

**ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE  
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**PROTOCOLO ESTADUAL PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NO ÂMBITO DO SUS EM SANTA  
CATARINA COMPLEMENTAR AO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Florianópolis - SC  
20 de setembro de 2022

**PROTOCOLO ESTADUAL PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR NO ÂMBITO DO SUS EM SANTA  
CATARINA COMPLEMENTAR AO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**Coordenação de**  
Andréia Rosa Borges

**Autores**  
Amanda Faqueti  
Andréia Rosa Borges  
Cíntia Lhullier  
Lívia Maria de Souza Gonçalves  
Mariana Goveia Melo Ribeiro

**Colaboradores**  
Roger Pirath Rodrigues  
Thiago Spiazzi Bottega  
Fabiano Scwingel  
Pablo Moritz

**Revisão Técnica**  
Angela Schmidt da Rosa  
Paula Sanhudo da Silva

Florianópolis - SC  
20 de setembro de 2022

**Governador do Estado de Santa Catarina**

Carlos Moisés da Silva

**Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina**

Aldo Baptista Neto

**Superintendente de Planejamento em Saúde**

Carmem Regina Delziovo

**Diretora de Assistência Farmacêutica**

Adriana Heberle

**Elaboração:**

**Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF - GT-PIT/DIAF/SES/SC**

Portaria Estadual nº 28 de 18/01/2022

**Coordenação:**

Andréia Rosa Borges (DIAF/SES/SC)

**Membros Autores:**

Amanda Faqueti (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Andréia Rosa Borges (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Cíntia Lhullier (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Lívia Maria de Souza Gonçalves (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Mariana Goveia Melo Ribeiro (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

**Colaboradores:**

Roger Pirath Rodrigues (Médico Pneumologista - Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago)

Thiago Spiazzi Bottega (Médico Pneumologista - Hospital Regional de São José)

Fabiano Scwingel (Médico Pneumologista - Hospital Regional Hans Dieter Schmidt)

Pablo Moritz (Médico Pneumologista - Comissão Médica de Pneumologia – DIAF/SES/SC)

**Revisão Técnica**

Angela Schmidt da Rosa

Paula Sanhudo da Silva

**Declaração de conflito de interesse:**

Todos os profissionais envolvidos no desenvolvimento deste documento declaram não ter conflito de interesse com relação à matéria.

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

S232p Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Planejamento em Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica.  
Protocolo estadual para tratamento farmacológico da hipertensão arterial pulmonar no âmbito do SUS em Santa Catarina complementar ao protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do ministério da saúde / Diretoria de Assistência Farmacêutica ; [Coordenação de Andréia Rosa Borges]. – 1. ed. – Florianópolis : SES/SC, 2022.  
46 p. ; 16x23 cm.

ISBN 978-85-62522-18-5

1. Hipertensão pulmonar – Diagnóstico – Santa Catarina. 2. Hipertensão pulmonar - Tratamento. 3. Tratamento farmacológico. 4. Hipertensão pulmonar – Protocolo estadual. I. Borges, Andréia Rosa. II. Título.

CDD 23. ed. 616.24075

---

#### Índice para o catálogo sistemático:

1. Protocolo estadual – Hipertensão pulmonar – Santa Catarina  
Angela Schmidt da Rosa – Bibliotecária – CRB-14/1171

## LISTA DE SIGLAS

ACAPTI	Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia
ANVISA	Agência Nacional Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo-B
CCD	Cateterismo Cardíaco Direito
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CF	Classe Funcional
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNH	Carteira Nacional de Habilitação
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
CYP2C8	Citocromo P4502C8
	DIAF/SES/SC Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
DM	Diabetes Mellitus
ERA	Antagonistas do Receptor de Endotelina
FPI	Fibrose Idiopática
GT-PIT	Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
ICFep	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MS	Ministério da Saúde
NT-proBNP	N-terminal Pró-Peptídeo Natriurético Tipo - B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde

PAPm	Pressão Arterial Pulmonar Média
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PDE5i	Inibidores da Fosfodiesterase 5
PE	Protocolo Estadual
PG2	Análogo Sintético das Prostaglandinas
RG	Registro Geral
RVP	Teste de Reatividade Vascular Pulmonar
SES/SC	Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TVR	Teste de Vasorreatividade Pulmonar com Óxido Nítrico
UAF	Unidade de Assistência Farmacêutica
VD	Ventrículo direito

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Classificação clínica de Hipertensão Pulmonar (HP) atualizada .....	10
QUADRO 2 - Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados À Saúde (CID-10) e as patologias correspondentes .....	12
QUADRO 3 – Classificação funcional da OMS .....	13
QUADRO 4 – Terapia Combinada Dupla e Tripla Sequencial .....	23
QUADRO 5- Estratégia de manejo dos eventos adversos mais comuns durante a titulação de Selexipague .....	45

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Algoritmo de Tratamento .....	26
Figura 2- Fluxograma da seleção de evidências .....	42
Figura 3- Titulação do Selexipague .....	44
Figura 4 - Apresentações de Selexipague.....	44

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar .....	15
--	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)</b> .....	<b>12</b>
<b>3 DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>13</b>
3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES CONFIRMATÓRIOS .....	13
3.2 EXAMES COMPLEMENTARES .....	14
3.3 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO .....	15
<b>4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>6 TRATAMENTO</b> .....	<b>20</b>
6.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO .....	20
6.1.1 Fármacos .....	23
6.1.2 Esquemas de Administração .....	23
6.1.3 Efeitos adversos .....	28
<b>7 MONITORAMENTO</b> .....	<b>30</b>
<b>8 ACESSO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO</b> .....	<b>32</b>
8.1 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÕES DE MEDICAMENTOS .....	32
8.2 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA A SOLICITAÇÃO .....	32
8.3 RENOVAÇÕES DE SOLICITAÇÕES .....	34
8.4 ADEQUAÇÕES DE SOLICITAÇÕES .....	34
<b>9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR</b> .....	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>
<b>APÊNDICE A - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA</b> .	<b>39</b>
<b>ANEXO A - ADMINISTRAÇÃO E TITULAÇÃO DE SELEXIPAGUE</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica ampla<sup>1</sup>. O conceito recente, apresentado no 6º Simpósio Mundial em 2018<sup>2</sup>, define a HP como uma pressão média da artéria pulmonar > 20 mm/Hg e Teste de Reatividade Vascular Pulmonar (RVP) ≥ 3 woods em repouso, aferidos obrigatoriamente pelo cateterismo cardíaco direito.

Simonneau G. *et al.* (2019)<sup>2</sup> propuseram uma classificação clínica atualizada de Hipertensão Pulmonar, que categoriza as condições clínicas associadas a HP baseada em mecanismos similares patofisiológicos, apresentação clínica, características hemodinâmicas e terapêutica (Quadro 1).

QUADRO 1 – Classificação clínica de Hipertensão Pulmonar (HP) atualizada

### 1. HAP

1. HAP idiopática
2. HAP hereditária
3. HAP induzida por drogas e toxinas
4. HAP associada com:
  - 4.1. Doenças do Tecido Conjuntivo
  - 4.2 Infecção HIV
  - 4.3 Hipertensão portal
  - 4.4 Doenças cardíacas congênitas
  - 4.5 Esquistossomose
5. HAP por bloqueadores de canal de cálcio de longo prazo
6. HAP com significativo envolvimento venoso e/ou capilar (DVOP/HCP)
7. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

### 2. HP causada por doença cardíaca esquerda

1. HP por insuficiência cardíaca com FEVE preservado
2. HP por insuficiência cardíaca com FEVE diminuído
3. Doença valvar
4. Defeitos congênitos ou adquiridos que geram HP pós-capilar

### 3. HP causada por doença pulmonar e/ou hipóxia

1. Doença obstrutiva
2. Doença restritiva
3. Padrão obstrutivo e restritivo combinados
4. Hipóxia sem doença parenquimatosa
  1. Defeitos do desenvolvimento pulmonar

### 4. HP tromboembólica crônica (HPTEC)

1. Tromboembolismo crônico

2. Outras obstruções

**5. HP com mecanismos multifatoriais e/ou não esclarecidos**

1. Doenças hematológicas
2. Doenças sistêmicas ou metabólicas
3. Cardiopatias congênitas complexas
4. Outras

Nota: HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar; DVOP: Doença Venoso-oclusiva Pulmonar; HCP: Hemangiomatose Capilar Pulmonar; HP: Hipertensão Pulmonar; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo.

