

Parágrafo único. Ressalta-se que tal decisão decorre da orientação proferida pela Comissão Permanente de Sindicância / Corregedoria Setorial, constante do Relatório Final nº 32/2021, e pela determinação do titular desta Pasta, inserida no Despacho nº 2130/2021 - GAB, ambos inclusos no processo nº 202000010031344.

Art. 2º DETERMINAR, por parte da Gerência da Secretaria - Geral do Gabinete, a publicação desta portaria, e o envio simultâneo dos autos à Superintendência de Gestão Integrada, para conhecimento; e à Corregedoria Setorial, para distribuição junto à Comissão de Processo Administrativo de Responsabilização, instituída pela Portaria nº 223/2021 - SES, cujos membros foram designados através da Portaria nº 224/2021 - SES, para que iniciem os trabalhos pertinentes, nos termos da Lei estadual nº 13.800/2001.

Art. 3º DELIBERAR que os membros da referida Comissão dispensem dedicação à tarefa que ora lhes é conferida, devendo, para tanto, reportar-se diretamente aos demais órgãos da Administração Pública, em diligências necessárias à instrução processual.

Art. 4º Após a instrução dos autos, garantido o contraditório e a ampla defesa, a Comissão elaborará relatório final, e remeterá os autos à autoridade competente para julgamento, o Superintendente de Gestão Integrada - o qual, caso decida pelo dever de ressarcimento ao erário, deverá remeter os autos para o setor competente pela cobrança dos valores.

Art. 5º Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação.

#### ISMAEL ALEXANDRINO

Protocolo 243064

#### Portaria 1330/2021 - SES

O SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições legais que lhe são conferidas nos termos do Art. 40, § 1º, Inc. I da Constituição do Estado de Goiás.

#### RESOLVE:

Art. 1º Designar a exclusão da médica **Heicylaine Del Carlos Gondim**, inscrita sob o CPF nº 233.710.721-34, da lista de preceptores do Hospital Estadual Alberto Rassi - HGG e incluir a médica pneumologista **Lorine Uchoa Inácio Matos**, inscrita sob o CPF nº 706.460.741-72, alterando a Portaria nº 1577/2020.

Art.  $2^{\circ}$  - Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação.

#### **CUMPRA-SE e PUBLIQUE-SE.**

GABINETE DO SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, aos 09 dias do mês de julho de 2021.

Protocolo 243088

#### Portaria 1128/2021 - SES

O SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE, no uso das atribuições legais que lhe são conferidas nos termos do art. 40, § 1º, inciso I, da Constituição do Estado de Goiás e considerando a Resolução nº 2/2021 da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CEITS), conforme processo SEI 202000010044065.

#### RESOLVE:

Artigo 1º- Homologar as recomendações da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CEITS):

(I. Não padronizar o medicamento Selexipague (UPTRAVI®) para tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) no Sistema Único de Saúde no Estado de Goiás.

(II. Não incorporar o medicamento Selexipague (UPTRAVI®) à Relação Estadual Complementar de Medicamentos (RECOME).

III. Padronizar o "Protocolo Clínico e Diretrizes, Terapêuticas (PCDT) complementares de diagnóstico e tratamento de HAP no Estado de Goiás" para ser utilizado como referencial diagnóstico e terapêutico complementar ao PCDT do Ministério da Saúde, na abordagem de pessoas com HAP atendidas no SUS em Goiás

Artigo 2º- O PCDT complementares de diagnóstico e tratamento de HAP no Estado de Goiás será disponibilizado

publicamente no Repositório Digital da Escola de Saúde de Goiás, na seção "Avaliação de Tecnologias em Saúde", disponível na página eletrônica http://repositorio.saude.go.gov.br/.

Artigo 3º- Esta Portaria entre em vigor na data de sua assinatura.

#### CUMPRA-SE e PUBLIQUE-SE.

GABINETE DO SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, aos 02 dias do mês de julho de 2021.

Protocolo 243090

PORTARIA DE JULGAMENTO DE PAD N° 56, DE 12 DE JULHO DE 2021

Julga Processo Administrativo Disciplinar e dá outras providências.

O SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe são legalmente conferidas, com fulcro no inciso I e no §1º do artigo 195 da Lei estadual nº 20.756/2020, bem como no artigo 1º, inciso I, do Decreto estadual nº 9.377/2019, resolve:

Art. 1º Aplicar a pena de DEMISSÃO à servidora TÂNIA CRISTINA NUNES DE MORAES, CPF nº 695.902.901-59, estatutária, ocupante do cargo de Técnica em Higiene Dental, à época dos fatos lotada no Hospital Materno Infantil - HMI, por ter cometido a transgressão disciplinar tipificada no inciso LXXI do artigo 202 da Lei estadual nº 20.756/2020, e, por consequência, declarar a sua inabilitação para nova investidura em cargo, função, mandato ou emprego público estadual, conforme previsto no artigo 199, inciso IV, da Lei estadual nº 20.756/2020, pelo prazo de 10 (dez) anos.

Parágrafo único. A determinação contida no *caput* deste artigo fundamenta-se no Despacho GAB nº 1995/2021, de lavra do titular desta pasta, bem como nas recomendações da 2ª Comissão Permanente de Processo Administrativo Disciplinar, constantes no Relatório Final nº 12/2021, no qual entendeu que servidora denunciada abandonou intencionalmente suas funções, cometendo a transgressão disciplinar constante na Portaria inaugural. Ressalta-se que tal procedimento foi submetido à análise da Procuradoria-Geral do Estado, por meio do Despacho ASGAB nº 1228/2021, o qual concluiu pela legalidade deste processo nº 201600010025867.

