

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TRIPLA TERAPIA COM SELEXIPAGUE COMPARADA À DUPLA TERAPIA PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

### **EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRIPLE THERAPY WITH SELEXIPAG COMPARED DUAL THERAPY FOR TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE**

**ARAÚJO**, Wattusy Estefane Cunha de<sup>1</sup>  
**BARBOSA**, Aurélio de Melo<sup>2</sup>

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [wattusy.araujo@goias.gov.br](mailto:wattusy.araujo@goias.gov.br)
2. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br)

#### **RESUMO**

**Tecnologia:** Selexipague e outros medicamentos de controle da Hipertensão Arterial Pulmonar grupo 1. **Indicação:** Tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar grupo 1. **Pergunta:** Há superioridade em eficácia e segurança da tripla terapia com selexipague, comparado a dupla terapia, disponível no SUS, no tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar grupo 1? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (overview) de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta risco de viés da Cochrane. **Resultados:** Foi selecionado um ensaio clínico randomizado, especificamente um artigo contendo análise de subgrupo de dados desse estudo. **Conclusão:** As evidências demonstraram redução do número de hospitalizações relacionadas à HAP e de eventos de progressão da doença no tratamento de selexipague em tripla terapia em pacientes na classe funcional II, quando comparada à dupla terapia sem selexipague. A tripla terapia é tão segura quanto a dupla terapia, pois tem riscos similares de eventos adversos e eventos adversos sérios. A tripla terapia não é diferente da dupla terapia no risco da mortalidade geral.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial Pulmonar/tratamento farmacológico; Terapia/Ampliada; Selexipague; Resultado do tratamento; Revisão Sistemática.

#### **ABSTRACT**

**Technology:** Selexipag and other drugs for the control of Pulmonary Arterial Hypertension group 1. **Indication:** Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension group 1. **Question:** Is there superiority in efficacy and safety of triple therapy with selexipag, compared to dual therapy, available in the SUS, in the treatment of pulmonary Arterial Hypertension group 1? **Methods:** Rapid review of evidence (overview) of randomized clinical trials and systematic reviews, with a bibliographic survey carried out in the PUBMED database, using a structured search strategy. **Results:** A randomized clinical trial was selected, specifically an article showing a subgroup analysis of data from this study. **Conclusion:** Evidence showed a reduction in the number of Pulmonary Arterial Hypertension related hospitalizations and disease progression events in the treatment of selexipag in triple therapy in patients in functional class II, when compared to dual therapy without selexipag. Triple therapy is as safe as dual therapy, as it has similar risks of adverse events and serious adverse events. Triple therapy is no different from dual therapy in the risk of overall mortality.

**Keywords:** Pulmonary Arterial Hypertension. Therapy/Broad. Selexipag. Treatment Outcome. Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**CF:** Classe funcional.

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

**ECR:** Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

**ERA:** receptor de endotelina.

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

**HAP:** Hipertensão Arterial Pulmonar.

**HR:** Hazard ratio ou razão de azar.

**IC95%:** Intervalo de Confiança de 95%.

**MD:** Diferença média

**NYHA/WHO:** New York Heart Association/World Health Organization.

**OR:** *odds ratio* ou razão de chances.

**PCDT:** Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

**PDE-5i:** Inibidores da Fosfodiesterase-5.

**PUBMED:** Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

**RA:** Risco absoluto.

**RD:** *risk difference* ou diferença de risco absoluto.

**RoB:** Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane.

**RR:** Razão de Risco.

**RS:** Revisão(ões) sistemática(s).

**RVP:** Resistência Vascular Periférica

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**TC6M:** Teste de caminhada de 6 minutos.

