

## **NOTA TÉCNICA Nº 2429/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 5ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5017315-61.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 15/06/2023
- 1.5. Data da Resposta: 22.06.2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 12/03/1999 – 24 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hipertensão Arterial Pulmonar – CID10 I27

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**RIOCIGUATE**
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: sim - 1705601070012
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado

### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Múltiplos processos etiológicos podem ser responsáveis pela elevação pressórica do sistema vascular pulmonar, em oposição à condição normal de baixa pressão e baixa resistência vascular. Quando a pressão média da artéria pulmonar (PmAP) supera o limite de 20 mmHg, define-se a presença de HP.(3) Esse nível pressórico foi estabelecido como definição de HP recentemente; a maior parte da evidência existente, referente a todas as formas de HP, tem a presença de PmAP  $\geq$  25 mmHg como critério diagnóstico. Dessa forma, apesar de a presente recomendação adotar o critério atual para a definição de HP, deve-se compreender que, para pacientes com PmAP entre 21 e 24 mmHg, a evidência científica existente ainda é bastante limitada.

São vários os mecanismos fisiopatológicos que podem gerar HP, por exemplo: aumento da pressão hidrostática do sistema vascular pulmonar, como na estenose mitral; perda do leito vascular associado à vasoconstrição hipóxica, como nas doenças do parênquima pulmonar; remodelamento vascular pulmonar com proliferação endotelial e da camada média, como na hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática; ou ainda obstrução mecânica do leito vascular, conforme já mencionado na HPTEC. Assim, o primeiro passo ao lidar-se com um paciente com HP é determinar o mecanismo fisiopatológico predominante. Isso permitirá a adequada classificação do paciente segundo o sistema atualmente vigente, que tem por base agrupar pacientes de acordo com o principal mecanismo fisiopatológico, a apresentação clínica e a resposta ao tratamento, ou seja, ao se classificar adequadamente o paciente com HP, tem-se diretamente a proposta terapêutica associada. (1)

No caso específico da HP secundária ao tromboembolismo pulmonar crônico, o riociguat é o único medicamento aprovado pelas agências regulatórias americana, europeia e brasileira para o tratamento da HPTEC tecnicamente inoperável ou HP residual. (1)

Considera-se do grupo I os pacientes que tenham doença arterial pulmonar predominante, na ausência de doença pulmonar ou trombembólica. O grupo II inclui pacientes cuja gênese da HP seja doença cardíaca esquerda e aumento da pressão hidrostática do sistema, a partir do átrio esquerdo. O grupo III inclui pacientes com HP por doença pulmonar crônica, nos quais a gênese da enfermidade advém da perda do leito vascular pulmonar e da vasoconstrição hipóxica. O grupo IV inclui pacientes com HP por embolia pulmonar crônica (HPTEC), e possui um manejo clínico distinto. (2)

No caso específico da HP secundária ao tromboembolismo pulmonar crônico, o riociguat é o único medicamento aprovado pelas agências regulatórias americana, europeia e brasileira para o tratamento da HPTEC tecnicamente inoperável ou HP residual. (1)

Realizamos busca na base de dados Pubmed sobre o uso da medicação em HP secundária a cardiopatia esquerda.

Um estudo experimental, examinou os efeitos da modulação da via NO-sGC-cGMP pelo inibidor de PDE5 sildenafil ou pelo estimulador de sGC riociguat na hemodinâmica pulmonar e na função cardíaca em um modelo murino de HP secundária induzida por constrição transversa da aorta. Camundongos C57Bl/6N foram submetidos à constrição aórtica transversa (TAC) por 6 semanas para induzir insuficiência cardíaca esquerda e HP secundária e foram subsequentemente tratados com sildenafil (100mg/kg/dia) ou riociguat (10mg/kg/dia) ou placebo por 2 semanas. Seis semanas após a cirurgia, o TAC induziu hipertrofia ventricular esquerda significativa e disfunção associada ao desenvolvimento de HP. O tratamento com riociguat e sildenafil não reduziu a hipertrofia ventricular esquerda

nem melhorou sua função. No entanto, tanto o sildenafil quanto o riociguat melhoraram a HP, reduziram o remodelamento vascular pulmonar e melhoraram a função ventricular direita. (2)

No caso da hipertensão de artéria pulmonar associada a cardiopatia congênita no adulto, o tratamento envolve equipe multidisciplinar, idealmente em centro especializado, e inclui ERAs, PDE5is, riociguat, análogos de prostaciclina e receptor de prostaciclina agonistas (nível de evidencia C. Classe IIA); terapia de combinação oral inicial com drogas aprovadas para HAP deve ser considerada para pacientes de risco baixo e intermediário, enquanto a terapia de combinação incluindo análogos de prostaciclina devem ser considerados para pacientes de alto risco. Em pacientes com que atingem as metas de tratamento, a a terapia de combinação sequencial deve ser considerada. (3)

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:vide acima

5.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

No caso da hipertensão de artéria pulmonar associada a cardiopatia congênita no adulto (como é o caso da paciente em tela, de acordo com os dados enviados em relatório médico) o tratamento envolve equipe multidisciplinar, idealmente em centro especializado, e inclui ERAs, PDE5is, riociguat, análogos de prostaciclina e agonistas de receptor de prostaciclina (nível de evidencia C. Classe IIA); terapia de combinação oral inicial com drogas aprovadas para HAP deve ser considerada para pacientes de risco baixo e intermediário, enquanto a terapia de combinação incluindo análogos de prostaciclina devem ser considerados para pacientes de alto risco. Em pacientes que atingem as metas de tratamento, a terapia de combinação sequencial deve ser considerada. Neste caso, há evidências a partir de guidelines internacionais para o uso da medicação pleiteada em tela. Entretanto, faltam exames diagnósticos atualizados (não anexados) e informações pormenorizadas sobre tratamento da doença cardíaca associada.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200204
2. Pradhan K, Sydykov A, Tian X, Mamazhakypov A, Neupane B, Luitel H, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Kretschmer A, Stasch JP, Ghofrani HA, Schermuly RT. Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat and phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil ameliorate pulmonary hypertension due to left heart disease in mice. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 1;216:85-91.
3. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2022;Aug 26
4. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. Apr 2023 <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029024> Journal of the American Heart Association. 2023;12:e029024

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**