Art. 2º DETERMINAR, por parte da Gerência da Secretaria-Geral do Gabinete, a publicação desta Portaria e o cumprimento das determinações constantes no item 3 do referido Despacho GAB nº 1995/2021, em razão do efeito suspensivo dotado à eventual apresentação de recurso em face desta decisão condenatória, com escopo no artigo 241, §2º, da Lei estadual nº 20.756/2020. Após, volvam-se os autos para arquivamento do feito.

#### ISMAEL ALEXANDRINO

Protocolo 243107

#### EXTRATO DO DESPACHO GAB Nº 2303/2021 - SES

Síntese dos fatos: A 2ª Comissão Permanente de Processo Administrativo Disciplinar informou, no Despacho nº 68/2021, que a servidora denunciada, manifestou vontade de realizar Termo de Ajustamento de Conduta - TAC. Dessa maneira, após a análise dos requisitos para a realização do referido TAC, a 2ª Comissão Permanente de Processo Administrativo Disciplinar acolheu a solicitação da servidora e celebrou o Termo de Ajustamento de Conduta nº 5/2021 - SES, nos moldes da Ata de Reunião Deliberativa. Em razão da celebração do Termo de Ajustamento de Conduta nº 5/2021 - SES, constante nos autos nº 202100010011613, determino o sobrestamento destes autos de nº 202000010006339, nos parâmetros do artigo 201, §7º, inciso III, da Lei estadual nº 20.756/2020, a partir da data de 1º/07/2021.

Autoridade: Secretário de Estado da Saúde. Data da assinatura do Despacho: 12 de julho de 2021.

Protocolo 243111

EXTRATO DO CONTRATO nº 25/2021-SES/GO. Processo nº: 202000010034418. Contratada: MICROLAB LABORATÓRIO DE ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS E AMBIENTAIS EIRELI EPP. Objeto: Contratação de empresa especializada para a prestação





SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

1

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NO ESTADO DE GOIÁS

Este PCDT é de autoria das solicitantes Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva e Lusmaia Damasceno Camargo Costa, ambas médicas pneumologistas, com alterações da proposta original feitas pela Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CEITS) de Goiás, conforme aprovado em reunião da Comissão Executiva da CEITS, realizada no dia 08/06/2021.

Este PCDT estadual é complementar ao PCDT de Hipertensão Arterial Pulmonar do Ministério da Saúde, com orientações adicionais de diagnóstico e tratamento. Considere os dois PCDTs ao atender usuários do Sistema Único de Saúde em Goiás.

#### 1 INTRODUÇÃO

#### 1.1 Definições e classificações

A hipertensão pulmonar (HP) é uma desordem fisiopatológica que envolve múltiplas condições clínicas e engloba um grupo de doenças de evolução clinicamente grave. No 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar foi proposta a utilização do valor de 20mmHg de pressão média da artéria pulmonar, medida durante cateterismo cardíaco direito para definir limite superior da normalidade da pressão de artéria pulmonar. Valores acima de 20mmHg definiriam portanto hipertensão pulmonar. No entanto, essa medida isolada, não caracteriza uma condição clínica por si só, nem define doença, uma vez que diversos mecanismos





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

2

fisiopatogênicos poderiam estar envolvidos nessa elevação de pressão (1). A classificação hemodinâmica de HP está apresentada no quadro 1.

Quadro 1. Classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar

Características Grupos clínicos	
PAPm > 20mmHg	1,3,4 e 5*
POAP <ou= 15mmhg<="" td=""><td></td></ou=>	
RVP> ou= 3 WU	
PAPm >20mmHg	2 e 5*
POAP >15mmHg	
RVP <3WU	
PAPm >20mmH	2 e 5*
POAP > 15mmHg	
RVP> ou= 3WU	
	PAPm > 20mmHg POAP <ou= 15mmhg="" rvp=""> ou= 3 WU PAPm &gt; 20mmHg POAP &gt; 15mmHg RVP &lt; 3WU PAPm &gt; 20mmH POAP &gt; 15mmHg</ou=>

HP: hipertensão pulmonar, PAPm: pressão média da artéria pulmonar, POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar, RVP: resistência vascular pulmonar, WU: unidades wood.

Fonte: Galie et al. (1)

A classificação clínica atual (1,2) propõe categorizar essas múltiplas condições clínicas dentro de 5 grupos de acordo com similaridades da apresentação clínica, achados fisiopatológicos, características hemodinâmicas e estratégias de tratamento (veja o quadro 2). Esse PCDT inclui as condições que se encontram no Grupo 1 da classificação clínica, também chamado de hipertensão arterial pulmonar (HAP).