**WHO:** *World Health Organization* ou Organização Mundial de Saúde.

## INTRODUÇÃO

### Contexto

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é definida como pressão pulmonar média igual ou superior 25 mmHg e resistência vascular pulmonar maior que 3 unidades woods. Esses parâmetros são medidos pelo cateterismo cardíaco direito, exame padrão ouro para o diagnóstico, definição das características etiológicas e direcionamento da terapia medicamentosa. Os subtipos são de 1 a 5 categorias segundo a WHO (World Health Organization) e de acordo com os mecanismos responsáveis. A HAP grupo 1 refere-se à obstrução do fluxo pré-capilar, independente de tromboembolismo ou doença pulmonar hipoxêmica. A HAP é uma doença rara, com prevalência estimada de 10 a 52 casos por milhão.<sup>1</sup>

A classificação Funcional de HAP, da NYHA/WHO, compreende:

- Classe Funcional I (CF-I): pacientes com HAP, mas sem limitação da capacidade de exercício (as atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope);
- Classe Funcional II (CF-II): a HAP resulta em discreta limitação da capacidade de exercício (esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope);
- Classe Funcional III (CF-III): há relevante limitação capacidade de exercício (os pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope);
- Classe Funcional IV (CF-IV): há incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas (há sinais de falência ventricular direita, dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, o desconforto aumenta com qualquer esforço feito).<sup>2</sup>

Os pacientes classificados em CF-I ou CF-II, conforme a classificação da NYHA/WHO, têm

risco baixo de mortalidade em 1 ano. Os pacientes na CF-III têm risco intermediário, e os da CF-IV, tem alto risco de mortalidade em 1 ano.<sup>3</sup>

Pessoas com HAP frequentemente respondem a terapias modificadoras específicas da doença, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio, análogos da prostaciclina, antagonistas do receptor de endotelina e inibidores da fosfodiesterase-5.<sup>1</sup>

Os seguintes medicamentos estão disponíveis na RENAME (relação nacional de medicamentos), no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento específico de HAP: sildenafil, bosentana, ambrisentana e iloprostá. Pacientes identificados com teste de vasorreatividade positivo durante o cateterismo cardíaco direito podem ser tratados com bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, diltiazem, anlodipina). Para os pacientes que não apresentam teste de vasorreatividade positivo, são três as vias fisiopatológicas alvo dos medicamentos atualmente disponíveis: a via da prostaciclina (envolve o medicamento disponível no SUS, iloprostá), a via do óxido nítrico (envolve os medicamentos sildenafil e tadalafila) e a via da endotelina-1 (representada pelos medicamentos ambrisentana, bosentana e macitentana).<sup>3</sup>

Selexipague é um agonista seletivo do receptor de prostaciclina (IP) estruturalmente distinto da prostaciclina. É rapidamente hidrolisado a um metabólito de ação prolongada que se liga aos receptores IP, resultando nas mesmas ações que a prostaciclina – vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e efeitos anti-inflamatórios.<sup>1</sup>

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

O medicamento UPTRAVI®, princípio ativo selexipague, possui registro na ANVISA número 112363429, válido até janeiro de 2028<sup>4</sup>. Não existem genéricos ou similares.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

Sim, a tecnologia foi analisada pela CONITEC, que emitiu relatório sobre a incorporação do medicamento no SUS, recomendando-a.<sup>5</sup>

## **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

Há PCDT do Ministério da Saúde para HAP, publicado em 2014, com opções de medicamentos disponíveis no SUS para monoterapia da HAP, mas este não inclui o selexipague. O selexipague já foi autorizado pela CONITEC, mas ainda não foi publicada nova versão do PCDT com a inclusão.<sup>2</sup>

Há PCDT do Estado de Goiás para a HAP, publicado em 2021, que propõe a combinação de medicamentos específicos de HAP, com terapia dupla (pacientes de risco baixo/intermediário para mortalidade em 1 ano) ou tripla (intermediário/alto risco), ficando a monoterapia para casos de exceção.<sup>3</sup>

## **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

Há superioridade em eficácia e segurança do selexipague em tripla terapia, comparado à dupla terapia, no tratamento de HAP?