Fonte: adaptado de Simonneau G, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801913<sup>2</sup>

A patologia engloba um subgrupo de doenças de evolução clinicamente grave denominado Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) ou sub-grupo 1, sendo seus pacientes a população de interesse neste protocolo. A HAP é definida como pré-capilar, necessitando então da presença de uma pressão capilar pulmonar normal ( $\leq 20$  mm/hg). Nestes casos ocorre a perda e a obstrução do leito vascular pulmonar, gerando aumento da resistência vascular pulmonar, assim como da pressão arterial pulmonar, evoluindo para a insuficiência cardíaca direita e declínio funcional.

Estudo proposto por Hoepfer *et al.* (2016)<sup>3</sup> descreve a prevalência de cerca de 6,6 casos de HAP/milhão de habitantes na Inglaterra e Irlanda. Recentemente, um estudo epidemiológico no Caribe Colombiano descreveu a prevalência de 28 casos/milhão de habitantes<sup>4</sup>. Não foram encontrados estudos que abordem a epidemiologia dessa patologia no Brasil.

A avaliação de gravidade e prognóstico em pacientes com HAP é um importante aliado no cuidado e acompanhamento dos pacientes e conta com uma série de parâmetros clínicos, de imagem, laboratoriais invasivos e não invasivos. Estes parâmetros foram estudados e correlacionados com a gravidade da doença<sup>5</sup>.

Este Protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Hipertensão Arterial subgrupo 1 (HAP). As metodologias de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

## **2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

QUADRO 2 - Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados À Saúde (CID-10) e as patologias correspondentes.

<b>CID</b>	<b>Doença</b>
I27.0	HAP idiopática
I27.2	HAP secundária a outras doenças
I27.8	HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger

Fonte: CID-10, Organização Mundial da Saúde.

Tabela elaborada pelo Grupo de Trabalho Permanente Para Produção de Informações Técnicas - GT-PIT, 2021.

### 3 DIAGNÓSTICO

#### 3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES CONFIRMATÓRIOS

Os sintomas de HP são inespecíficos, como dispneia, cansaço, fadiga, dor torácica, síncope e dificuldade para as atividades diárias. Na evolução para a falência de ventrículo direito pode haver edema, ascite e distensão abdominal. Mais raramente hemoptise e arritmias.

O comprometimento funcional expressivo dos pacientes com HP exige a utilização de uma graduação para caracterizar o impacto inicial da doença e sua influência nas atividades físicas habituais, servindo também para orientação prognóstica. Sendo assim, adotou-se com fins diagnósticos a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) modificada para Hipertensão Pulmonar, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (Quadro 3).

QUADRO 3 – Classificação funcional da OMS

<b>Classe</b>	<b>Achados na anamnese</b>
Classe I	Ausência de sintomas como dispneia, fadiga, dor torácica e pré-síncope nas atividades físicas habituais.
Classe II	Atividades físicas habituais causam sintomas acarretando discreta limitação. Não apresenta sintomas no repouso.
Classe III	Mínima atividade física habitual causa importante limitação.
Classe IV	Incapacidade para qualquer tipo de atividade física habitual. Sintomas podem estar presentes mesmo em repouso. Sinais de falência de ventrículo direito.

Fonte: adaptado de Dolgin M, *et al.* Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9<sup>a</sup> ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994<sup>6</sup>.

No exame físico há um aumento de intensidade da segunda bulha (P2), assim como os sinais de sobrecarga de câmaras cardíacas direitas (estase jugular, visceromegalia, ascite, edema). As cardiopatias congênitas são reconhecidas por seus sinais específicos, incluindo a cianose. Outros sinais de doenças hematológicas podem ser a primeira manifestação da doença, como o fenômeno de Raynaud na Esclerose Sistêmica<sup>7</sup>.

O Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) é um exame confirmatório para HAP, também utilizado para acessar a gravidade e estratificação do risco do paciente e aplicar o Teste de Vasorreatividade Pulmonar com Óxido Nítrico (TVR) podendo confirmar uma doença específica num seletivo grupo de pacientes<sup>8,9</sup>.

### 3.2 EXAMES COMPLEMENTARES

- Ecocardiograma Transtorácico: é o mais importante teste de rastreamento que avalia a probabilidade diagnóstica da doença através da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar. Tal exame deve mostrar a suspeita de HP. É a condição inicial para o início da investigação de HP<sup>9</sup>.
- Ecocardiograma Transesofágico: deve ser feito em pacientes selecionados na suspeita de shunt E-D<sup>9</sup>, é exame imprescindível no monitoramento de pacientes em avaliação de transplante hepático<sup>10</sup>.
- Ultrassom Abdominal: Utilizado para descartar formas de HAP como a Hipertensão Porto-Pulmonar, podendo apenas confirmar, mas não excluir a Hipertensão Portal<sup>8</sup>.
- Prova de Função Pulmonar e/ou Pletismografia: Na HAP pode-se realizar a pletismografia em que se pode observar a capacidade pulmonar total e difusão do monóxido de carbono levemente reduzidas<sup>8</sup>.
- Angiotomografia de Tórax: Deve ser solicitado sempre na primeira avaliação para descartar HPTEC (grupo 4) e a presença de alterações no parênquima sugestivas de pneumopatias (grupo 3)<sup>7,11</sup>. Também pode mostrar alterações sugestivas de HP como dilatação das cavidades direita e da artéria pulmonar ( $\geq 29\text{mm}$ ) ou relação artéria pulmonar/aorta ( $\geq 1$ )<sup>10</sup>.
- Cintilografia de Ventilação/Perfusão Pulmonar: Recomenda-se que seja feito em todos os pacientes com suspeita final de HAP idiopática. Em pacientes com Esclerose Sistêmica e Cardiopatia Congênita definida, a angiotomografia é suficiente.
- Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M): O TC6M é um teste de exercício submáximo e permanece como o principal teste de avaliação funcional na maioria dos centros de tratamento. Deve ser utilizado para estratificar o risco do paciente e para acompanhar a resposta terapêutica e evolução. Não há limite de distância caminhada de seis minutos para iniciar o tratamento, porém valores absolutos podem indicar um pior ou melhor prognóstico<sup>11,12</sup>.
- Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP): É um teste de exercício máximo e fornece informações importantes da capacidade de exercício, troca gasosa, eficácia ventilatória e função cardíaca durante o exercício<sup>10</sup>. É um exame complementar ao

TC6M é um bom instrumento nas decisões terapêuticas, podendo ser utilizado em necessidade de escalonamento de tratamento, principalmente nos casos de pacientes com DC normal no TC6M<sup>8,9</sup>.

### 3.3 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A avaliação da gravidade e prognóstico em pacientes com HAP é um importante aliado no cuidado e acompanhamento dos pacientes e conta com uma série de parâmetros clínicos, de imagem, laboratoriais invasivos e não-invasivos.

Estes parâmetros foram estudados e correlacionados com a gravidade da doença. Recentemente o registro francês<sup>13</sup> simplificou os parâmetros de estratificação de risco na análise da Classe Funcional (CF) da OMS, Distância Percorrida no TC6M (DTC6M) e concentração sanguínea de Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) ou N-terminal Pró-peptídeo Natriurético tipo-B (NT-pró BNP) e exames complementares, conforme necessário. Outros estudos evidenciaram que o uso da metodologia não invasiva com 3 critérios (DTC6M, CF [OMS] e BNP/NT pró-BNP) associados a uma análise de imagem como o tamanho do átrio direito (área medida em cm<sup>2</sup> medida por ecocardiograma) tem semelhante poder discriminatório do que quando utilizado os parâmetros invasivos com hemodinâmica, e a partir deles elaborou-se a Tabela 2<sup>14,15</sup>.

TABELA 1 – Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar.

Determinantes prognósticos	Risco Baixo < 5% 1 ponto	Risco Intermediário 5-10% 2 pontos	Risco Alto > 10% 3 pontos
Classe Funcional	I, II	III	IV
DTC6M (m)	> 440	165 – 440	< 165
BNP (ng/L) ou NT-proBNP (ng/L)	< 50 < 300	50 – 300 300 – 1400	> 300 > 1400
Ecocardiograma (átrio direito em cm <sup>2</sup> )	< 18 cm <sup>2</sup>	18 – 26 cm <sup>2</sup>	> 26 cm <sup>2</sup>

Nota: BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral.  
Fonte: adaptado de Hoepfer MM, *et al.* 2017<sup>12</sup>.