<sup>\*</sup>Conforme classificação clínica descrita a seguir.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

3

#### Quadro 2. Classificação clínica da hipertensão pulmonar

#### Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

- 1.1 HAP idiopática (HAP-i)
- 1.2 HAP hereditária (HAP-h)
- 1.3 HAP Induzida por drogas e toxinas
- 1.4 HAP associada a (HAP-a):
- 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
- 1.4.2 Infecção por HIV
- 1.4.3 Hipertensão portal
- 1.4.4 Doença cardíaca congênita
- 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 HAP em respondedores BCC
- 1.6 HAP com achado importante de envolvimento venoso/capilar (DVO/hemangiomatose)
- 1.7 HP persistente do RN

#### Grupo 2. HP decorrente de doença cardíaca esquerda

- 2.1 HP devido a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
- 2.2 HP devido a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
- 2.3 Doenças cardíacas valvulares
- 2.4 condições cardiovasculares congênitas ou adquiridas levando a HP pos capilar

#### Grupo 3. HP decorrente de doença pulmonar e/ou hipóxia

- 3.1 Doenças pulmonares obstrutivas
- 3.2 Doenças pulmonares restritivas
- 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto
- 3.4 Hipóxia sem doença pulmonar
- 3.5 Desordens pulmonares do desenvolvimento

#### Grupo 4. Hipertensão pulmonar decorrente de obstruções da artéria pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções das artérias pulmonares

#### Grupo 5. HP com mecanismos indistintos e/ou multifatoriais

- 5.1 Distúrbios hematológicos
- 5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos
- 5.3 Outros
- 5.4 Doenças cardíacas congênitas complexas

Fonte: Galie et al. (1)

#### 1.2 Epidemiologia da HAP

Não existem estudos de incidência e prevalência de HAP no Brasil, bem como não há um





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

4

registro nacional. Considerando dados da literatura internacional, estima-se uma prevalência de HAP de 15 a 60 casos/milhão de habitantes e uma incidência de 5 a 10 casos /milhão de habitantes (1). Considerando que a população no estado de Goiás era estimada em 7.018.354 habitantes em 2019, conforme dados do IBGE, estima-se em Goiás uma incidência de 15 a 60 novos casos/ano e uma prevalência de 105 a 420 casos. Considerando o número de pacientes que atualmente retiram medicações na Central de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa, para tratamento HAP em Goiás, que era de 128 pacientes em 2020, provavelmente a prevalência está mais próxima do limite inferior dos estudos internacionais divulgados.

#### 1.3 Classificação Internacional de Doenças (CID-10)

A hipertensão arterial pulmonar enquadra-se no CID-10: I27.0 (HAP idiopática), I27.2 (HAP secundária a outras doenças) e I27.8 (HAP associada a cardiopatias congênitas/Sd de Eisenmenger).

### 2 DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

#### 2.1 História e exame físico:

Os sintomas são não específicos: dispneia aos esforços, fadiga, fraqueza, dor torácica, síncope e menos frequentemente, tosse. Sinais de insuficiência cardíaca direita ocorrem na fase tardia da doença. Achados do exame físico incluem hiperfonese de segunda bulha, turgência jugular, refluxo hepatojugular, ascite, hepato e/ou esplenomegalia, edema, sopro de regurgitação tricúspide. Além da confirmação da presença de hipertensão pulmonar, a investigação complementar deve buscar identificar a causa da mesma e permitir a adequada classificação clínica (quadro 1) e a identificação das formas (Grupo 1) contempladas neste protocolo (1-3).

#### 2.2 Exames complementares:

• ecocardiograma transtorácico: é a principal ferramenta de triagem não invasiva. A combinação de velocidade de regurgitação tricúspide, tamanho do ventrículo direito, função





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

5

do septo interventricular, flutuações do diâmetro da veia cava inferior com o ciclo respiratório, área do átrio direito e alterações da artéria pulmonar, permitem que se estabeleça uma probabilidade ecocardiográfica de hipertensão pulmonar (figura 1)

Figura 1. Probabilidade ecocardiográfica de HP em pacientes com suspeita clínica

Pico da velocidade de regurgitação tricúspide m.s <sup>-1</sup>	Presença de outros sinais ecocardiográficos de HP	Probabilidade ecocardiográfica de HP
≤ 2,8 ou não mensurável	não	BAIXA
≤ 2,8 ou não mensurável 2,9-3,4	sim não	INTERMEDIÁRIA
2,9-3,4 > 3,4	sim desnecessário	ALTA

#### Outros sinais de HP:

- A) Ventrículos:
  - \* relação entre o diâmetro basal ventrículo direito/esquerdo>1,0
  - \* retificação do septo interventricular
- B) Artéria pulmonar:
  - \* tempo de aceleração na via de saída do ventrículo direito < 105 ms
  - \* velocidade do jato de regurgitação da pulmonar no início da diástole>2,2m.s<sup>-1</sup>
  - \* diâmetro da artéria pulmonar >25mm
- C) Veia cava inferior(VCI) e átrio direito(AD):
  - \* diâmetro VCI >21mm com colapso inspiratório diminuído
  - \* área do átrio direito ao final da sístole > 18cm<sup>2</sup>

Fonte: Frost (2).

OBS: para alterar o nível de probabilidade de HP devem estar presentes sinais de pelo menos duas categorias A/B/C

• cateterismo cardíaco direito: mandatório no estabelecimento do diagnóstico de hipertensão pulmonar, além de ter grande valor no estabelecimento da causa da HP e na estratificação de risco. Para tanto, além das medidas pressóricas (pressão sistólica, diastólica e média da artéria pulmonar, pressão do átrio direito, pressão capilar pulmonar) são indispensáveis e ainda o cálculo da resistência vascular pulmonar, do débito cardíaco, índice cardíaco e medida da saturação venosa mista de oxigênio. O teste de vasorreativodade estará





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

6

indicado nos casos de HAP idiopática e hereditária. São critérios de resposta:

- o Redução de PMAP ≥ 10mmHg para alcançar um valor de PMAM ≤ 40mmHg
- Aumento ou manutenção do débito cardíaco basal