**P:** Pacientes com diagnóstico de HAP confirmado, de 18 a 75 anos, sintomáticos.

**I:** Selexipague em tripla terapia.

**C:** placebo (dupla terapia).

**O:** melhora na distância percorrida no TC6M, redução da RVP, melhora na classificação funcional da NYHA/WHO, redução de mortalidade, redução da incidência de piora clínica, eventos adversos e eventos adversos graves.

**S:** revisão sistemática (RS) ou ensaio clínico randomizado (ECR)

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.<sup>6</sup>

## **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS que avaliasse a eficácia e segurança da utilização de selexipague em tripla terapia, comparada à dupla terapia, no

tratamento de HAP. As RS, para serem selecionadas, deveriam ter: sido publicadas o mais recente possível; revisado o maior número de ensaios clínicos realizados até 2022; feito meta-análise, resumindo os dados dos desfechos. Na escolha das RS, seria feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

Caso não se encontrasse RS disponíveis na literatura, seriam utilizados ECR que avaliassem a eficácia e segurança de selexipague em tripla terapia, comparada à dupla terapia, para o tratamento de HAP.

### **Definição da estratégia e realização da busca**

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED, em janeiro de 2022, conforme o quadro 1. Busca adicional foi realizada na página eletrônica da CONITEC, por relatórios de recomendação (com pareceres técnico-científicos) produzidos pelo Ministério da Saúde.

### **Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

<b>Estratégia na base PUBMED</b>	<b>Resultados</b>
(selexipag "pulmonary arterial hypertension") AND (Therapy/Broad[filter])	105

### **Seleção das evidências**

A pesquisa recuperou 105 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionados 1 ECR<sup>7</sup> que foi inteiramente lida e analisada, verificando se cumpria os critérios de inclusão, sendo escolhida para compor esta revisão rápida. Não foram encontradas revisões sistemáticas que atendessem aos critérios de inclusão.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

O risco de viés do ECR<sup>7</sup> foi avaliado através da ferramenta Risk of Bias<sup>8</sup> (RoB), da Colaboração Cochrane. Essa avaliação não foi feita pelos autores do presente estudo, mas foi extraída de uma RS<sup>1</sup> que incluía o ECR selecionado.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Análise das evidências disponíveis**

Araújo WEC, Barbosa AM. Eficácia e segurança da tripla terapia com selexipague comparada à dupla terapia para tratamento de hipertensão arterial pulmonar: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde de Goiás "Cândido Santiago". 2022;8(e80020):1-12.

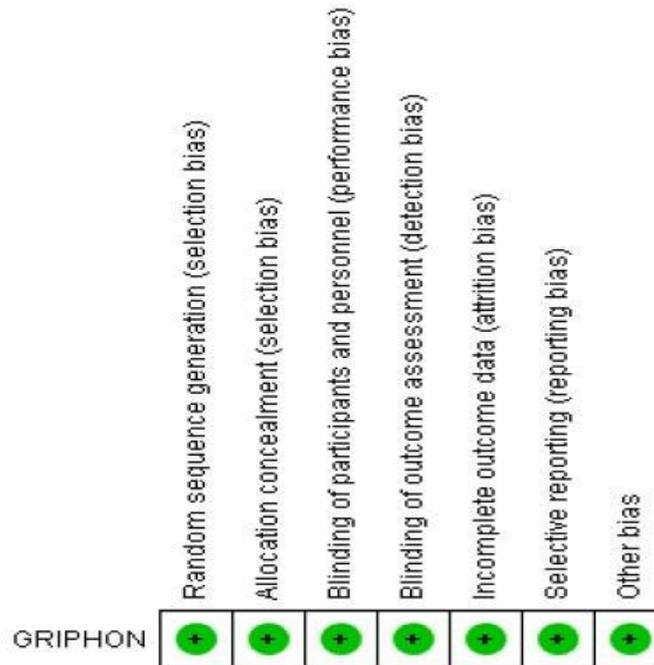
O quadro 2 apresenta o resumo analítico do ECR incluído. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada na figura 1.