A estratificação de risco se refere ao percentual de risco de o paciente evoluir para óbito no período de um ano, sendo baixo risco equivalente a menos de 5%, risco intermediário

de 5-10% e risco alto 10%. A partir dos estudos<sup>14,15</sup>, percebe-se a importância de manter os pacientes em baixo risco e da reavaliação frequente. A CF é um importante parâmetro utilizado para a estratificação de risco e constitui valor prognóstico de mortalidade futura. Esforços devem ser feitos para manter o paciente em CF I e II<sup>10,13-16</sup>.

Recentemente estudos realizaram uma abordagem qualitativa afim de facilitar a estratificação de risco na prática clínica, com base nos cortes propostos nas diretrizes anteriores<sup>13</sup>. Cada variável de risco foi graduada de 1 a 3, onde 1 foi definido “baixo”, 2 “intermediário” e 3 de “alto risco”. O valor médio foi calculado dividindo a soma de todas as notas pelo número de variáveis (Tabela 2). A categoria de risco é definida com base na média das pontuações dos parâmetros presentes na tabela 2, em que baixo equivale a 1 a 1,49, intermediário de 1,5 a 2,49 e alto de 2,5 a 3,0<sup>13</sup>.

## 4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios abaixo:

1. Apresentarem cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar (pressão capilar pulmonar) abaixo ou igual a 15 mmHg - não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de Hipertensão Arterial Pulmonar;
2. Forem diagnosticados com comprovação de HAP (Grupo 1) conforme os exames complementares que caracterizam este grupo;
  - Apresentarem CF II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS; e
  - Apresentarem distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500m;
3. Teste de reatividade vascular negativo ou, no caso de teste de reatividade vascular positivo, comprovação de falha terapêutica com uso de bloqueadores de canal de cálcio por pelo menos três meses. O diagnóstico de HAP associada à doença cardíaca congênita dispensa a realização de teste de reatividade vascular;
4. Idade igual ou superior a 18 anos;
5. Beta-HCG negativo para pessoas com útero < 55 anos;
6. Para solicitação de terapia tripla é necessário apresentar relato médico de falha terapêutica na associação dupla (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil) após uso por pelo menos três meses, no Formulário Médico Obrigatório e comprovação através dos parâmetros de estratificação de risco (Classe Funcional (CF), BNP/NT-pró BNP, TC6M e ecocardiograma de Átrio Direito) demonstrando que o paciente apresenta risco intermediário ou alto.
7. Para solicitação de terapia tripla com Selexipague para CF III é necessária comprovação de falha terapêutica com (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil + Iloprost) após uso por pelo menos três meses, por meio de relato médico no Formulário Médico Obrigatório e parâmetros de estratificação de risco (Classe Funcional (CF), BNP/NT-pró BNP, TC6M e ecocardiograma de Átrio Direito), demonstrando que o paciente apresenta risco intermediário ou alto.

**Observação: O tratamento com Selexipague em esquema terapêutico de terapia tripla (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil + Selexipague) para classe funcional II não**

requer uso anterior de terapia tripla com Iloprosta (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil + Iloprosta).

## 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- a) Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HP Grupo 1 (HAP);
- b) Pacientes com Doença Venoso-Oclusiva Pulmonar;
- c) Pacientes com Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido (HTPRN);
- d) Pacientes com Hipertensão Pulmonar (HP) em decorrência de outras condições conforme Simonneau G, *et al.* (2019)<sup>2</sup>:
  - Grupo 2: HP causada por doença cardíaca esquerda
  - Grupo 3: HP causada por doença pulmonar e/ou hipóxia
  - Grupo 4: HP Tromboembólica Crônica (HPTEC)
  - Grupo 5: HP com mecanismos multifatoriais e/ou não esclarecidos;
- e) Hipersensibilidade ou contraindicação a medicamentos solicitados;
- f) Para uso de Iloprost: pressão arterial sistólica menor que 85 mmHg.

## 6 TRATAMENTO

De acordo com as informações descritas no PCDT de HAP do Ministério da Saúde<sup>14</sup> para o tratamento da HP (Grupo 1) e das funcionalidades II, III ou IV (NYHA/OMS), a conduta terapêutica está dividida em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados e tratamento específico (terapia medicamentosa). Este Protocolo Estadual, complementar ao do Ministério da Saúde, visa a disponibilização de terapia combinada com os medicamentos já disponibilizados pelo referido PCDT, além da incorporação do medicamento Selexipague para o tratamento da HP grupo 1 (HAP), classes II e III.

### 6.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A terapia medicamentosa para HP grupo 1 (classes funcionais II, III ou IV), inclui o uso de medicamentos que atuam na via do óxido nítrico, Sildenafil (inibidor da fosfodiesterase-5 - PDE5i); medicamentos que atuam na via da endotelina, Ambrisentana e Bosentana (antagonistas do receptor de endotelina - ERA) e dois medicamentos que atuam na via da prostaglandina, Iloprost e Selexipague análogo e agonista das prostaglandinas (PG2).

Em relação à terapia combinada dupla, a metanálise conduzida por Lajoie *et al.* (2016)<sup>17</sup> englobou 17 trabalhos publicados entre os anos de 1990 e 2015 e os resultados apontaram que a terapia combinada reduziu o risco de piora clínica quando comparada com a monoterapia em pacientes predominantemente de classe III. Já a terapia tripla tem a vantagem de atuar em três diferentes alvos moleculares, mas também aumenta a complexidade farmacológica e o risco potencial de efeitos adversos. Os estudos conduzidos por Simonneau *et al.* (2012)<sup>18</sup> e Sibton *et al.* (2015)<sup>19</sup> apontaram melhora terapêutica com terapia tripla sequencial com Selexipague.

- **Sildenafil:**

Dentre os estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, utilizando terapia combinada de Sildenafil com Bosentana, tem-se o conduzido por Vizza *et al.* (2017)<sup>20</sup> (NCT00323297), que foi realizado com 103 pacientes com HP grupo 1 (HAP). Foram avaliados indivíduos predominantemente com classes II e III (NYHA/OMS) e usuários de Bosentana por três meses ou mais e randomizados com Sildenafil (n=50) ou placebo (n=53) por 12 semanas. Os

resultados indicam que não houve benefícios em relação à melhora do parâmetro avaliado (TC6M) entre os grupos.

Outro estudo, conduzido por McLaughlin *et al.* 2015<sup>21</sup>, COMPASS-2, avaliou 334 pacientes com HP grupo 1 (HAP) pertencentes às classes II e III (predominante) com uso de Sildenafil por três meses ou mais e foram randomizados com placebo (n=175) ou Bosentana (n=159) em uma média de 38 meses. Os resultados não demonstraram um efeito superior com a adição de Bosentana em pacientes com terapia de Sildenafil em relação ao tempo do primeiro evento de morbidade/mortalidade, porém houve uma melhora estatisticamente significativa nos parâmetros TC6M e NT-pró BNP, após 16 semanas.

- **Ambrisentana:**

Em relação à terapia combinada de Ambrisentana com Sildenafil, o estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado conduzido por Mohammed *et al.*<sup>22</sup> avaliou 27 pacientes, dos quais 5 pacientes possuíam HP idiopática e 22 possuíam Síndrome de Eisenmenger. Dos pacientes com HP idiopática, três receberam monoterapia com Sildenafil e placebo e dois receberam terapia combinada de Sildenafil com Ambrisentana e dos pacientes com Síndrome de Eisenmenger, 10 receberam Sildenafil e placebo e 12 receberam Sildenafil e Ambrisentana durante 24 semanas.

Os autores concluíram que a combinação de Sildenafil com Ambrisentana proporcionou uma melhora significativa na classe funcional e na pressão arterial média, além de uma melhora na tendência do teste de 6 minutos de caminhada e na saturação de oxigênio.

- **Bosentana:**

A Bosentana é o medicamento mais antigo da classe dos que atuam na via da endotelina e seu uso é autorizado desde 2001 nos Estados Unidos. Existem evidências, em estudos clínicos controlados<sup>23</sup> ou não<sup>24-27</sup> de que a associação entre Bosentana e Sildenafil possui interação medicamentosa destes dois fármacos, que gera o aumento da concentração plasmática de Bosentana e a redução da concentração de Sildenafil. No entanto, foi possível verificar que a interação não afeta a segurança da associação, mas apenas interfere na eficácia dos medicamentos<sup>21</sup>.

- **Iloprosta:**

No estudo clínico, randomizado, duplo-cego, denominado STEP<sup>28</sup>, foram avaliados 67 pacientes com HP grupo 1 (HAP), CF III (NYHA/OMS). Durante 12 semanas, 33 participantes receberam placebo e 34 receberam Iloprosta, após terapia com Bosentana. Foi observado um aumento em relação ao parâmetro TC6M com diferenças significativas entre os grupos e uma melhora na classe funcional.