#### Resposta a longo prazo:

- o Classificação funcional da New York Heart Association I/II
- Melhora hemodinâmica sustentada (igual ou melhor que a alcançada no teste agudo)
   após pelo menos 1 ano apenas com bloqueadores dos canais de calcio

Os demais exames a seguir, corroboram a probabilidade de hipertensão pulmonar mas tem verdadeira importância na determinação de sua causa bem como na estratificação de risco, com valor inestimável na decisão do tratamento mais adequado

- Eletrocardiograma;
- espirometria: pode fazer diagnóstico de hipertensão pulmonar do Grupo III, ou seja, associada a pneumopatias como DPOC ou doenças fibrosantes;
- polissonografia ou oximetria noturna;
- cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão exame de escolha para o diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica;
- ultrassonografia abdominal: utilizado para descartar formas de HAP como a hipertensnao PortoPulmonar e esquistossomose;
- tomografia de tórax de alta resolução: importante para o diagnostico de doença venooclusiva e hemangiomatose capilar;
- teste de caminhada de 6 minutos: utilizado para estratificação de risco e avaliação de resposta ao tratamento;
- exames laboratoriais: hemograma, gasometria arterial, ureia e creatinina, eletrólitos, pesquisa de anticorpo antinuclear, fator reumatoide, anti Scl70 anticorpo anti-HIV, HbsAg, anti-Hbs, anti-HBC (IgG), anticorpo anti-HCV; T4, TSH, TGO, TGP e BNP ou NT pro BNP.

#### 2.3 Estratificação de risco





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

7

O Guideline de Hipertensão Pulmonar (1) publicado em 2015 pela Sociedade Europeia de Cardiologia e Sociedade Respiratória Europeia definiu que a estratégia de tratamento deveria estar intimamente ligada a severidade da doença de base em pacientes recém-diagnosticados e que decisões de escalonamento de terapia deveriam se basear nas condições do paciente após um período específico de tratamento. Tanto a avaliação inicial e de resposta ao tratamento deveriam se basear em uma estratégia multiparamétrica para classificar o paciente em risco baixo, moderado ou alto de mortalidade em 1 ano. Essa classificação inclui critérios clínicos, funcionais, de função do ventrículo direito e parâmetros hemodinâmicos.

Figura 2. Classificação/ estratificação de risco

Determinantes do	Mortalidade estimada em 1 ano		
prognóstico	Baixo Risco < 5%	Risco < 5% Risco Intermediário 5-10%	
Sinais clínicos de insuficiência ventricular direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente*	Repetidamente**
CF OMS	1, 11	≡	IV
DC6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Teste de Exercício cardiopulmoar	Pico VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg (>65% pred.) Alça VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Pico VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35-65% pred.) Alça VE/VCO <sub>2</sub> 36–44.9	Pico $VO_2$ < 11ml/min/kg (<35% pred.) $VE/VCO_2 \ge 45$
Níveis plasmáticos de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Exames de imagem (ECO, Ressonância Magnética do Tórax)	Área do AD < 18 cm² Ausência de derrame pericárdico	Área do AD 18–26 cm² Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Área do AD > 26 cm² Derrame pericárdico presente
Parâmetros Hemodinâmicos	Pressão do AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m² SvO <sub>2</sub> > 65%	Pressão do AD 8–14 mmHg IC 2.0–2.4 l/min/m² SvO <sub>2</sub> 60–65%	Pressão do AD > 14 mmHg IC < 2.0 l/min/m² SvO <sub>2</sub> < 60%

Fonte: Galie et al. (1, 3)





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

8

#### 2.4 Monitorização do tratamento

Existem diferentes maneiras de utilizar a estratificação de risco para seguimento do paciente (4-6). A partir do registro COMPERA (6), de vários centros de referência de diversos países da Europa, validou-se uma proposta de estratificação de risco (4) que utiliza 6 dos parâmetros anteriormente citados: classe funcional, TC6min, BNP ou NT-proBNP, pressão do átrio direito, índice cardíaco e saturação venosa mista de O2. De acordo com essa proposta, para cada parâmetro que se encaixa no risco baixo, intermediário ou alto, o escore pontua 1,2 ou 3 pontos respectivamente. Divide-se o total pelo número de parâmetros avaliados e o paciente é classificado na categoria que mais se aproxima do resultado (i.e media aproximada de 1 ponto risco baixo, 2 pontos risco moderado e 3 pontos risco alto) (4).

Essa proposta, exige reavaliação hemodinâmica para todos os pacientes, o é difícil de ser praticado na realidade local de Goias. Um estudo (5) propõe a utilização de 3 parâmetros não invasivos para identificar pacientes de muito baixo risco em que se poderia prescindir da avaliação invasiva no seguimento dos pacientes(o cateterismo inicial continua imprescindível). Dessa forma, pacientes em CF I ou II + TC6min>440m + BNP,50ng.L<sup>-1</sup> ou NT-proBNP,300ng.L<sup>-1</sup> (ou seja, obrigatoriamente os três parâmetros nessa faixa) tiveram sobrevida de 100%, 99% e 97% em 2,3 e 5 anos respectivamente, sugerindo que hemodinâmica de rotina no acompanhamento não seria necessário em todos os pacientes , mas sim naqueles que não atingissem esses 3 parâmetros não invasivos de baixo risco (5).