### Quadro 2. Características do ECR incluído.

Estudo	<i>Coghlan et al.</i> <sup>7</sup>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e segurança de selexipague em tripla terapia, comparada à dupla terapia, em pacientes com HAP.
<b>Métodos</b>	O estudo de fase III, GRIPHON, registrou 1156 pacientes com HAP, destes 376 em dupla terapia. O artigo apresenta uma análise <i>post hoc</i> do GRIPHON. As razões de risco (RRs) e Intervalos de confiança de 95% (CI) foram calculados usando modelos de risco Cox proporcional para determinar a resposta de selexipague (em tripla terapia) versus placebo (terapia dupla) no desfecho primário composto de morbidade/mortalidade. Características da linha de base e eventos adversos foram resumidos de forma descritiva.
<b>Conclusões</b>	Selexipague em tripla terapia comparada à dupla terapia de ERA e PDE-5i, em tratamento variando de 30 semanas a 2 anos, reduz o risco de desfecho composto de morbimortalidade (morte por HAP, hospitalização por piora do quadro clínico, progressão da doença), efeito esse que é observado apenas na CF-II, mas não na CF-III. A tripla terapia não reduz a mortalidade geral, mas aumenta o risco de descontinuação de devido a efeitos adversos, principalmente cefaléia, diarreia, náusea, astenia e dispneia de esforço.
<b>Limitações</b>	Os grupos analisados e o número de eventos neste artigo de análise <i>post hoc</i> foram menores do que na análise geral do estudo GRIPHON. Portanto, o estudo não teve poder para demonstrar os efeitos do tratamento nesses grupos, assim os valores de p não são informativos.  Inclusive não houve diferenças estatísticas significativas entre grupos na mortalidade por todas as causas, por causa do baixo número de eventos e largos intervalos de confiança.  Os pacientes foram avaliados de acordo com os sintomas iniciais da CF da NYHA/WHO. Embora a CF seja um dos marcadores prognósticos importantes na HAP, é uma medida subjetiva, e as diretrizes atuais recomendam o uso de múltiplos parâmetros para avaliação. Os autores relatam ter mitigado esse problema com a realização de teste de caminhada de 6 minutos para todos os pacientes.
<b>Evidência</b>	Baixo risco de viés (alta qualidade metodológica).

Fonte: os próprios autores deste estudo.

**Figura 1. Risco de viés do estudo GRIPHON<sup>7</sup> (Risk of bias – RoB).**



Fonte: Barnes *et al.*<sup>1</sup>

### Síntese dos resultados

Coghlan *et al.*<sup>7</sup> realizaram uma análise *post hoc* do estudo de fase III GRIPHON, estudo global, multicêntrico, duplo cego, randomizado, placebo-controle. Este estudo incluiu pacientes de 18 a 75 anos com diagnóstico confirmado de HAP com a forma idiopática ou associada a doenças do tecido conjuntivo, vírus da imunodeficiência adquirida, ou exposição a drogas, todos aqueles com shunts congênitos sistêmica-pulmonares simples com reparo (> 1 ano). Pacientes elegíveis para o estudo apresentavam valores de TC6M de 50 a 450 metros e de RVP de pelo menos 5 unidades Woods (400 dyn s cm<sup>-5</sup>) na linha de base. Pacientes virgens de tratamento ou recebendo um medicamento ERA, PDE-5i, ou ambos, em doses que foram estáveis por pelo menos 3 meses antes da randomização. Os pacientes receberam uma mediana de 63 semanas de tratamento com tripla terapia de selexipague (1º quartil de 30 semanas, 3º quartil de 104 semanas) ou mediana de 64 semanas de dupla terapia com placebo de selexipague (1º quartil de 38 semanas, 3º quartil de 102 semanas)<sup>7</sup>.

