



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

1

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) DE HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA NO ESTADO DE GOIÁS

***Autoria: Dra. Daniela Graner Schuwartz Tannus Silva, médica
pneumologista, e CEITS-GO***

Este protocolo estadual e o PCDT do Ministério da Saúde, se existir, devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) está classificada dentro do GRUPO IV da Classificação de Hipertensão Pulmonar (1). Trata-se de uma forma de hipertensão pulmonar causada pela obstrução da vasculatura pulmonar por material tromboembólico fibrótico organizado que leva ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), aumento progressivo da pressão na artéria pulmonar e insuficiência cardíaca direita (2). É uma das causas mais frequentes de hipertensão pulmonar, podendo acometer cerca de 3% de todos os pacientes com tromboembolia pulmonar aguda (3).

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica enquadra-se no CID-10: I27.2.

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HPTEC é confirmado quando se demonstra a persistência de trombos



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

2

organizados nas artérias pulmonares, seja através de cintilografia pulmonar, angiotomografia, RNM ou arteriografia, após pelo menos três meses de anticoagulação efetiva, associada a hipertensão pulmonar confirmada de forma invasiva.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica confirmado , considerados tecnicamente inoperáveis ou com hipertensão pulmonar residual após tromboendartectomia .

Os pacientes deverão também estar sintomáticos do ponto de vista respiratório (pelo menos em CF II) , com teste de caminhada abaixo do valor previsto e ter cateterismo cardíaco que confirme a hipertensão pulmonar, com PAPm>20mmHg e RVP de pelo menos 3 Wood.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes operáveis ou não avaliados quanto à possibilidade cirúrgica (tromboendarterectomia)

6 CASOS ESPECIAIS

6.1 Pacientes geriátricos

Pacientes idosos (≥ 65 anos) apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes jovens, sendo os valores médios de ASC aproximadamente 40% mais elevados em idosos, principalmente devido à reduzida depuração total (aparente) e renal (veja item “Posologia e modo de usar”).

6.2 Pacientes com disfunção hepática

Não há alteração clinicamente relevante na exposição em indivíduos cirróticos com disfunção hepática leve (classificada como Child Pugh A).



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

3

Em indivíduos cirróticos com disfunção hepática moderada (classificada como Child Pugh B), a ASC média para riociguatate foi aumentada em 50-70% quando comparada ao controle sadio (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com disfunção hepática grave (classificada como Child Pugh C), portanto o uso de Adempas® (riociguatate) não é recomendado nesses pacientes (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

6.3 Pacientes com disfunção renal

No geral, os valores médios de exposição normalizada de peso e dose para riociguatate foram mais elevados em indivíduos com distúrbio renal comparados com indivíduos com função renal normal. Valores correspondentes para o metabólito principal foram mais elevados em indivíduos com disfunção renal quando comparados a indivíduos sadios. Em indivíduos com disfunção renal leve (depuração de creatinina 80-50 mL/min), moderada (depuração de creatinina < 50-30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina <30 mL/min), as concentrações plasmáticas do riociguatate (ASC) foram aumentadas em 43%, 104% ou 44%, respectivamente (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com depuração de creatinina <15 mL/min ou em diálise.

Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina <15 mL/min ou em diálise (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Devido à alta ligação do riociguatate às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.

6.4 Outros grupos clínicos (sexo/gênero, diferenças inter-étnicas, peso)

Dados de farmacocinética não mostram diferenças relevantes devido ao sexo/gênero, etnia ou peso na exposição ao riociguatate.



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

4

7. COMITÊ DE ESPECIALISTAS

Os pacientes deverão ser avaliados por uma equipe multidisciplinar (clínico+cirurgião com experiência em tromboendarterectomia) quanto a não operabilidade do caso e apresentar relatório com parecer dessa equipe.

8. CENTRO DE REFERÊNCIA

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

9 TRATAMENTO

9.1 Tratamento não farmacológico

A tromboendarterectomia pulmonar: procedimento cirúrgico para retirada do endotélio juntamente com o trombo fibrótico organizado, é o procedimento de escolha para o tratamento da HPTEC e é potencialmente curativo. No entanto, até 40% dos pacientes são considerados tecnicamente inoperáveis e ainda 17-31% desenvolvem hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a tromboendarterectomia (2,4,5).

Esses pacientes, com hipertensão pulmonar residual após a cirurgia ou ainda aqueles considerados inoperáveis, poderiam se beneficiar do tratamento clínico. A operabilidade do paciente sempre deve ser avaliada em centros com expertise no assunto e são fatores que influenciam nesta decisão: idade avançada, presença de comorbidades, proporção entre a resistência vascular pulmonar e número de trombos cirurgicamente acessíveis e condição clínica geral do paciente (6).