#### 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes de qualquer idade com diagnóstico confirmado por cateterismo cardíaco de hipertensão arterial pulmonar, classificados como Grupo 1, da classificação clínica. Deverão ser apresentados os seguintes exames:
- cateterismo cardíaco direito com PAPm>20mmHg e RVP>3UW. Necessário ainda medida de pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão distólica final de VE e medidas de avaliação prognóstica como pressão átrio direito, índice cardíaco e SVO<sub>2</sub>.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

9

• outros exames complementares que comprovem a classificação em Grupo I: ecocardiograma, provas reumatológicas(FAN e FR), T4, TSH, sorologias virais (HIV e hepatites), USG abdome superior, espirometria, TCAR, gasometria arterial, cintilografia V/Q e polissonografia(só nos casos de alta probabilidade de SAHOS de acordo com o STOP BANG).

#### 4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HAP Grupo 1
- Pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar;
- Pacientes com HTPRN;
- Pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar em decorrência de outras condições:
  - o Gupo 2: HAP por Doença Cardíaca Esquerda;
  - o Grupo 3: HAP por Doença Pulmonar e/ou Hipoxemia;
  - o Grupo 4: HAP por Doença Tromboembólica crônica;
  - o Grupo 5: HAP por Mecanismo Multifatorial Desconhecido.
- Hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos;
- Para uso de Iloprosta e Selexipag: pressão arterial sistólica menor que 85mmHg;

#### 5 CENTRO DE REFERÊNCIA

Goiás possui centro de referência no tratamento de Hipertensão Pulmonar no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

#### **6 TRATAMENTO**

#### 6.1 Medidas gerais e tratamento de suporte

• Exercícios físicos: Exercícios físicos supervisionados e limitados por sintomas devem





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

10

ser considerados em pacientes sob terapia medicamentosa (classe de recomendação IIa, nível de evidência B).

- Gravidez: Pacientes com PAH devem evitar gravidez (classe de recomendação I, nível de evidência C).
- Imunização: É recomendada vacinação contra influenza e antipneumocócica (classe de recomendação I, nível de evidência C).

#### 6.2 Tratamento medicamentoso adjuvante

- Anticoagulantes: Podem ser considerados em pacientes com HAP idiopática, HAP hereditária e associada ao uso de anorexígenos (classe de recomendação IIb, nível de evidência C).
- Diuréticos: Recomendados para os pacientes com HAP com sinais de IC direita e retenção de fluidos (classe de recomendação I, nível de evidência C).
- Oxigênio domiciliar: Recomendado para pacientes com PaO2 de repouso <60mmHg(classe de recomendação I, nível de evidência C).
- Outras drogas habitualmente usadas em insuficiência cardíaca: O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas de receptores da angiotensina2 e beta bloqueadores NÃO está recomendado para pacientes com HAP, a menos que sejam necessários para tratar comorbidades (HAS, doenca coronariana, IC esquerda). (classe de recomendação III, nível de evidência C).

#### 6.3 Tratamento farmacológico específico

Os seguintes medicamentos estão disponíveis na RENAME (relação nacional de medicamentos), no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento específico de HAP:

- Sildenafila
- Bosentana





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

11

- Ambrisentana
- Iloprosta

Pacientes identificados com teste de vasorreatividade positivo durante o cateterismo cardíaco direito podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio:

- Nifedipina 120 a 240mg/dia. Iniciar com 20 a 30mg 2x/dia e aumentar até a maior dose tolerada.
- Diltiazen 240 a 720mg. Iniciar com 60mg 3X dia e aumentar até maior dose tolerada.
- Anlodipino em torno de 20mg/dia. Iniciar com 2,5mg 1x/dia e aumentar até maior dose tolerada.

OBS: para pacientes mais bradicárdicos, escolher nifedipina ou anlodipino, e para os mais taquicardicos, diltiazem. As doses são limitadas principalmente por hipotensão e edema periférico.

Para os pacientes que não apresentam teste de vasorreatividade positivo, são três as vias físiopatológicas alvo dos medicamentos atualmente disponíveis: a via da prostaciclina (envolve o medicamento disponível no SUS, iloprosta), a via do óxido nítrico (envolve os medicamentos sildenafila e tadalafila) e a via da endotelina-1 (representada pelos medicamentos ambrisentana, bosentana e macitentana). Uma metanálise (8) de ensaios clínicos randomizados evidenciou que o uso destas medicações comparado ao placebo, reduziu em 43% a mortalidade associada à HAP, algo particularmente relevante considerando-se que, anteriormente, a sobrevida média dos pacientes era de cerca de dois anos e meio . No entanto, a HAP permanece como uma doença incurável, que ameaça a vida e o principal objetivo do tratamento nos dias de hoje é o controle da doença , que inclui estabilização com uma boa performance clínica sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca direita e sem progressão de doença. Esses objetivos dificilmente são atingidos, a longo prazo, utilizando-se apenas monoterapia. Assim a terapia combinada (dupla ou tripla), utilizando drogas de diferentes vias terapêuticas surgiu como melhor estratégia de manejo nos





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

12

últimos anos. Uma metanálise (9) de 17 estudos (n= 4095 pacientes) demonstrou que tratamento combinado se associou com importante redução do risco de piora clínica quando comparado à monoterapia (terapia combinada 17%, monoterapia 28%, RR= 0,65 [0,58; 0,72] IC95%), porém muitos pacientes ainda apresentavam piora clínica mesmo em terapia combinada (9).

Desta forma, para HAP, recomenda-se o uso de terapia combinada, por ser superior à monoterapia, no controle da progressão da doença, sendo indicada nas fases precoces da doença.

