



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

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

PROCESSO Nº.: 433180071113

SECRETARIA: 1ª UJ - 2º JD Cível

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. S. T. F.

IDADE: 34 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento - RIOCIGUAT

DOENÇA(S) INFORMADA(S): I27.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Quadro de Hipertensão Arterial Pulmonar - HAP a Tromboembolismo Pulmonar Crônico - TEP

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 26.859

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000483

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicita informações acerca do procedimento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento, com prazo para resposta de 48 horas após o envio da consulta.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 06/12/2017, 13/12/2017 e 25/01/2018 trata-se de ASTF, 34 anos diagnosticada em abril de 2017 com quadro de tromboembolismo pulmonar (TEP), evoluindo após tratamento com dispneia progressiva aos mínimos esforços a despeito da terapia anticoagulante. Encaminhada ao ambulatório de pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek, em agosto de 2017, sendo diagnosticado hipertensão arterial pulmonar (HAP) tromboembólica crônica, complicação rara do TEP agudo e ameaçadora da vida por risco iminente de mal súbito e óbito. Neste contexto foi encaminhada ao



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

Hospital Madre Teresa para avaliação de proposta de tratamento cirúrgico por tromboendarterectomia pulmonar, única opção curativa para a doença em novembro de 2017. Entretanto dada a gravidade das condições hemodinâmicas da paciente, após avaliação multidisciplinar foi contra indicada a abordagem cirúrgica e recomendada terapia medicamentosa para estabilidade clínica, e posterior reavaliação da possibilidade cirúrgica. Paciente iniciou uso de tadalafila e aguarda liberação pela Secretaria Estadual de Saúde de bosentana, entretanto, mantém sintomas clínicos e capacidade funcional, classe funcional III (dispneia aos mínimos esforços). Necessita do uso contínuo e interrompido de Riociguat, única droga aprovada pela ANVISA para tratamento do HAP secundária a TEP crônico.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por uma síndrome clínica e hemodinâmica na qual a pressão arterial pulmonar média (PAPm) em repouso é igual ou maior que 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo menor ou igual a 15 mmHg. Resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, levando a sobrecarga do ventrículo direito. Decorre de doenças pulmonares ou cardíacas que afetam exclusivamente a circulação pulmonar, como o tromboembolismo pulmonar TEP. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é secundária à obstrução tromboembólica arterial pulmonar por trombos que se organizam tornado persistente. Geralmente acomete pacientes entre 40-50 anos com história conhecida de TEP. Nestes pacientes ocorre aumento da PAPm que permanece alta por mais de 6 meses após o diagnóstico de TEP. Esta PAPm elevada decorrente da obstrução tromboembólica persistente macrovascular proximal das artérias pulmonares por material embólico que é incorporado na parede arterial pulmonar por fibrose. Em alguns pacientes associa-se a recanalização de ramos arteriais pulmonares com formação de bandas fibrosas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

e remodelação da parede dos vasos com vasoconstrição persistente pela arteriopatia dos pequenos vasos pré-capilares, resultante em HPTEC e insuficiência ventricular direita, com elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar em níveis superiores ao do TEP agudo.

A hipertensão pulmonar (HP) é classificada em cinco grupos, de acordo com os perfis etiopatogênicos a saber, grupo: 1- HAP, 2- HP por doença cardíaca esquerda; 3- HP por doença pulmonar na hipoxemia. 4- HPTEC e 5- HP por mecanismos multifatorial desconhecido.

A suspeita de HPTEC inclui histórico de dispnéia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada. Exames como ecocardiografia transtorácica (ETT), cateterismo cardíaco, angiografia pulmonar e varredura pulmonar de ventilação-perfusão são utilizados para confirmação diagnóstica. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o grau da HP como dispnéia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores precordial e torácica, tonturas, síncope, 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. Os achados do exame clínico são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença e devem ser sistematicamente avaliados segundo o grau de incapacidade nas classes descritas por NYHA/OMS:

CLASSE I - Pacientes com HP, sem limitação das atividades físicas e sem sintomas de dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope durante as atividades físicas habituais.

CLASSE II - Pacientes com HP com discreta limitação das atividades físicas, estando confortáveis ao repouso, mas que nas atividades físicas habituais apresentam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

CLASSE III - Pacientes com HP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Estão confortáveis ao repouso, porém esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré- síncope.

CLASSE IV - Pacientes com HP que gera incapacidade para realizar qualquer atividade física. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

O tratamento da **HPTEC** inclui **medidas/cuidados não medicamentosos, e tratamento específico com drogas e cirurgia. Por ser uma doença crônica, a doença exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos. Atualmente o único tratamento curativo para a doença é a cirurgia, que promove a desobstrução dos vasos pulmonares, a chamada endarterectomia pulmonar. Assim tão logo feita a confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado e encaminhamento do paciente para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar.** A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião. Para os pacientes inelegíveis à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão. As drogas disponíveis para o tratamento da hipertensão pulmonar além dos anticoagulantes orais são: **os sintomáticos como: diuréticos, digitálicos e oxigenoterapia suplementar, assim como bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprost, ambrisentana e**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

bosentana para melhoria da resistência vascular pulmonar previsto para o tratamento da HAP.