No estudo randomizado, aberto, controlado, denominado COMBI<sup>29</sup>, participaram 40 pessoas com HP grupo 1 (HAP), CF III e com uso prévio de Bosentana. Os pacientes seriam avaliados por 12 semanas e randomizados entre grupo placebo e grupo com Iloprosta. O trabalho foi encerrado prematuramente após uma análise que previu a falha com relação ao tamanho da amostra, não obtendo dados de melhora clínica.

- **Selexipague:**

O estudo de Simonneau *et al.* (2012)<sup>18</sup>, avaliou 43 pacientes de HP grupo 1 (HAP), em CF II ou III, durante 17 semanas. A investigação se pautou em três parâmetros clínicos (mortalidade, classe funcional e teste de caminhada de 6 minutos). Comparou-se dois grupos de pacientes, que estavam em tratamento há 12 semanas ou mais com monoterapia ou terapia combinada (ERA e/ou PDE5i). Ao primeiro grupo adicionou-se Selexipague (n = 33) e ao segundo grupo adicionou-se placebo (n = 10). Os resultados apontam que o grupo em que se adicionou Selexipague obteve redução na resistência vascular periférica de 30% e não se observou resultados estatisticamente significativos para os parâmetros TC6M e NT-proBNP.

Sibton *et al.* (2015)<sup>19</sup> investigaram em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego, placebo, controlado, 1.156 participantes com HP grupo 1 (HAP) predominantemente em CF III. Dentre os participantes, 20,4% estavam sem terapia, 14,7% estavam em monoterapia com ERA, 32,4% em monoterapia com PDE5i e 32,5% em terapia combinada de ERA + PDE5i. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, 582 participantes receberam placebo e 574 Selexipague. Os parâmetros avaliados foram hospitalização, mortalidade e piora clínica, investigados no período de 70 semanas, e a classe funcional e teste de caminhada de 6 minutos foram avaliados durante 26 semanas. Os resultados apontam que os pacientes que receberam Selexipague tiveram o risco reduzido de complicações relacionadas à doença, quando comparado ao placebo. Já no que se refere à mortalidade, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Com base nas evidências científicas apresentadas, este Protocolo Estadual disponibiliza a terapia combinada nos seguintes casos abaixo:

QUADRO 4 – Terapia Combinada Dupla e Tripla Sequencial.

Classe Funcional (Pacientes HAP)	Terapia combinada dupla	Terapia Tripla Sequencial
II	Sildenafil + Ambrisentana Sildenafil + Bosentana	Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague Bosentana + Sildenafil + Selexipague
III	Sildenafil + Ambrisentana Sildenafil + Bosentana	Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta Bosentana + Sildenafil + Iloprosta Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague Bosentana + Sildenafil + Selexipague
IV	Sildenafil + Bosentana	Sildenafil + Bosentana + Iloprosta

Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

### 6.1.1 Fármacos

- Ambrisentana: 5 mg e 10 mg (comprimido);
- Bosentana: 62,5 mg e 125 mg (comprimido);
- Sildenafil: 20 mg (comprimido);
- Iloprosta: 10 mcg/mL solução em ampola de 1 mL;
- Selexipague: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1000 mcg, 1200 mcg, 1400 mcg e 1600 mcg (comprimido).

### 6.1.2 Esquemas de Administração

- **Ambrisentana:**

A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, com dose máxima de 10 mg/dia. Quando coadministrada com Ciclosporina, a dose de Ambrisentana deve ser limitada a 5 mg/dia. É contraindicada em pacientes com hepatopatia grave ou insuficiência cardíaca sistólica, gravidez, lactantes, pacientes com Fibrose Idiopática (FPI) com ou sem HAP secundária e indivíduos com menos de 18 anos. Não há necessidade de ajuste de dose para idosos.

- **Bosentana:**

A dose inicial recomendada é de 62,5 mg, 2 vezes ao dia, durante 4 semanas, elevando-se posteriormente para 125 mg, 2 vezes ao dia (dose de manutenção). Deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C), pacientes com uso de Ciclosporina e em caso de gravidez. Em pacientes com peso corpóreo abaixo de 40 kg deve-se seguir a orientação médica. Não é necessário ajuste de dose para idosos, pacientes com insuficiência renal, em hemodiálise ou com insuficiência hepática leve.

- **Sildenafil:**

A dose recomendada é de 60 mg/dia em 3 administrações de 20 mg, com dose máxima de 240 mg/dia (3 administrações de 80 mg). Coadministração com doadores de óxido nítrico (como o Nitrato de Amila) ou nitratos em qualquer forma é contraindicada. Coadministração com estimuladores da guanilato ciclase, tais como Riociguate, está contraindicada, uma vez que pode potencialmente levar a hipotensão sintomática. Não é necessário ajuste de dose para idosos ou para pacientes com insuficiência renal. É contraindicado para gestantes (risco B).

- **Iloprosta:**

A dose inicial recomendada é de 2,5 mcg por nebulização de 6 a 9 vezes/dia, podendo ser aumentada para 5 mcg, com dose máxima de 45 mcg/dia. É contraindicado em situações em que os efeitos do Iloprosta sobre as plaquetas podem aumentar o risco de hemorragia; gravidez; doença coronária grave ou angina instável; infarto do miocárdio nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca descompensada, se não se encontrar sob vigilância médica rigorosa; arritmias graves; acidentes cerebrovasculares nos últimos 3 meses; hipertensão pulmonar devido à doença oclusiva venosa e em defeitos valvulares congênitos ou adquiridos com perturbações da função do miocárdio clinicamente relevantes não relacionadas com a Hipertensão Pulmonar.

- **Selexipague:**

A utilização de Selexipague é iniciada com uma fase de titulação. A dose inicial recomendada é de 200 microgramas administrados duas vezes ao dia, com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos adversos que não

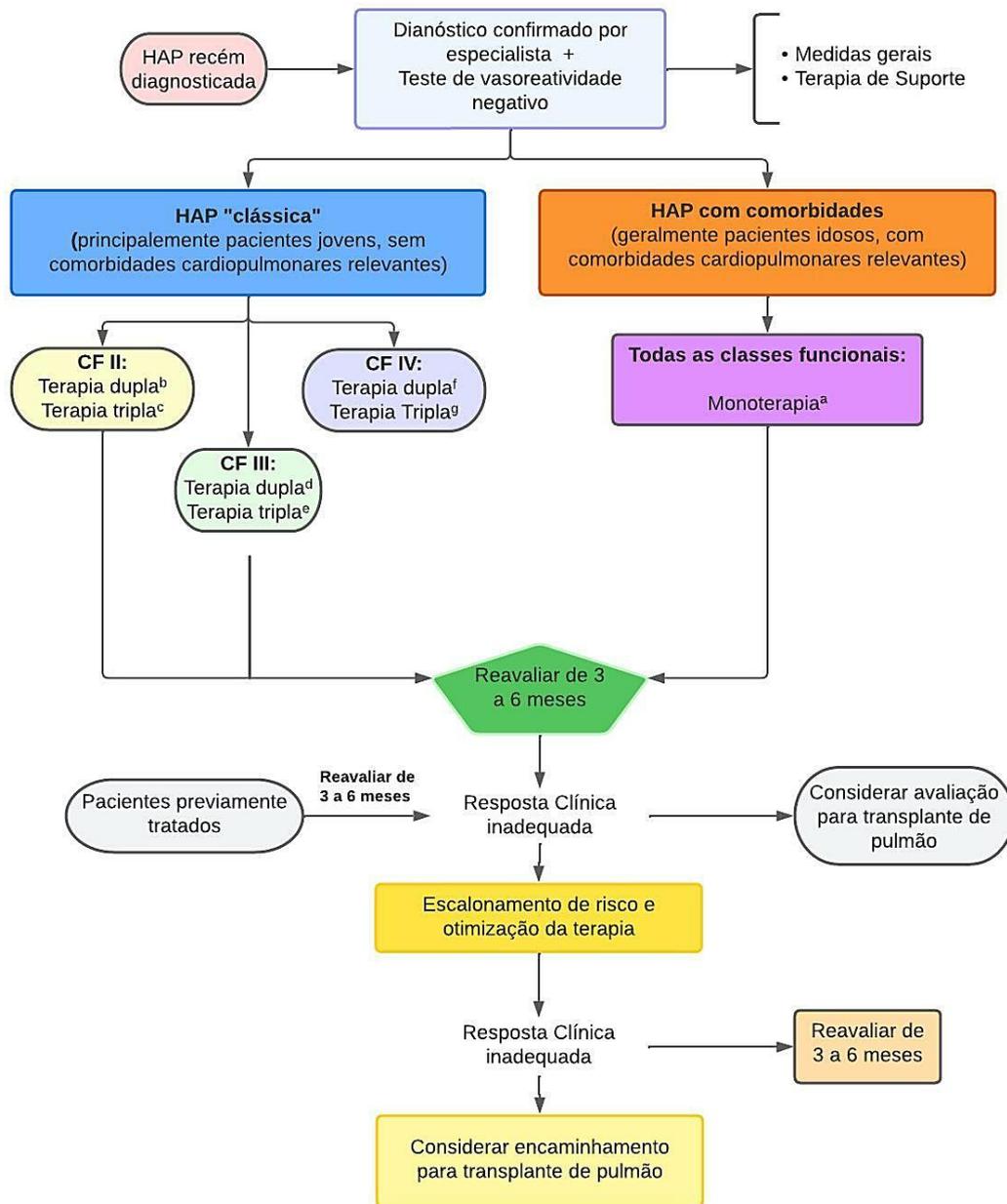
possam mais ser tolerados ou manejados com uso de outros medicamentos. A titulação pode levar até 8 semanas considerando os pacientes com dose tolerada de até 1600 microgramas.