#### 6.4 Linhas de tratamento

Os tratamentos farmacológicos e não medicamentos dos itens 6.1 a 6.3 já constam no PCDT nacional. Este protocolo compplementar estadual visa possibilitar o uso das referidas drogas em uma estratégia de terapia, conforme algoritmo apresentado na figura 3, na página 13.

#### 7 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do paciente deverá ser feita periodicamente (a cada 3-6meses), conforme classificação de risco descrita no item 2.3.

#### 7.1 Acompanhamento pós tratamento

O tratamento poderá ser descontinuado ou substituído em casos de não resposta (piora clínica persistente, necessidade de encaminhamento para transplante) ou em caso de reações adversas graves, a critério do médico assistente

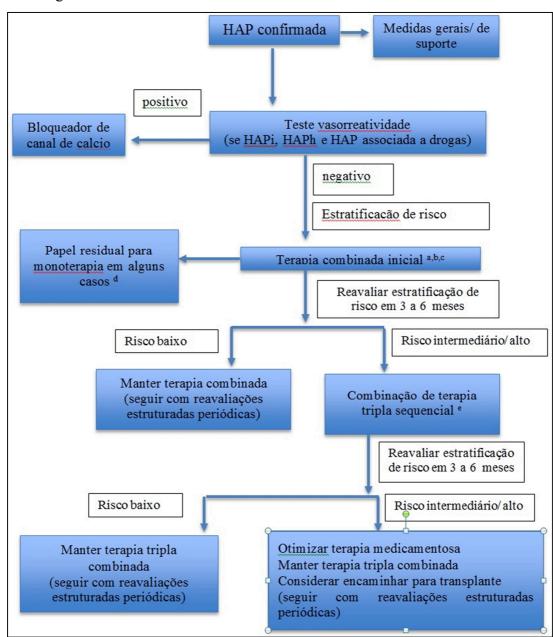




#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

13

Figura 3. Algoritmo de tratamento da HAP



Fonte: os próprios autores deste PCDT

#### Notas:

a. Terapia combinada dupla inicial para os de risco baixo/moderado e tripla para





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

14

- pacientes de alto risco.
- b. Considerar encaminhamento para centro de transplante pulmonar nos pacientes que chegam em alto risco.
- c. Recomendaçoes de terapias duplas inicial e níveis de evidência
  - Diversas meta-análises (8-18) compararam terapia combinada versus monoterapia com as mais diferentes combinações. Repetidamente, essas meta-análises vêm mostrando benefício da terapia combinada sobre a monoterapia em desfechos como tempo de piora clínica, teste de caminhada, biomarcadores e variáveis hemodinâmicas. O maior nível de evidência é da associação ambrisentana + tadalafila (classe de recomendação I e nível de evidência B para classes funcionais II e III). As outras associações de antagonistas dos receptores da endotelina e inibidores da fosfodiesterase 5 aparecem com classe de recomendação IIa e nível de evidência C para classes funcionais II e III)
  - Inicie uma das duas associações de ERA+ PDE5i possíveis : sildenafila + ambrisentana ou sildenafila +bosentana
- d. Recomendações de monoterapia
  - pacientes já tratados por longo período (5 a 10 anos) com monoterapia e perfil de baixo risco
  - Pacientes com HAPi com mais de 75anos e fatores de risco para ICFEp (HAS, DM, doença coronariana, fibrilação atrial, obesidade)
  - pacientes com diagnóstico ou alta suspeita de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar)
  - pacientes com HAP associada ao HIV, a hipertensão portal ou a cardiopatia congênita não corrigida
  - pacientes com doença muito leve (CF I, RVP 3-4WU, PAPm<30mmHg, VD normal no ecocardiograma)
  - contra indicação para terapia combinada
- e. Recomendações de terapias triplas sequencial e níveis de evidência
  - Atualmente existem duas drogas aprovadas pela ANVISA e disponíveis comercialmente no Brasil que atuam na via da prostaciclina: selexipague e iloprosta.
  - Apenas iloprosta está disponível no SUS.
  - Selexipague não foi recomendado, pela CEITS-GO, para uso no SUS em Goiá. Justificativa: selexipague é um medicamento pouco custo-efetivo e o estudo GRIPHON (19), na análise de subgrupo, não demonstrou eficácia clínica (diferença estatisticamente significativa nos desfechos primários) da terapia tripla de selexipague comparada à dupla terapia (sem selexipague) no tratamento de pacientes classificados na CF-III, e não foram incluídos pacientes da CF-IV no estudo supracitado. Portanto náo há evidências disponíveis de eficácia de tripla terapia com selexipague para grupos de risco intermediário ou alto para mortalidade em 1 ano.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

15

#### 8 POPULAÇÕES ESPECIAIS: CRIANÇAS

Devido à variabilidade na hemodinâmica pulmonar durante a transição pos-natal, a HP pediátrica é definida como mPAP □20 mmHg após os 3 meses de idade.

Com uma prevalência de 20 a 40 casos por milhão e uma incidência de 4 a 10 casos por milhão de crianças ao ano, a HP na infância é associada a diversas doenças com inicio em qualquer idade. A distribuição da etiologia é diferente da HP em adultos, com frequentes comorbidades, como a prematuridade, anomalias cromossômicas, displasia broncopulmonar e doenças do desenvolvimento pulmonar, o que usualmente requer uma abordagem diferenciada nessa faixa etária.