O ECR registrou 1156 pacientes com HAP, destes 376 utilizavam terapia dupla (ERA e PDE-

5i) como tratamento de base e que estavam controlados, sendo incluídos na análise *post hoc* de Coghlan et al.<sup>7</sup> Foram avaliadas a eficácia e segurança do selexipague como terceiro agente nesses pacientes e foram analisados seus sintomas, conforme sua CF da NYHA/WHO: 115 estavam na CF II e 255 estavam na CF-III, de acordo com sintomas basais. Devido ao baixo número de pacientes em CF-IV, estes não foram incluídos na análise. Os pacientes em CF-III apresentavam desempenho no TC6M de 50 m a menos em comparação aos pacientes em CF-II (esses pacientes eram mais idosos e a maioria possuíam HAP associada a doença do tecido conjuntivo).<sup>7</sup>

O impacto no desfecho primário, morbidade/mortalidade, a adição de selexipague versus placebo à terapia de combinação dupla foi consistente com o efeito encontrado no estudo geral do GRIPHON (RR= 0,63 [0,44; 0,90] IC95%). Os eventos de desfecho primário relatados com maior frequência foram aqueles relacionados à morbidade, predominantemente hospitalização por agravamento da HAP e progressão da doença (representando 81,1% dos eventos gerais de mortalidade/morbidade).<sup>7</sup>

Quando se considera a classe funcional, houve uma redução de risco da morbidade/mortalidade no grupo tratado com selexipague em comparação ao placebo em pacientes em CF-II (RR= 0,36 [0,14; 0,91] IC95%), mas não houve diferença de risco entre selexipague e placebo nos pacientes em CF-III (RR= 0,74 [0,50; 1,10] IC95%).<sup>7</sup>

Uma redução relativa no risco de eventos de morbidade/mortalidade com selexipague versus placebo pode ser mais pronunciada em pacientes com sintomas de CF-II. No entanto, é preciso cautela para evitar a interpretação excessiva de análises de subgrupos; o número de eventos de morbidade/mortalidade no grupo CF-II foi baixo (6% de todos os eventos no estudo), a interação valor p de 0,1436.<sup>7</sup>

Em relação aos desfechos secundários, o tratamento com selexipague resultou em uma redução de 39% no risco de morte por HAP ou hospitalização por piora da HAP em comparação com placebo (RR= 0,61 [0,39; 0,96] IC95%), similar aos resultados da amostral total do GRIPHON. A grande maioria desses eventos foram hospitalizações. No subgrupo com CF-III, não houve diferenças estatísticas significativas nesse desfecho secundário (RR=

0,71 [0,43; 1,18] IC95%). Houveram menos eventos no braço selexipague ( $n = 3$ ) em comparação com o placebo ( $n = 11$ ) em pacientes com CF-II; no entanto, havia poucos eventos para realizar comparações estatísticas significativas.<sup>7</sup>

Sobre outro importante desfecho secundário, morte por todas as causas até o final do estudo, houve 30 pacientes (16,8%) do braço selexipague e 34 pacientes (17,3%) no braço placebo que morreram (RR= 1,06 [0,65; 1,73] IC95%), ou seja, a tripla terapia com selexipague não diminuiu a mortalidade geral dos pacientes, quando comparada à dupla terapia, sendo também resultado consistente com os dados gerais do GRIPHON.<sup>7</sup>

Quanto à morte por HAP, não houve mortes no grupo tratado com selexipague e 2 óbitos no grupo placebo (RR= 0,22 [0,01; 4,55] IC95%), porém a diferença de risco não tem significância probabilística devido ao baixo poder estatístico do estudo.