A fase de titulação é realizada visando encontrar a dose de estabilização de cada paciente. Nesse processo objetiva-se reconhecer a dose máxima tolerada de cada indivíduo, por meio do aparecimento de eventos adversos. Estes devem ser acompanhados semanalmente pelo médico e profissionais de saúde para manejo clínico e reconhecimento da dose máxima tolerada. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não pode mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida, sendo esta a dose de estabilização (Anexo 1).

É contraindicado em pacientes com doença coronária grave ou angina instável; infarto do miocárdio nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca descompensada, caso não esteja sob supervisão clínica estreita; arritmias graves; eventos cerebrovasculares (ex: acidente isquêmico transitório, AVC) nos últimos 3 meses; defeitos valvulares congênitos ou adquiridos com disfunções clinicamente relevantes da função miocárdica não relacionadas com Hipertensão Pulmonar e em uso concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 (ex: Genfibrozila). É contraindicado para gestantes (risco B).

O algoritmo de tratamento deste Protocolo (Figura 1), tem base no Consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia e Respiratória, publicado em 2015 e revisado em 2018 por Hoeper e colaboradores<sup>30</sup>.

Figura 1 - Algoritmo de Tratamento



Fonte: Adaptado pelo GT-PIT de Hoepfer MM, *et al.* 2018.

**a) Recomendações de monoterapia (não fornecida pelo protocolo estadual):**

- Pacientes já tratados por longo período (5 a 10 anos) com monoterapia e perfil de baixo risco;
- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) com mais de 75 anos e fatores de risco para Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) (HAS, DM, doença coronariana, fibrilação atrial, obesidade);
- Pacientes com diagnóstico ou alta suspeita de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar;

- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) associada ao HIV, à hipertensão portal ou à cardiopatia congênita não corrigida;
- Pacientes com doença leve (CF I, RVP 3-4WU, PAPm < 30 mmHg, VD normal no ecocardiograma) - contraindicação para terapia combinada.

**b) Recomendações de terapia dupla para CF II:**

- (Ambrisentana ou Bosentana) e Sildenafil.

**c) Recomendações de terapia tripla para CF II:**

- (Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E Selexipague - mediante comprovação de falha terapêutica com dupla associação de (Ambrisentana ou Bosentana) + Sildenafil.

**d) Recomendações de terapia dupla para CF III:**

- (Ambrisentana ou Bosentana) e Sildenafil.

**e) Recomendações de terapia tripla para CF III:**

- (Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E (Selexipague ou Iloprosta) - mediante comprovação de falha terapêutica com dupla associação de (Ambrisentana ou Bosentana) + Sildenafil.

- Sildenafil + Ambrisentana + Selexipague de forma sequencial, é recomendado apenas para pacientes que apresentaram falha terapêutica com terapia tripla sequencial de Iloprosta.<sup>1\*</sup>

**f) Recomendações de terapia dupla para CF IV:**

- Bosentana e Sildenafil.

**g) Recomendações de terapia tripla para CF IV:**

- Bosentana e Sildenafil e Iloprosta - mediante comprovação de falha terapêutica com dupla associação de (Ambrisentana ou Bosentana) + Sildenafil.
- Na CF IV não é recomendada a terapia tripla com Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague ou Iloprosta, pois a Ambrisentana só possui registro na ANVISA para pacientes em CF II e III.

Este protocolo abrange o fornecimento de terapias medicamentosas para HAP Grupo 1 CF II, III e IV.

---

<sup>1\*</sup> O critério de inclusão de falha terapêutica com uso de terapia tripla com Iloprosta, para uso de terapia tripla com Selexipague em CF III é exigido a fim de se garantir o Uso Racional de Medicamentos, visto que não existem estudos clínicos comparativos da eficácia entre Selexipague e do Iloprosta<sup>31</sup>, e o custo do primeiro ser muito mais elevado que o segundo. O critério não foi aplicado para a CF II devido ao Iloprosta não ser indicado para tal classe funcional.

### 6.1.3 Efeitos adversos

- **Ambrisentana:**

Reações comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): anemia (reduções na hemoglobina e/ou no hematócrito), cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia com a ambrisentana), sinusite, nasofaringite, dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico. Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): hipersensibilidade (e.g. angioedema e erupção cutânea).

- **Bosentana:**

Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ): edema, retenção de líquidos, função hepática anormal e cefaleia. Reações comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): anemia, diminuição da hemoglobina, reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea), síncope, palpitações, rubor, hipotensão, congestão nasal, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia e eritema. Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e elevação das aminotransferases associada com hepatite e/ou icterícia. Reações raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): anafilaxia e/ou angioedema, cirrose hepática e insuficiência hepática.

- **Sildenafil:**

Reação Muito Comum ( $\geq 1/10$ ): cefaleia. Reação Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): tontura, visão embaçada, distúrbios visuais, cianopsia (ver coloração azul em todos os objetos), ondas de calor, rubor, congestão nasal, náusea e dispepsia. Reação Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): rinite, hipersensibilidade, sonolência, dor no olho, fotofobia, fotopsia, cromatopsia, hiperemia ocular, ofuscamento visual, taquicardia, palpitação, hipotensão, sangramento nasal, congestão dos seios nasais, doença do refluxo gastroesofágico, vômito, dor no abdômen superior, boca seca, rash cutâneo, mialgia, dor nas extremidades, sensação de calor e aumento da frequência cardíaca. Reação Rara ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): convulsão, desmaio, olhos secos, cansaço visual, visão de halo (aro brilhante em volta de luzes brilhantes), distúrbio dos olhos, irritação dos olhos, edema na pálpebra (inchaço da pálpebra), secreção nasal, edema nasal, hipoestesia oral (diminuição da sensibilidade da boca), priapismo, aumento da ereção e irritabilidade.

- **Iloprosta:**

Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ): eventos hemorrágicos, dor de cabeça, efeitos hemodinâmicos (vasodilatação, vermelhidão da pele, hipotensão, inibição da função plaquetária, dificuldades respiratórias), dor no peito, tosse, náusea, dor/espasmo maxilar e edema periférico. Reações comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): hipotensão, taquicardia, palpitações,

desmaio, dificuldade para respirar, tontura, dor para engolir, diarreia, vômito, erupção cutânea, dor nas costas e irritação da boca, língua e garganta. reações de frequência desconhecida: broncoespasmo, hipersensibilidade, trombocitopenia, congestão nasal e distúrbios do paladar.

- **Selexipague:**

Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ): cefaleia, diarreia, náusea, dor na mandíbula, mialgia, dor nas extremidades, rubor, rash cutâneo e artralgia. Estas reações são mais frequentes durante a titulação. A maioria destas reações é de intensidade leve a moderada. Reações comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): anemia, dor abdominal, redução do apetite, hipotensão, dor e hipertireoidismo.

## 7 MONITORAMENTO

- **Ambrisentana:**

Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e posteriormente semestral. Dosagem laboratorial de AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e posteriormente trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso. Hemograma mensal durante 4 meses e posteriormente realizar exame trimestral.

- **Bosentana:**

Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e posteriormente semestral. AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e posteriormente trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso. Hemograma mensal durante 4 meses e posteriormente realizar exame trimestral.

- **Sildenafil:**

Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e posteriormente semestral.

- **Iloprosta:**

Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e posteriormente semestral. Dosagem laboratorial de AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e posteriormente trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso. Hemograma mensal durante 4 meses e posteriormente realizar exame trimestral.