Hipertensão pulmonar e a doença vascular pulmonar (DVP) são caracterizadas por remodelamento vascular pulmonar levando à elevação da pressão e, ao longo do tempo, disfunção do ventrículo direito, baixo enchimento ou compressão do ventrículo esquerdo e falência cardíaca terminal. A mortalidade associada à HP na criança tem diminuído nas últimas duas décadas, principalmente pelo maior interesse em estudar essa doença e suas múltiplas etiologias, diagnóstico mais acurado, melhor estratificação de risco e início mais precoce de farmacoterapia combinada.

A avaliação de risco em pacientes pediátricos difere dos adultos em alguns aspectos, conforme observado na tabela 4, assim como a avaliação de classe funcional.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

16

Quadro 3. Determinantes do risco de hipertensão arterial pulmonar/ DVP em crianças

Baixo Risco	Determinantes de Risco	Alto Risco
Não	Evidência clínica de falência de VD	Sim
Não	Progressão dos sintomas	Sim
> 350	Síncope	< 350
Normal	Crescimento	Tendência a queda
I,II	Classe Funcional WHO	III, IV
Minimamente Elevado	BNP / NT-pro BNP	Significativamente elevado nível crescente
Mínima dilatação do AD/VD Sem disfunção do VD VD/VE<1 TAPSE normal (z>-2) Rel S/D<1 Tempo aceleração na via de saída do VD >100ms	Ecocardiografia	Dilatação severa do AD / VD Disfunção sistólica do VD Razão RV / LV >1.5 TAPSE reduzido (z<-3) Rel S/D>1.4 Tempo aceleração na via de saída do VD <70ms Derrame pericárdico
IC >3.0 L/min/m <sup>2</sup> mRAP<10mmHg mPAP/mSAP<0.5 Teste de vasorreatividade positivo	Hemodinâmica	IC <2,5 L/min/m <sup>2</sup> mRAP > 15mmHg mPAP/mSAP>0.75 PVRI>15WUm <sup>2</sup>

VD: ventrículo direito; 6MWT: teste de caminhada de 6 minutos; OMS: Organização Mundial da Saúde; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: pro BNP do terminal N; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica plana anual tricúspide; IC: índice cardíaco; mRAP: pressão média do átrio direito; PVR:resistência vascular pulmonar; WU: Unidade Wood. Adaptado de Hansmann et al., 2016





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

17

Quadro 4. Classificação funcional pediátrica para crianças de 5 a 16 anos

Classes	Crianças com hipertensão pulmonar
I	Assintomático, crescendo ao longo dos próprios percentis, frequentando a escola regularmente, sem limitação da atividade física, praticando esportes com seus colegas.
II	Leve limitação da atividade física, dispneia excessiva e cansaço ao brincar com os colegas. Confortável no repouso. Continua a crescer ao longo dos próprios percentis. Frequência escolar 75% normal. Sem dor no peito.
IIIa	Limitação maior de atividade física. Nenhuma tentativa de esportes. Confortável em repouso. Atividades aquém do normal causam dispneia excessiva, fadiga, síncope ou dor no peito. Escolaridade comprometida, frequência normal <50%.
IIIb	Incapaz de ir à escola, mas movimenta em casa e interage com amigos. Cadeira de rodas necessária fora de casa. Crescimento comprometido. Pouco apetite.  Alimentação suplementar. Atividades menos intensas que as habituais (vestir-se) causa dispneia excessiva, fadiga, síncope e / ou pré-síncope ou dor torácica. Além de características da Classe IIIa
IV	Incapaz de realizar atividade física sem dispneia indevida, fadiga, síncope ou dor torácica, impossibilitado de frequentar a escola, dependente de cadeira de rodas, não interagindo com os amigos. Síncope e /ou insuficiência cardíaca direita. Além de características da Classe III

#### Tratamento da HAP em crianças

O prognóstico de Crianças com HAP tem melhorado nas últimas décadas, devido aos novos agentes terapêuticos. Entretanto, o uso de terapia específica para HAP nessa faixa etária é quase exclusivamente baseado na experiência e dados de estudos em adultos, mas do que evidências em ensaios clínicos pediátricos. Devido à etiologia complexa e relativamente poucos dados, a seleção da terapia apropriada permanece difícil. O objetivo do tratamento deve ser a melhora da sobrevida e permitir as atividades normais, com menos limitações possível.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

18

- O Consenso da Rede Europeia de Doença Vascular Pulmonar, 2019, faz algumas recomendações para o tratamento da Hipertensão Pulmonar em crianças, como:
- -Terapia sintomática com diuréticos, oxigênio, anti-coagulantes e digoxina devem ser consideradas de forma individual, com cuidado para não reduzir o volume intravascular. Durante o cateterismo, o teste de vasorreatividade é recomendado para ajudar a determinar a terapia, sendo recomendado iniciar o uso dos bloqueadores de canais de cálcio, por via oral nos casos responsivos. Entretanto, maioria das crianças com HAP grave não é responsiva ao TVR (iNO/ou oxigênio) e devem receber outra terapia alvo para HAP.
- -Em crianças com HP leve ou moderada, e baixo risco, o início de terapia alvo é recomendado, independente do teste de vasorreatividade aguda, devendo iniciar com PDE-5 ou AE, ou uma combinação das duas medicações.(I/C)
- -Oxigenoterapia é razoável em pacientes hipoxêmicos que apresentam Sat<92% ou PaO2<60mmHg(IIa/C)
- -Sildenafil oral é razoável para o tratamento da Hipertensão persistente do RN e HP da Broncodispasia, especialmente se o óxido nítrico não é disponível. (IIa/B). Uma revisão da Cochrane concluiu que a Sildenafila utilizada para o tratamento da hipertensão pulmonar tem o potencial de reduzir a mortalidade e melhora da oxigenação em neonatos, especialmente em locais de recursos limitados onde o óxido nítrico não está disponível.
- -Terapia combinada precoce com duas drogas alvo para HAP em crianças recémdiagnosticadas, com classe funcional II-III é uma abordagem aceitável (IIa/C)
- -Iloprost inalado pode ser tão efetivo quanto Oxido Nítrico inalado em crianças com PH. (IIb/B)
- É fundamental que sejam realizadas avaliações periódicas, em curtos intervalos, para garantir avaliação mais precisa da resposta ao tratamento ou progressão dos sintomas. A terapia combinada deve ser garantida, em fases iniciais ou em fases subsequentes, de acordo com a gravidade. Crianças que deterioram durante o uso dos antagonistas da endotelina ou inibidores da PDE5 podem se beneficiar da terapia combinada precoce. Se a criança