Angioplastia pulmonar por balão(BPA): a dilatação da artéria pulmonar por balão pode melhorar os parâmetros de função do ventrículo direito com um número médio de 4-8 sessões por paciente. Assim, a BPA pode ser considerada em pacientes que são tecnicamente



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

5

inoperáveis ou apresentam uma relação risco/benefício desfavorável para a tromboendarterectomia. Embora a BPA ainda não seja usada extensivamente, está ganhando atenção em todo o mundo. No entanto, a BPA deve ser realizada apenas em centros experientes em HPTEC.

9.2 Tratamento Farmacológico

Todos os pacientes com diagnóstico de HPTEC e sem contra indicação para tanto, deverão ser tratados com anticoagulante indefinidamente. Além disso o tratamento clínico inclui o uso de diuréticos e oxigenioterapia domiciliar nos casos de insuficiência cardíaca e hipoxemia (7).

O racional para utilização de drogas que tem como alvo as vias patogênicas da hipertensão arterial pulmonar(HAP), grupo em que o papel dessas drogas já está bem estabelecido, baseia-se nas similaridades fisiopatológicas entre os dois grupos(HAP e HPTEC).

Quatro estudos randomizados incluindo pacientes com HPTEC foram publicados até o momento, com a utilização de drogas que incluem as três vias terapêuticas clássicas na hipertensão pulmonar: a via da prostaciclina (iloprost) a via da endotelina (bosentana) e a via do óxido nítrico (sildenafil), além de uma nova classe terapêutica, um estimulador da guanilato ciclase solúvel(riociguat) que também atua na via do óxido nítrico.

O primeiro estudo, publicado por Olschewski et al em 2002, utilizou como droga o iloprost, porem não utilizou uma população específica, sendo que dos 203 pacientes do estudo apenas 57 eram portadores de HPTEC, e o restante de outras formas de HP do grupo I. Dos pacientes do grupo da HPTEC 33 receberam iloprost inalado e 24 placebo. Os dados específicos para grupo de HPTEC não foram fornecidos. Análise pos hoc dos pacientes portadores de HPTEC deste estudo demonstrou que os pacientes que receberam iloprost tiveram melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e nos escores de dispnéia, porem não tiveram aumento na distância caminhada do Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M), quando comparado ao placebo (8).

Em 2008 Suntharalingam et al publicaram um pequeno estudo randomizado, controlado por



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

6

placebo com sildenafil que incluiu 19 pacientes com HPTEC não cirúrgica ou HP persistente após tromboendarterectomia. O objetivo primário (mudança no TC6M em 12 semanas) não foi atingido (17,5 m versus placebo) possivelmente porque o número de pacientes incluídos foi pequeno. Foi observado melhora estatisticamente significativa na classe funcional e na Resistência Vascular Pulmonar (RVP) (-197 dyn s cm⁻⁵; p<0,05) no grupo do sildenafil. No final do estudo, os pacientes poderiam migrar para um estudo aberto utilizando a sildenafil. Após 1 ano de sildenafil como tratamento, 17 pacientes avaliados, tinham melhorado a capacidade de exercício, hemodinâmica e os níveis de NT-proBNP em relação aos valores basais. Juntos, esses dois estudos sugerem que a sildenafil pode ser benéfica na HPTEC, mas estudos maiores, multicêntricos e controlados por placebo são necessários para confirmar estes resultados. Até hoje estes estudos não foram realizados (9).

O primeiro grande ensaio clínico randomizado, placebo controlado, em pacientes com HPTEC não cirúrgicos, ou com HP após TEAP (>6 meses após TEAP) foi o estudo BENEFiT (10) (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension) e utilizou a bosentana, um inibidor do receptor da endotelina, e incluiu 157 pacientes, sendo 77 no grupo da bosentana e 80 no grupo placebo. Embora tenha havido uma redução significativa de 24% da RVP depois de 16 semanas de tratamento (-146 dyn.s.cm⁻⁵; p<0,0001), um dos objetivos co-primários, não houve mudança na distância caminhada no TC6M (+2,2 m; p=0,5449). Mudanças significativas também foram relatadas em objetivos secundários: índice cardíaco (+0,3 L min⁻¹ m⁻²; p=0,0007) e NT-proBNP (-622 pg mL⁻¹; p=0,0034). Este estudo demonstrou um efeito positivo do tratamento com bosentana na hemodinâmica desta população de pacientes, mas não houve melhora na capacidade de exercício (10).

Mais recentemente, a eficácia e segurança do riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel(GCs) foi avaliado em um estudo (11) de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado que incluiu 261 pacientes com HPTEC inoperável. Na semana 16 houve um aumento de 39m na distância caminhada durante o teste de caminhada e 6



