015;373:2522-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
3. S. T. Duggan et al. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. Dec 2016 Am J Cardiovasc Drugs DOI 10.1007/s40256-016-0209-9
4. Sonja D. Bartolome, MD, Oksana A. Shlobin, MD: New Concepts in PAH: Treating to Achieve low-Risk Status. Medscape Education Cardiology, March 2020; disponível em <https://www.medscape.org/sites/advances/global-pah>.
5. Michael Ruberson Ribeiro da Silva: Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar, Síntese de Evidências. Ccates-Ufmg-SE 15/2016. Disponível <http://www.ccates.org.br/selexipag-para-tratamento-da-hipertensao-arterial-pulmonar>
6. Conitec: Síntese de evidências- Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Disponível- http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2016/SE_015_Selexipag_HAP.pdf
7. Raymond L. Benza, MD: REVEAL Registry Risk Score for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)- Predicts survival in patients with pulmonary arterial hypertension Disponível : <https://www.mdcalc.com/reveal-registry-risk-score-pulmonary-arterial-hypertension-pah#creator-insights>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

8. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
9. Thomas, C.A., Anderson, R.J., Condon, D.F. et al. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther* (2019). <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>.
10. J. Gerry Coghlan et al: Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs* (2018) 18:37–47 <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z>
11. CONITEC: Contribuições da Enquete - PCDT - Hipertensão Arterial Pulmonar - 2017- Disponível http://conitec.gov.br/images/Enquete/Resultado_Enquete17.pdf
12. ANVISA: Lista 2 05.02.2020.pdf (Versão 1.0)- Selexipag- disponível:<http://portal.anvisa.gov.br/>
13. Saurabh Rajpal, MD, FACC :The 6th World Symposium on PH: Hemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of PH (Part 1) Signed on 10/28/2019 : <http://disclosures.acc.org/Public/Definition/CertifiedEducationAttestationAgreement>
14. Actelion Pharmaceuticals US Inc. US prescribing information for Upravi (selexipag) tablets, for oral use. 2015. <https://uptravi.com>. Accessed 8 Nov 2016.
15. Actelion Pharmaceuticals Ltd. Upravi: EU summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 8 Nov 2016