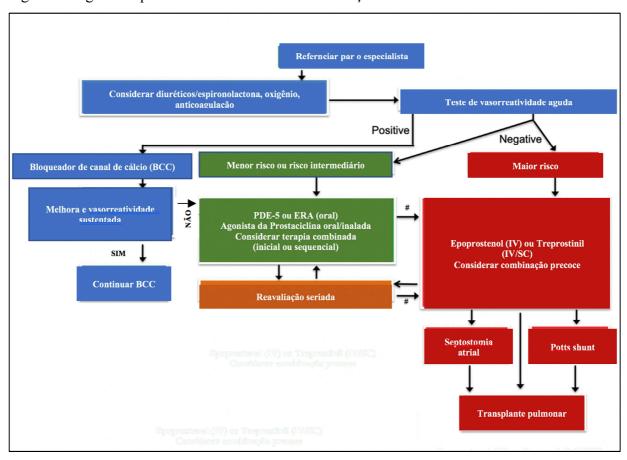


#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

19

permanece na categoria de baixo risco, a adição de análogos da prostaciclina inalatória à terapia basal pode ser benéfica. Em crianças consideradas de alto risco, o início do epoprostenol ou treprostinil deve ser fortemente considerado, porém esses fármacos não estão disponíveis no Brasil. Em crianças que apresentam sinais de deteriorização com características de alto risco, é fundamental que se considere, além da terapia combinada, o encaminhamento precoce para avaliação por equipe de transplante pulmonar e/ou tratamento cirúrgico paliativo.

Figura 4. Algoritmo para o tratamento da HP em crianças.







#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

20

#### Quadro 5- Doses pediátricas dos medicamentos

Medicamento	SILDENAFILA	BOSENTANA	ILOPROSTA
Administração			
	<ul><li>Menores de ano:</li></ul>	•Idade entre 3 e 15	Inicial:
	-0.5 a 1mg/kg, 3x/dia	anos:	2,5mcg-5mcg por
		-Peso 10-20 kg:	nebulização de 6-9
	•Idade entre 1 e 17	Inicial: 31,25 mg	vezes/dia.
	anos:	1x/dia.	
	- Peso < 20 kg:	Dose máxima:	Dose máxima: 45
	10 mg 3x/dia.	31,25mg 2x/dia.	mcg/dia.
	- Peso > 20 kg:		
	20 mg 3x/dia.	-Peso 21-40 kg:	
		Inicial: 31,25 mg	
		2x/dia.	
		Dose máxima:	
		62,5mg 2x/dia.	

#### 9 REFERÊNCIAS

- 1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). The European respiratory journal. 2015;46(4):903-75.
- 2. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53:1801904.
- 3. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53 1801889.
- 4. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017; 50: 1700740.
- 5 Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1700889.
- 6. Michael D. McGoon, Raymond L. Benza, Pilar Escribano-Subias, Xin Jiang, Dave P. Miller, Andrew J. Peacock, Joanna Pepke-Zaba, Tomas Pulido, Stuart Rich, Stephan Rosenkranz, Samy Suissa and Marc Humbert. Pulmonary Arterial Hypertension Epidemiology and Registries. JA A Constant Stephan Rosenkranz, Samy Suissa and Marc Humbert.
- 7. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015; 373: 834–844.





#### SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITS

21

- 8. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. European heart journal. 2009;30(4):394-403
- 9. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4(4):291-305.
- 10. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2016;32(12):1520-1530.
- 11. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, Mishra A. Effect of combination therapy of entothelin receptor antagonista and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics inpatients with pulmonary arterial hypertension: a meta analysis. Clin Drug Investig. 2019 Nov;39(11):1031-1044.
- 12. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2018 Nov-Dec;36(6):1095-1102. Epub 2018 Jun 14.
- 13. Lajoie AC, Guay CA, Lega JC, Lauzière G, Simard S, Lambert C, Lacasse Y, Bonnet S, Provencher S. Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. Chest. 2018 May;153(5):1142-1152.
- 14. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Cardiology. 2011;120(3):157-65. doi: 10.1159/000334431. Epub 2011 Dec 29..
- 15. Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R.JCombination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Cardiovasc Pharmacol. 2012 Oct;60(4):342-6.
- 16. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, Jiang YF, Zhu ZN. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.Chest. 2016 Aug;150(2):353-66.
- 17. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Heidenfelder B, Dolor RJ, McCrory DC. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2014 May;145(5):1055-1063.
- 18. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2011 Oct 15;108(8):1177-82.
- 19. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, 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 [Internet]. 2018;18(1):37–47. Available from: <a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40256-017-0262-z">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40256-017-0262-z</a>.