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

7

minutos(TC6m) no grupo do riociguat comparado com uma diminuição de 6m no grupo placebo ($p < 0,001$). Além disso, um maior número de pacientes apresentou melhora/estabilização de sua classe funcional no braço do riociguat (33%/62% respectivamente) comparado com o grupo placebo (15%/78% respectivamente, $p = 0,003$). Além disso, a RVP, que foi o primeiro de uma série hierárquica de objetivos secundários apresentou uma queda de 226 dyn.sec.cm⁻⁵ no grupo de riociguat e um aumento de 23 dyn.sec.cm⁻⁵ no grupo placebo ($p < 0,001$). Objetivos secundários que incluíram melhora do nível NT-proBNP ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença estatística na incidência de eventos de piora clínica nos dois grupos (riociguat 2%, placebo 6%). Em relação à segurança, os efeitos colaterais mais frequentes foram, cefaléia, tonteira, dispepsia, edema periférico e nasofaringite. Eventos adversos sérios: insuficiência cardíaca direita, síncope e hemoptise. Ocorreram dois óbitos no grupo do riociguat e três óbitos no grupo placebo (11). Baseado nesses resultados, o riociguat a primeira droga aprovada por agências internacionais para o tratamento de adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia e recentemente foi aprovado pela ANVISA.

Estudos de extensão de longo prazo com riociguat, têm sido realizados com o intuito de avaliar eficácia à longo prazo, eventos adversos e interação medicamentosa. O estudo CHEST -2 é um estudo multicêntrico, aberto, conduzido em 71 centros de 25 países, que participaram do estudo CHEST – 1. O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade do tratamento com riociguat a longo prazo. Parâmetros de segurança incluíram eventos adversos (EA) e variáveis laboratoriais. Dos 243 pacientes que completaram o CHEST-1, 237 (98%) entraram no CHEST-2, 73% dos pacientes tinham doença tromboembólica crônica inoperável e 27% tinham HP persistente/recorrente após EAP. Dentre os EAs de especial interesse no CHEST-2 foram destacados a hipotensão em 6% dos pacientes e síncope em 7%. Eventos adversos sérios(EAS) foram relatados em 42% dos pacientes e EASs relacionados com a droga em 5%. Os EASs mais comuns relacionados com a droga foram síncope (2%) e hipotensão (1%), que foram resolvidas em todos os casos. Ocorreu uma taxa de



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

8

hemoptise/sangramento alveolar em 1,1 casos/100pacientes. As melhorias no TC6M e na CF da OMS observadas no CHEST-1 foram mantidos por até 1 ano de tratamento, com uma taxa de sobrevivência de 97%. Em conclusão, o tratamento a longo prazo com riociguate mostrou um perfil de benefício-risco favorável em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou HP persistente/recorrente após cirurgia, sendo necessária uma atenção especial quanto à ocorrência de hemoptise/hemorragia pulmonar (2).

9.2.1 Fármacos: Riociguate (12-13)

APRESENTAÇÕES

Adempas® é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate. As concentrações de 0,5 mg e 1,0 mg são apresentadas em embalagem com 42 comprimidos revestidos e as concentrações de 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg são apresentadas em embalagem com 42 ou 84 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- 0,5 mg - cada comprimido revestido contém 0,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

- 1,0 mg - cada comprimido revestido contém 1,0 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

- 1,5 mg - cada comprimido revestido contém 1,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

9

- 2,0 mg - cada comprimido revestido contém 2,0 mg de riociguat.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

- 2,5 mg - cada comprimido revestido contém 2,5 mg de riociguat.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral

REGIME DE DOSE

O tratamento deve apenas ser iniciado e monitorado por um médico/profissional de saúde com experiência no tratamento de HPTEC.

- Adultos

TRATAMENTO INICIAL

A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, cerca de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão sanguínea sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão sanguínea sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão.

Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão sanguínea sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia.

DOSE DE MANUTENÇÃO

A dose individual estabelecida deve ser mantida a menos que ocorram sinais e sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima de Adempas® (riociguat) é 7,5 mg. Se a dose for



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

10

esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose, conforme planejado. Se não for tolerada, a redução da dose pode ser considerada a qualquer momento

9.2.2 Tempo de Tratamento

O tratamento farmacológico é de longo prazo.

9.2.3 Benefícios esperados

- Melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos.
- Redução na resistência vascular pulmonar.
- Redução do NT-proBNP
- Melhora na classe funcional da OMS

10 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do paciente deverá ser feita periodicamente (a cada 3-6 meses), conforme critérios clínicos (Classe funcional NIHA) teste de caminhada de 6 minutos e ecocardiograma (1). A dosagem de BNP também pode ser uma ferramenta útil quando disponível (13).

11 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

O tratamento poderá ser descontinuado 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 (13).

12 REFERÊNCIAS

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.



SES
Secretaria de Estado
da Saúde



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

11

2. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-1302.
3. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
4. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonar thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):383-387.
5. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from na international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-710.
6. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
7. Pepke-Zaba J, Ghofrani HA, Hoepfer MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
8. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonar hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329.
9. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-236.
10. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2127-34.
11. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329.
12. Bayer S. A.. Adempas® (riociguat): bula do profissional. São Paulo: Bayer, 2015. Disponível em: <https://hipertensaopulmonar.bayer.com.br/static/documents/bula-adempas-profissionais.pdf>.
13. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *JBP*. 2020; 46(4).