- **Selexipague:**

**Monitoramento da Fase de Titulação:** A fase de titulação é realizada visando encontrar a dose de estabilização de cada paciente. Nesse processo objetiva-se reconhecer a dose máxima tolerada de cada indivíduo, por meio do aparecimento de eventos adversos. Estes devem ser acompanhados semanalmente pelo médico e profissionais de saúde para manejo clínico e reconhecimento da dose máxima tolerada. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não pode mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida, sendo esta a dose de estabilização.

**Monitoramento da dose de manutenção:** Após o reconhecimento da dose de estabilização esta será a dose de manutenção do medicamento. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose de manutenção, deve ser considerado tratamento

sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo. A reavaliação clínica e exames laboratoriais devem ser feitos após 3 meses do início da dose de manutenção e após semestralmente, exceto hemograma que deve ser mantido trimestral. Se AST e ALT apresentarem-se 3 vezes acima do limite de normalidade, deve-se suspender o uso.

## **8 ACESSO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

Seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Santa Catarina, os pacientes que atenderem aos Critérios de Inclusão deste PE para tratamento de HAP terão acesso aos medicamentos por meio de processo administrativo formado por documentos e exames do paciente.

O usuário ou responsável legal deve apresentar os documentos e exames necessários junto à Unidade de Assistência Farmacêutica (UAF) do CEAF mais próxima de sua residência para realizar a solicitação inicial.

Após cadastro da solicitação na UAF em sistema informatizado da SES/SC, o processo será encaminhado para a DIAF/SES/SC, onde será avaliado pelo corpo de Analistas Técnicos e/ou Comissão Médica. Caso apresente critério de exclusão, ou ausência de critério de inclusão, a solicitação será indeferida. Se faltarem documentos, exames ou informações nos preenchimentos, o processo será devolvido para adequação. Se o processo estiver em conformidade com os critérios descritos no protocolo, será deferido e autorizado.

Após avaliação da solicitação, em caso de deferimento o paciente deve retirar seus medicamentos mensalmente na UAF do seu município, onde realizou a solicitação dos mesmos.

Para continuidade do tratamento o paciente precisará realizar a renovação do seu processo de solicitação. Adequações no processo referentes ao tratamento medicamentoso poderão ser realizadas a qualquer momento. Em ambas as situações o paciente realiza a solicitação na UAF próxima à sua residência onde iniciou a solicitação.

O acompanhamento clínico e monitoramento medicamentoso será realizado conforme PE de HAP e à critério médico.

### **8.1 ESPECIALIDADES MÉDICAS PARA SOLICITAÇÕES DE MEDICAMENTOS**

Serão avaliadas solicitações, adequações e renovações de medicamentos do Protocolo Estadual para HAP preenchidas por médicos das seguintes especialidades médicas: pneumologia, reumatologia ou cardiologia.

### **8.2 DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA A SOLICITAÇÃO**

- Para todos os pacientes:

- Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), com todos os campos preenchidos, de forma legível e devidamente assinado e carimbado pelo médico assistente;
- Formulário Médico Obrigatório DIAF/SES/SC para HAP completamente preenchido, carimbado e assinado;
- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade completamente preenchidos, carimbado e assinado;
- Termo de Adesão ao Protocolo Estadual completamente preenchido, carimbado e assinado;
- Prescrição médica devidamente preenchida em conformidade com a legislação vigente;
- Cópias dos documentos do paciente: RG ou CNH ou Certidão de Nascimento, CPF (e, quando aplicável, documento do responsável pelo paciente) e cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
- Comprovante de Residência atual em nome do paciente ou declaração de residência de próprio punho do titular do comprovante de residência;
- Cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo **abaixo ou igual** a 15 mmHg (**Não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de hipertensão arterial pulmonar**);
- Teste de caminhada com distância percorrida em 6 minutos **inferior** a 500 m;
- Relato médico confirmando HP Grupo 1(HAP) e Classe Funcional II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS (Formulário Médico Obrigatório) e, se necessário, exames complementares que comprovem o diagnóstico;
- Beta-HCG para pessoas com útero com idade < 55 anos;
- Teste de Reatividade Vascular Pulmonar (TRVP);

Em caso de TRVP POSITIVO, anexar relato médico de falha terapêutica com uso de bloqueadores de cálcio por no mínimo 3 meses (Formulário Médico Obrigatório).

- Para terapia sequencial tripla:

- Teste de BNP ou pró-BNP;

- Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito em cm<sup>2</sup> (apenas para solicitações de terapia tripla);
  - Relato médico comprovando que o paciente já fez uso de terapia dupla e teve falha terapêutica (Formulário Médico Obrigatório).
- Para solicitação de Selexipague - classe funcional III (terapia tripla sequencial):
- Teste de BNP ou pró-BNP (apenas para solicitações de terapia tripla);
  - Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito em cm<sup>2</sup> (apenas para solicitações de terapia tripla);
  - Relato médico comprovando que o paciente já fez uso de terapia tripla com Iloprostá e teve falha terapêutica (Formulário Médico Obrigatório).

### 8.3 RENOVAÇÕES DE SOLICITAÇÕES

As renovações das solicitações dos medicamentos integrantes do PE de HAP deverão acontecer semestralmente, conforme fluxo do CEAF, com apresentação de LME e prescrição médica.

### 8.4 ADEQUAÇÕES DE SOLICITAÇÕES

As adequações das solicitações (troca de medicamentos, aumento ou redução de posologia, adequação de CID-10) dos medicamentos integrantes do PE de HAP poderão acontecer a qualquer momento, quando necessário, conforme fluxo do CEAF, com apresentação de LME, prescrição médica, Termo de Esclarecimento e Responsabilidade do Protocolo Estadual (apenas em caso de troca de medicamento) e Formulário Médico Obrigatório DIAF/SES/SC para HAP conforme Protocolo Estadual. Para comprovar falha terapêutica o paciente deverá usar os medicamentos por pelo menos três meses.

## **9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo Estadual, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, a adequação de uso e o acompanhamento pós-tratamento.

Pacientes com HAP devem ser acompanhados pelo médico assistente e equipe de profissionais de saúde para seu adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo Estadual para tratamento medicamentoso e acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. Lai YC, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res.* 2014;115(1):115-30.
2. Simonneau G, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1).
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R., Idrees M., Kawut SM., Sliwa-Hahnle K, *et al.* Global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016 4(4), 306–322.
4. Machado MP, Baños-Alvarez IM, Alvarez-Barrios MDA, Prevalence of pulmonary arterial hypertension in the colombian caribbean. *Pulmonary Circulation*, 204589401984764. doi:10.1177/2045894019847643. 2019. 2019.
5. Galie N, *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 Respir J.* 2015;46(4):903-75.
6. Dolgin M, *et al.* Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
7. Kovacs G, *et al.* Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:11-9.
8. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom Interference Severity and Health-Related Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(1):25-32.
9. 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. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2020;46(4).
10. Farber HW, *et al.* Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest.* 2015;148(4):1043-54.
11. Boucly A, *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
12. Hoeper MM, *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* [Internet]. 2017 ago;50(2):1700740.
13. Leuchte HH, *et al.* Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:20-9.
14. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Arterial Pulmonar. Brasília (DF). 2014.

15. Hoepfer MM, *et al.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–880.
16. Kylhammar D, *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81.
17. Lajoie AC, *et al.* Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine.* 2016;4(4):291-305.
18. Simonneau G *et al.* Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.*, 2012; 40(4):874-80.
19. Sitbon O, *et al.* Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015; 373:2522-2533.
20. Vizza CD, *et al.* Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 239
21. McLaughlin, VV, *et al.* Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413
22. Mohammed, S. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate sildenafil, ambrisentan combination therapy in pulmonary hypertension, particularly of Eisenmenger syndrome. *Indian Heart Journal* 2021; 73: 633-636.
23. Burgess G, *et al.* Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50.
24. Paul GA, *et al.* Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60: 107–112
25. Grünig, E. *et al.* Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration*, 2017; 94(1): 26-37.
26. Hakamata, K, *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci* 2016; 9, 29–35.
- Galie` N, *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
27. Verlinden, NJ.; Benza, RL.; Raina, A. Safety and efficacy of transitioning from the combination of bosentan and sildenafil to alternative therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 2020; 10(4).
28. McLaughlin, R.J. Oudiz, A. Frost, V.F. Tapson, S. Murali, R.N. Channick, *et al.*, Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1257–1263.
29. Hoepfer, H. Leuchte, M. Halank, H. Wilkens, F.J. Meyer, H.J. Seyfarth, *et al.*, Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 691–694.
30. Hoepfer MM, *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(3).

31. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório de Recomendação Conitec: Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá, 2021. [acessado 2021 nov 24]. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602\\_Relatorio\\_Selexipague\\_HAP\\_CP\\_51.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_Selexipague_HAP_CP_51.pdf)

## APÊNDICE A - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### 1. Apresentação

Este Protocolo Estadual se destina a profissionais da saúde, pacientes com Hipertensão Arterial grupo 1 e gestores do Estado de Santa Catarina. O documento foi elaborado visando a disponibilização de terapia combinada com os medicamentos já disponibilizados pelo PCDT do Ministério da Saúde, além da incorporação do medicamento Selexipague.

A elaboração deste Protocolo Estadual iniciou em julho 2021, com o recebimento na DIAF/SES/SC da solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual (PE) para tratamento farmacológico da Hipertensão Pulmonar (HP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no estado de Santa Catarina, por meio do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, sendo o demandante a Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia (ACAPTI).

Após encaminhamento de documentos à DIAF/SES/SC por parte da demandante com a finalidade de apoiar a sua solicitação, ocorreu a primeira reunião do Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT) da DIAF/SES/SC, inicialmente formado por 4 membros, as quais avaliaram o documento, desenvolveram um cronograma e estruturaram os trabalhos para produção do PE.

Outros profissionais, especialistas na área de Pneumologia foram convidados a colaborar com o trabalho e foi realizada a primeira reunião entre o GT-PIT e colaboradores (equipe de médicos da ACAPTI e médico da Comissão Médica DIAF/SES/SC) para a definição do escopo do PE e esclarecimentos a respeito do levantamento de evidências clínicas apresentadas.

Após a reunião, a elaboração de um Relatório de Recomendação Preliminar para a elaboração de um PE foi iniciada pelo GT-PIT, realizando revisão sistematizada de literatura, com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que respaldassem o uso seguro e eficaz da terapia combinada, subsidiando um possível escalonamento de tratamento. A revisão também objetivou avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos solicitados para o tratamento de HP grupo 1 (HAP). Este Relatório passou por uma consulta pública de vinte dias e resultou na elaboração de um Relatório de Recomendação Final, o qual foi apresentado na 122ª. Reunião Ordinária da Comissão de Farmácia e Terapêutica/Diretoria de Assistência

Farmacêutica/Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (CFT/DIAF/SES) e posteriormente pelo Secretário de Estado da Saúde. Após as considerações da CFT/DIAF/SES houve a elaboração do Protocolo Estadual.

## **2. Busca da evidência e recomendações**

A revisão de literatura foi realizada para investigar as evidências descritas na literatura sobre terapia combinada entre os medicamentos já designados no PCDT de HAP<sup>2</sup>. Com relação a incorporação do Selexipague, realizou-se a leitura e análise crítica das revisões feitas pela CONITEC, não havendo revisão posterior à publicação do relatório<sup>3</sup>.

Pergunta de Pesquisa: Quais os critérios podem ser utilizados para preconizar terapia combinada dos medicamentos previamente recomendados no PCDT, em pacientes com HAP grupo 1 “clássica” (sem comorbidades)?

A busca de literatura se iniciou com a seleção das referências citadas no documento enviado pela ACAPTI que abordou a terapia combinada. Após análise destas referências, recorreu-se à base de dados MEDLINE via PubMed, entre os meses de outubro e novembro de 2022, tendo em vista evidência empírica de que essa base identifica cerca de 90% dos estudos de interesse. Realizou-se a seguinte estratégia de busca: com o termo “*pulmonary arterial hypertension*”, localizamos: 1.166 ensaios clínicos; 175 meta-análises e 234 revisões sistemáticas de literatura. Após, foi adicionado o termo “*combination therapy*” e localizou-se 136 ensaios clínicos; 16 meta-análises e 27 revisões sistemáticas de literatura. Os artigos resgatados na base foram publicados entre os anos de 1970 e 2021.

Do quantitativo descrito na combinação dos dois termos, foram selecionados 16 ensaios clínicos, 4 meta-análises e 10 revisões sistemáticas de literatura (Figura 2).

## **3. Consulta pública**

A Consulta Pública DIAF/SES/SC nº 01/2022 foi realizada entre os dias 10/02/2022 e 01/03/2022. Foram recebidas 57 contribuições e todas foram analisadas.

---

<sup>2</sup> Brasil. Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Arterial Pulmonar. Brasília (DF). 2014.

<sup>3</sup> Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório de Recomendação Conitec: Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá, 2021. [acessado 2021 nov 24]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602\\_Relatorio\\_Selexipague\\_HAP\\_CP\\_51.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_Selexipague_HAP_CP_51.pdf)

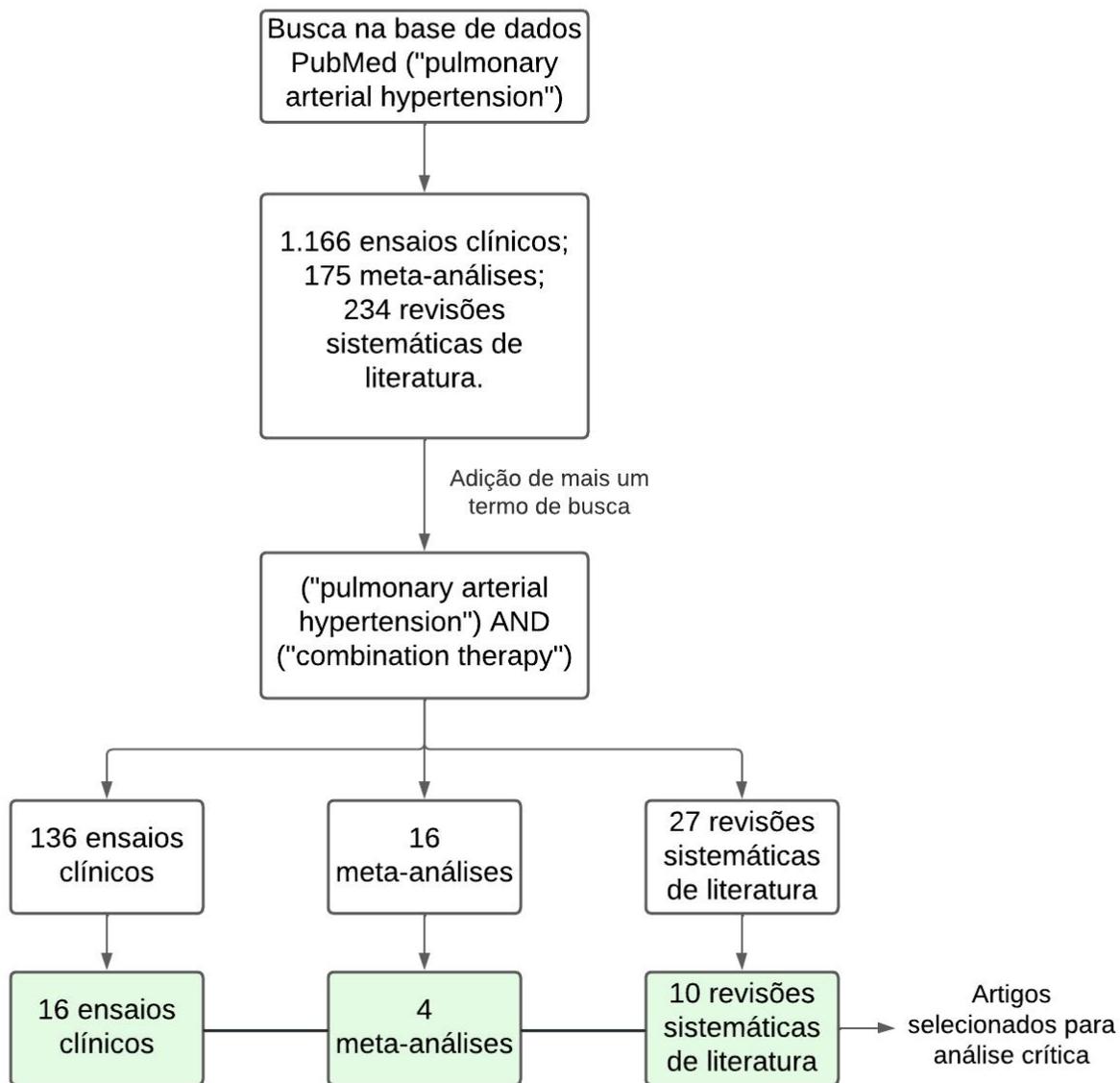
#### **4. Avaliação da Comissão de Farmácia e Terapêutica/Diretoria de Assistência Farmacêutica/ Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina**

No dia 19 de maio de 2022, o Relatório de Recomendação Final para a elaboração de um PE foi submetido à CFT/DIAF/SES em sua 122ª Reunião Ordinária. Foi realizada apresentação do Relatório Final para apreciação dos participantes e posterior elaboração de contra parecer.