Em comparação com os resultados da amostra geral do GRIPHON, o risco de descontinuações terapêuticas prematuras devido a eventos adversos era maiores para a tripla terapia com selexipague que com a dupla terapia e placebo (RR= 2,549 [1,41; 4,42] IC95%). Os eventos adversos mais frequentes que levaram à descontinuação no grupo selexipague (para eventos com 1% de diferença entre selexipague e placebo) foram cefaleia (4,5%), diarreia (4,5%), náusea (2,8%), astenia (1,7%), e dispneia de esforço (1,1%). Os riscos de eventos adversos e de eventos adversos graves de selexipague eram semelhantes ao do placebo (eventos adversos, selexipague RA= 97,8%, placebo RA= 99,0%; RR= 0,99 [0,96; 1,01] IC95%; eventos adversos graves, selexipague RA= 44,7%, placebo RA= 52,8%; RR= 0,85 [0,69; 1,04] IC95%). Portanto a tripla terapia com selexipague era tão segura quanto a dupla terapia.<sup>7</sup>

A RS de Barnes et al.<sup>1</sup> buscou determinar a eficácia e a segurança da prostaciclina, análogos de prostaciclina e agonistas dos receptores de prostaciclina para pacientes com HAP (adultos e crianças), comparados ao placebo. Os desfechos primários incluídos foram: CF (NYHA-WHO), TC6M e mortalidade. Foram incluídos 7 ECR com 3765, adultos em sua maioria, com uma duração média de 12 semanas.<sup>1</sup>

Na RS<sup>1</sup>, dois estudos (n= 1.199 participantes), incluindo o GRIPHON, compararam selexipague (em monoterapia, dupla terapia ou tripla terapia) com placebo em tratamentos de curto prazo. Nenhum estudo comparou selexipague com análogos da prostaciclina. Conforme a meta-análise<sup>1</sup>, houve um ganho estatisticamente significativo na distância percorrida no TC6M (MD= +12,62 metros [+1,90; +23,34] IC95%; evidência de alta certeza no GRADE), mas cujo valor não era clinicamente importante (quando se considera o valor da diferença clínica minimamente importante, que é 41 metros<sup>9</sup>). Não houve diferenças estatísticas significativas entre selexipague e placebo quanto a efeito de melhora da CF (OR= 1,61 [0,17; 15,63] IC95%; moderada certeza de evidência no GRADE) e da mortalidade geral (RD= 1,61 [0,17; 15,63] IC95%; moderada certeza de evidência). Houve menos piora clínica com selexipague (OR= 0,47 [0,37; 0,60] IC95%), embora com mais efeitos colaterais<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

As evidências de um único ECR, disponível na literatura, demonstraram redução do número de hospitalizações relacionadas à HAP e de eventos de progressão da doença na tripla terapia com selexipague, quando comparado à dupla terapia sem selexipague, em tratamento de 30 semanas a 2 anos. A tripla terapia é tão segura quanto a dupla terapia, pois tem riscos similares de eventos adversos e eventos adversos sérios. A tripla terapia não é diferente da dupla terapia no risco da mortalidade geral.

Mesmo que os dados indiquem que o selexipague forneça um benefício incremental para pacientes que já recebem ERA e PDE-5i, eles também mostram que aproximadamente 40% dos pacientes recebendo dupla terapia (sem selexipague) e 26% daqueles em tripla terapia (com selexipague) continuam a experimentar eventos de progressão da doença. Essas observações refletem a natureza crônica e progressiva da doença.

## DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Wattusy não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Database Syst Rev*. 2019 May 1;5(5):CD012785. Available: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012785.pub2>.
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar [Internet]. Brasília; 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>
3. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GO). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) complementares de diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial pulmonar no Estado de Goiás. Goiânia: SES-GO; 2021. Disponível em: <http://repositorio.saude.go.gov.br/xmlui/handle/123456789/73>
4. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Uptravi®: bula do profissional [Internet]. São Paulo: Janssen; 2021. 19 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=uptravi>
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (BR). Recomendações da Conitec [Internet]. 2022. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>.
6. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>.
7. 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*. 2018 Feb;18(1):37-47. Available: <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z>.
8. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche JC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011;343:d5928. Available: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
9. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The minimal important difference in borg dyspnea score in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 May 4];13(6):842–9. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201512-824OC>.