O Sistema Único de Saúde (SUS), através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da HAP, limita-se a apenas ao tratamento do Grupo 1 - HAP, sendo que os demais grupos não são abordados nesse protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS. A realização da endarterectomia pulmonar está prevista na tabela de procedimentos do SUS, entretanto, consta que no momento o procedimento foi contra indicado para a requerente.

O Riociguate, produzido pela Bayer foi aprovado pela ANVISA para HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Representa uma alternativa não cirúrgica. Atua na estimulação e sensibilização da enzima cardiopulmonar guanilil-ciclase solúvel (GCs), que é ativada pelo óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga ao GCs, ocorre catalisação da síntese de GMP cíclico. O GMPc intracelular regula os processos que influenciam a proliferação, a fibrose e a inflamação e o tônus vascular promovendo vasodilatação, melhorando assim, a função do ventrículo direito

A eficácia do Riociguate foi demonstrada e comparada a placebo, sendo estatisticamente superior ao mesmo para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D). Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com piora clínica. Embora essa evidência seja de baixo risco de viés, importantes desfechos como sobrevida, hospitalização e piora clínica não foram estudados a fundo. Em relação ao TC6, que mede a capacidade para realização de exercício físico, há incerteza quanto à capacidade preditiva desse desfecho como substituto para resultados clínicos. Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, o que evidencia a necessidade de estudos que avaliem o Riociguate com outros medicamentos. Não foram encontrados estudos que evidenciassem a eficácia e a segurança do Riociguate em relação a outros medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar ou que venham a ser indicados para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do riociguate para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte.

A despeito destes achados em muitos países já é utilizado. No Canadá agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação do riociguate para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) Riociguate deve ser prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço. Também o conselho da agência escocesa SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendou esta droga para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz.

No Brasil a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias para o SUS, (CONITEC), em 2018 avaliou a incorporação do medicamento para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, e considerou que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação ao benefício do medicamento em longo prazo, além das fragilidades dos estudos econômicos apresentados e do alto custo da tecnologia. Sendo assim, diante do conjunto de evidências apresentado, houve recomendação inicial de não



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

incorporação no SUS do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente por não apresentar um custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil. O assunto está agora em consulta pública para receber contribuições da sociedade.

Conclusão: No **caso em concreto**, trata-se de paciente jovem com diagnóstico de PP grupo 4, HPTEC em classe funcional III já em acompanhamento em ambulatório especializado de pneumologia, já em uso de terapia medicamentosa oferecida pelo SUS, aguardando liberação de novas drogas sem melhora. Conforme informado no relatório apresentado, a paciente apresenta com indicação de endarterectomia pela doença de base, porém, teve contra-indicação para o tratamento cirúrgico dada a gravidade das condições hemodinâmicas da paciente, no momento, aguardando melhoria de suas condições hemodinâmicas para reavaliação da possibilidade cirúrgica

Atualmente o único tratamento curativo para a doença é a cirurgia que promove a desobstrução dos vasos pulmonares, a chamada endarterectomia pulmonar.

No **SUS** o tratamento medicamentoso disponível para HP, enfoca drogas para HAP, **não existindo tratamento medicamentoso específico para HPTEC. Entretanto, a realização da endarterectomia pulmonar está prevista na tabela de procedimentos do SUS e as drogas disponíveis para HAP são também disponíveis nos casos de HPTEC.**

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do riociguat para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, sendo seu resultado estatisticamente superior para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D). Entretanto, não incluiu comparação direta com os outros tratamentos de suporte.

A CONITEC em 2018 avaliou a incorporação do medicamento para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, e considerou que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação ao benefício do medicamento em longo prazo, além das fragilidades dos estudos econômicos apresentados e do alto custo da tecnologia, de forma que esta droga não está incorporada no SUS.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde BRASIL. Portaria SAS/MS nº-35 de 6 de janeiro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Portaria SAS/MS nº35. Diário Oficial da União, v. I, p. 40.; 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/01/Republica----o-set2014-hap-Portaria-n-35-de-16-de-janeiro-de-2014.pdf>.
- 2) CCATES, Síntese de Evidências SE 11/2016, Riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Faculdade de Farmácia da UFMG. 2016. 18p. Disponível em: www.ccates.org.br/content/pdf/PUB_14924_34670.pdf.
- 3) Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) Inoperável ou persistente/recorrente. CONITEC. Relatório informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS. 2018 47p. Disponível em: http://conitec.gov.br/imagens/Consultas/Relatórios/2018/Relatório_Riociguat_HPTEC_CP7_2018.pdf.
- 4- Simonneau G , D'Armini AM , Ghofrani H-A , Grimminger F , Jansa P , Kim NH, Mayer E , Pulido T , Wang C , Colorado P , Fritsch A , Meier C , Nikkho S and Hoeper MM. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial **Lancet Respir Med**. 2016;4(5):372–80. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(16\)30022-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(16)30022-4/fulltext).



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

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

3- CADTH. Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015 . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/>.

4-Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico Trat.** 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>.

V – DATA:

20/06/2018

NATJUS – TJMG