



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

### **RESPOSTA TÉCNICA 2021.0002156**

#### **IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50010125420218130433

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

**COMARCA:** Montes Claros

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** MLDSS

**IDADE:** 53 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Iloprost

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** hipertensão pulmonar

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** controle sintomas

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG - 35558

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002156

#### **II – RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicito informações técnicas sobre o medicamento ILOPROSTA 10 MCG/ML, para uso contínuo, conforme informado em relatório médico anexo para tratamento da autora.

#### **III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS :**

A hipertensão pulmonar (HP) compreende um conjunto de desordens fisiopatológicas que envolvem múltiplas condições clínicas e que podem causar complicações na maioria das doenças cardiovasculares e respiratórias. É definida como um aumento da pressão pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso avaliada por meio de cateterismo cardíaco. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) descreve uma subpopulação de pacientes com HP caracterizada hemodinamicamente pela presença de HP pré-capilar, incluindo uma pressão de oclusão da artéria pulmonar expiratória final (PAWP) menor ou igual a 15 mmHg e uma resistência vascular pulmonar maior que três unidades Wood .No caso em



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

tela não está descrito o grau de hipertensão pulmonar , existe descrição de falência cardíaca direita o que pressupõe hipertensão pulmonar. Também não consta confirmação por exames complementares dessa afirmação.

**Iloprostá** A iloprostá é um análogo sintético das prostaglandinas, substâncias produzidas pelo endotélio vascular com propriedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetárias e citoprotetoras. Seus efeitos farmacológicos são dilatação das arteríolas e vênulas, aumento da densidade capilar e redução da permeabilidade vascular aumentada devido a mediadores como serotonina ou histamina, inibição da agregação e adesão plaquetária, estimulação do potencial fibrinolítico endógeno e efeitos antiinflamatórios, tais como inibição da adesão de leucócitos após lesão endotelial e do acúmulo de leucócitos em tecidos lesionados e diminuição da liberação do fator de necrose tumoral. Foram localizados 1 ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que analisou a eficácia de iloprostá isolada em relação a placebo no tratamento da HAP , 1 metanálise da Cochrane e 1 revisão sistemática com análise de custo-efetividade, já citada anteriormente . O único grande estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou iloprostá inalatória foi publicado por Olschewskie e colaboradores em 2002 . Foram incluídos 203 pacientes com HAPI e HAP secundária a esclerodermia, uso de anorexígeno e tromboembolia pulmonar crônica, em classes funcionais III e IV. Os pacientes foram tratados durante 12 semanas com iloprostá após titulação inicial ou placebo. Houve diferença no desfecho primário (desfecho combinado de aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional, sem deterioração clínica), com uma razão de chances de 3,97 (IC95% 1,47-10,75; p = 0,007) favorável a iloprostá. A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo iloprostá na variação da resistência vascular pulmonar (-335 dyn.s.cm-5 p < 0,001), na pressão arterial pulmonar (-4,4

2/3



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

mmHg;  $p = 0,015$ ) e no débito cardíaco ( $+0,74$  l.min<sup>-1</sup>;  $p < 0,001$ ). Ocorreram 1 óbito no grupo iloprostá e 4 no grupo placebo ( $p = 0,37$ ). Nenhum paciente foi transplantado no período. Mais pacientes do grupo placebo apresentaram o desfecho combinado de piora clínica e morte em relação a iloprostá ( $11,8\%$  versus  $4,9\%$ ;  $p = 0,09$ ). Outros desfechos secundários foram mudança na classe funcional ( $p = 0,03$ ), na qualidade de vida ( $p = 0,026$ ) e no índice de dispnéia de Mahler ( $p = 0,015$ ). Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada por Paramothayan sobre as prostaciclina no tratamento de HAP (48). Essa metanálise foi inicialmente publicada em 2002; atualizada em 2005, considerou o uso de prostaciclina (intravenosa, oral ou inalatória). O único estudo incluído com prostaciclina inalatória foi o de Olschewski e colaboradores, cujos resultados foram citados anteriormente. Na revisão sistemática que avaliou diversos tratamentos para HAP, foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados com iloprostá. **A conclusão dessa revisão é que o tratamento com esse fármaco é efetivo em desfechos clínicos e laboratoriais, quando comparado com tratamento de suporte, além de parecer ser custoefetivo no sistema de saúde do Reino Unido.** Foram localizados 3 ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia de iloprostá em associação com sildenafil ou bosentana no tratamento da HAP. O uso combinado de iloprostá e sildenafil foi avaliado em um único estudo randomizado, controlado e aberto, publicado em 2002 por Ghofrani e colaboradores. O estudo avaliou a eficácia e a segurança de sildenafil isolada ou combinada com iloprostá inalatória no tratamento de HAP. Trinta pacientes com HAP grave em classes funcionais III e IV foram incluídos. Os pacientes foram randomizados para os seguintes grupos: sildenafil 12,5 mg, sildenafil 50 mg, sildenafil 12,5 mg + iloprostá 2,8 mcg ou sildenafil 50 mg + iloprostá 2,8 mcg. Foram avaliadas as medidas de pressão de artéria pulmonar e oxigenação através de um cateter de Swan-Ganz nos