No dia 15 de junho de 2022 foi apresentado o contra parecer elaborado pela CFT/DIAF/SES que apontou as seguintes considerações: com relação a análise de evidências que consta no relatório, esse núcleo nada tem a declarar, considerando impecável as considerações realizadas pelo GT-PIT. No item que trata do Acesso aos Medicamentos, restaram duas dúvidas: Em relação às especialidades médicas, considerando a dificuldade de especialidades na rede SUS, essa situação não poderia comprometer o acesso deste paciente ao PE? e por qual motivo obrigatoriamente deverão ser somente estes especialistas, uma vez que o objetivo é desburocratizar o acesso dos pacientes e diminuir a demanda judicial?

No dia 23 de junho de 2022, na 123ª Reunião Ordinária, os questionamentos do contra parecer foram esclarecidos pelo GT-PIT e após realizada a votação do Relatório de Recomendação Final, o qual foi aprovado pela maioria dos membros da CFT/DIAF/SES presentes na reunião. Os esclarecimentos das dúvidas apontadas pela CFT foram discutidos no anexo III do Relatório de Recomendação Final.

Figura 2 - Fluxograma da seleção de evidências



Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2021.

## ANEXO A - ADMINISTRAÇÃO E TITULAÇÃO DE SELEXIPAGUE

A utilização de Selexipague é iniciada com uma fase de titulação de dose. A dose inicial recomendada é de 200 microgramas administrado duas vezes ao dia, com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos adversos (EA) que não possam mais ser tolerados ou manejados com uso de outros medicamentos. A titulação pode levar até 8 semanas considerando os pacientes com dose tolerada de até 1600 microgramas<sup>1</sup>.

Para encontrar a dose de estabilização de cada paciente, objetiva-se reconhecer a dose máxima tolerada de cada indivíduo, por meio do aparecimento de EA. Estes devem ser acompanhados semanalmente pelo médico e profissionais de saúde para manejo clínico e reconhecimento da dose máxima tolerada. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de EA farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não possa mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose ou titulação deve ser mantida, sendo esta a dose de estabilização (Anexo 1).

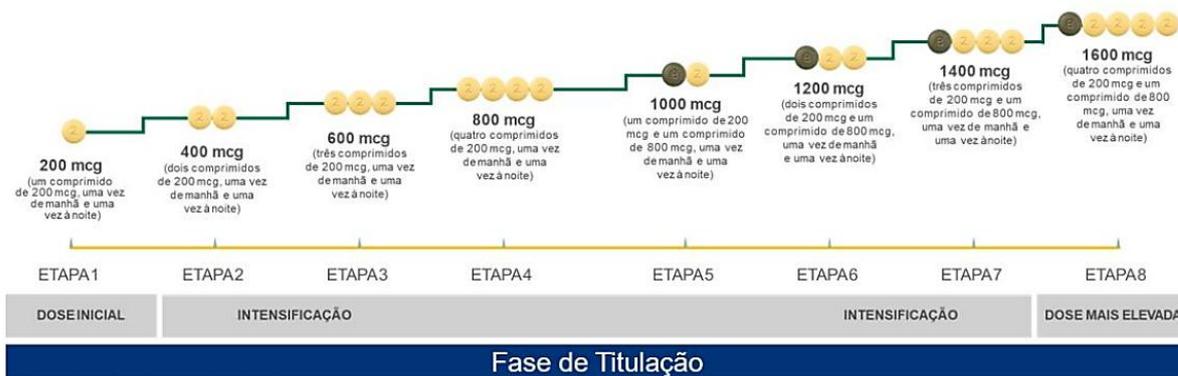
No primeiro mês da titulação, é necessária uma caixa de 140 comprimidos de 200 microgramas para que sejam compostas as doses de 200 até 800 microgramas. Já no segundo mês, o paciente necessita de uma nova caixa de 140 comprimidos de 200 microgramas e de uma caixa de 60 comprimidos de 800 microgramas para compor as doses de 1000 até 1600 microgramas.

O passo a passo, assim como a combinação de comprimidos para cada dose durante o processo de titulação, pode ser visto na Figura 1<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Uptravi (selexipague) [Bula de remédio]. 2019. p. 16.

Figura 3 - Titulação do Selexipague



Cada etapa tem duração de aproximadamente 1 semana

Imagem elaborada a partir da Bula de Uptravi

Fonte: Bula do medicamento.<sup>1</sup>

A maior dose tolerada atingida durante a fase de titulação é a que deve ser mantida durante a fase de manutenção do tratamento. Durante a titulação, eventos adversos são esperados. Nesse momento é importante que o médico e os profissionais de saúde realizem o acompanhamento do paciente e a comunicação entre ambos é fundamental para a alteração de dose ou o manejo clínico dos eventos adversos. É importante notar que, para a fase de manutenção do tratamento, existem apresentações específicas de Selexipague para cada uma das doses, de maneira que a posologia durante a fase de manutenção é de apenas 2 comprimidos ao dia<sup>5</sup>.

Figura 4 - Apresentações de Selexipague



Fonte: Bula do medicamento.<sup>1</sup>

A ocorrência de eventos adversos associados com a via das prostaciclina é esperada no tratamento com Selexipague. Desta maneira, é importante ressaltar que grande parte desses eventos pode ser manejada pela equipe médica. A Tabela 1 apresenta a sugestão de manejo para os eventos adversos mais comuns.

<sup>5</sup> Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Uptravi (selexipague) [Bula de remédio]. 2019. p. 16.

QUADRO 5- Estratégia de manejo dos eventos adversos mais comuns durante a titulação de Selexipague

Evento adverso	Estratégia de manejo
<b>Dor de cabeça leve/moderada</b>	Paracetamol, tramadol.
<b>Dor de cabeça grave</b>	Hidrocodona, oxicodona.
<b>Diarreia</b>	Difenoxilato/atropina. Loperamida. Titulação crescente lenta ou redução da dose. Alterações nutricionais: aumentar fibras, sem glúten, baixa gordura, dieta BRAT (Bananas, arroz, molho de maçã, torradas) Probiótico. Diminuir diurético. Descartar outras causas, como <i>Clostridium difficile</i> .
<b>Rubor/erupção cutânea</b>	Titulação crescente/decrescente lenta só se absolutamente necessário. Compressas frias, comprimir na parte de trás do pescoço.
<b>Náusea/vômito</b>	Administrar com alimentos, coma pequenas refeições frequentes, refeições a base de gengibre. Antieméticos: Ondasentrona. Exclusão de gravidez, encaminhar para gastroenterologista, titulação lenta ou diminuição da dose.
<b>Controle da dor</b>	Triagem para deficiência de ferro; Gabapentina pode ser um analgésico mais bem sucedido para dor nas pernas.
<b>Dor nas pernas</b>	Triagem para deficiência de ferro; Gabapentina pode ser um analgésico mais bem sucedido para dor nas pernas.
<b>Dor na mandíbula</b>	Normalmente, nenhuma intervenção é necessária; tranquilizar o paciente que o quadro melhora com o tempo. Dar mordidas lentas ou goles de água; evitar doces duros, mascar chiclete antes de comer.
<b>Dor no local</b>	Gelo, banho quente com sal de epsom, gel de aloe vera. Agentes anestésicos, agentes vasoconstritores, corticoesteróides, inibidores de calcineurina.

Fonte: Kingman *et al.* (2017)<sup>6</sup>.

Em resumo, o tratamento com Selexipague é iniciado com uma fase de titulação para identificação da dose máxima tolerada para cada paciente. Após o reconhecimento da dose de estabilização esta será a dose de manutenção do medicamento.

Os eventos adversos são mais comuns durante a fase de titulação do que na de manutenção do tratamento.<sup>1</sup> Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o

<sup>6</sup> Kingman M, Archer-Chicko C, Bartlett M, Beckmann J, Hohsfield R, Lombardi S. Management of prostacyclin side effects in adult patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(3):598–608.

tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose de manutenção, deve ser considerado tratamento sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo.

A maior parte dos eventos adversos podem ser manejados de maneira simples pela equipe médica, favorecendo a manutenção do tratamento e os benefícios de longo prazo do tratamento para os pacientes.