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

intervalos de 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após o uso dos fármacos. **A combinação de sildenafil 50 mg + iloprost 2,8 mcg foi a mais efetiva em reduzir a resistência pulmonar e aumentar o débito cardíaco. A potência vasodilatadora dessa combinação** foi -44,2% (IC 95% -49,5% a -38,8%), comparada com sildenafil 12,5 mg (-14,7%, IC 95% -6,6% a -22,7%) e sildenafil 50 mg (-24,3%, IC 95% -16,7% a -31,8%). O estudo, com pequeno tamanho amostral, demonstrou apenas o efeito sinérgico na associação dos fármacos sobre parâmetros da circulação pulmonar, sem comprovar benefício e segurança em longo prazo do seu uso associado. Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprost e bosentana . O primeiro, randomizado, controlado e aberto avaliou a adição de iloprost (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) . Foram incluídos 30 pacientes com HAPI em classe funcional III. Ao final de 12 semanas, não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância caminhada em 6 minutos, classe funcional, pico de consumo de oxigênio e pico de pressão sistólica ao exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprost (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia (51). Foram incluídos 67 pacientes com HAP Grupo 1 (idiopática ou não), em classes funcionais II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26 m com a associação ( $p = 0,051$ ). O uso de bosentana + iloprost se associou a melhora na classe funcional e aumento do tempo até piora clínica, em relação à monoterapia com bosentana (34% versus 6%;  $p = 0,002$  e 0% versus 5%;  $p = 0,022$ ). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana + iloprost na pressão arterial pulmonar (-4 mmHg;  $p = 0,001$ ) e na resistência



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

vascular pulmonar (-83 dyn.s.cm-5;  $p = 0,007$ ). A análise post hoc do desfecho combinado (aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado a melhora de pelo menos uma classe funcional, sem deterioração clínica) foi favorável à associação (25% versus 0%;  $p = 0,002$ ). **O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de iloprostá com sildenafil ou bosentana no tratamento de HAP.** O uso de iloprostá está contraindicado nas seguintes situações: gravidez, lactação, úlcera péptica ativa, Hipertensão arterial pulmonar Hipertensão arterial pulmonar trauma, hemorragia intracraniana, doença coronariana grave ou angina instável, infarto do miocárdio ocorrido nos últimos 6 meses, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias graves, acidente vascular cerebral ocorrido nos últimos 3 meses, HAP devido a doença veno-oclusiva e defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clinicamente relevantes da função do miocárdio não relacionadas à HAP.

### ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da HAP. Para a inclusão no Protocolo de HAP é indispensável a comprovação de diagnóstico de HAP (Grupo 1) e das funcionalidades II, III ou IV (WHO-FC)

Os medicamentos atualmente disponíveis são:

- Nifedipina: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Sildenafil: comprimidos de 20 mg.
- Iloprostá: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização.



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

- 
- Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
  - Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.
  - bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
  - iloprostá

A gravidade da doença e da possibilidade de atuar em vias terapêuticas distintas (prostaciclina, endotelina, óxido nítrico) incentiva a prescrição combinada de fármacos ( como na solicitação do caso me tela), atualmente a terapia combinada para tratamento da HAP encontra subsídio apenas em análises de subgrupos de estudos randomizados. Apesar de no Protocolo da Conitec existir indicação de monoterapia os estudos que questionam a terapia combinada versam sobre o uso de sildenafil combinado bosentana e não iloprostá. A avaliação da CONITEC foi contrária à utilização dos fármacos deste Protocolo em terapia combinada, por falta de estudos comprobatórios de eficácia e pelos riscos de eventos adversos potencialmente graves ainda não avaliados adequadamente.

### IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão Arterial Pulmonar Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014 trata das recomendações para tratamento da doença
- ✓ A medicação pleiteada está de acordo com o protocolo do SUS
- ✓ Apesar de no Protocolo da Conitec existir indicação de monoterapia os estudos que questionam a terapia combinada versam sobre uso de



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG  
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

---

terapia combinada de sildenafil e bosentan sem fazer referência a terapia combinada com iloprost

- ✓ No caso em tela está indicada a terapia combinada agindo nas três vias: prostaciclina, endotelina, óxido nítrico. A iloprost age não via das prostaciclina
  
- ✓ **Apesar do nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de iloprost com sildenafil ou bosentan no tratamento de HAP não existe contraindicação para seu uso.**

### **V – REFERÊNCIAS:**

CCATES – Centro de colaborador do SUS

CONITEC - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014.

**VI – DATA:** 14/02/2021

NATJUS - TJMG