



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 2020/2019

Vitória, 03 de dezembro de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 2ª Vara de São Gabriel da Palha – MM. Juiz de Direito Dr. Douglas Demoner Figueiredo – sobre o fornecimento do medicamento: **Ambrisentana 10 mg.**

I -RELATÓRIO

1. De acordo com a petição inicial a Requerente apresenta Hipertensão arterial pulmonar grave secundária à tromboembolismo pulmonar crônico necessitando como medida urgente o fornecimento do medicamento ambrisentana 10mg ao seu tratamento.
2. Às fls. 13, consta laudo médico em papel timbrado do HUCAM, emitido em 12/08/2019 pela pneumologista Dra. Livia M. Silva Gama, informando que a paciente é portadora de Hipertensão arterial pulmonar grave secundária à tromboembolismo pulmonar crônico. Apresenta alto risco de mortalidade de acordo com cateterismo cardíaco. Está em avaliação no HC de São Paulo para avaliação de tromboendarterectomia, porém a cirurgia foi contraindicada temporariamente devido aos parâmetros hemodinâmicos. Foi indicado ambrisentana + sildenafil para melhora desses parâmetros e consequente melhora clínica para numa posterior avaliação (jan/20) decidir se a paciente teria condições para o procedimento proposto. O tratamento definitivo para a condição seria a tromboendarterectomia.
3. Às fls. 35, consta Parecer de auditoria clínica da SESA, realizada por pneumologista



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

com data de 15/10/19 e indeferimento com conclusão de que não preenche os critérios de inclusão para sildenafil e ambrisentana do protocolo de hipertensão pulmonar do Ministério da Saúde.

4. Consta resultados de exames laboratoriais.
5. Às fls. 24, consta espirometria realizada em 25/06/19, indicando CVF e VEF1 dentro do previsto, e no limite inferior da normalidade. Ausência de resposta ao broncodilatador.
6. Consta angiotomografia de artérias pulmonares em 28/05/19, indicando tromboembolismo pulmonar crônico e hipertensão pulmonar.
7. Às fls. 20 e 21, consta manometria e oximetria realizada em 16/07/19.
8. Consta ecocardiograma realizado em 06/08/19 indicando hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo moderada e insuficiência mitral, aórtica e tricúspide discretas,

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. **Portaria Nº 35 do Ministério da Saúde, 16 de janeiro de 2014 – publicada no DOU de 17/01/2014 (nº 12, seção 1, pág. 91), que aprova o Protocolo Clínico Diretrizes terapêuticas da Hipertensão Pulmonar.**

DA PATOLOGIA

1. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é caracterizada por pressão arterial média elevada da artéria pulmonar ((PAPm) \geq 25 mmHg) devido à obstrução tromboembólica arterial pulmonar (persistência de trombos organizados). Geralmente acomete pacientes com história conhecida de embolia pulmonar (EP) e PAP elevado



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

persistente por mais de 6 meses após o diagnóstico de EP. O nível elevado de PAP decorrente da obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares, seguida de remodelação distal, resulta em hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência ventricular direita. A HPTEC é classificada em 4 tipos, de acordo com a localização do trombo e com o processo patológico das paredes dos vasos, sendo: – Tipo 1 (25% dos casos) - trombo nas artérias pulmonares principais ou lobares; – Tipo 2 (40% dos casos) - espessamento e fibrose íntima com ou sem trombo organizado proximal às artérias segmentares – Tipo 3 (30% dos casos) - fibrose, teia intimal e espessamento com ou sem trombo organizado ocorrendo apenas em artérias distal segmentares e subsegmentarias – Tipo 4 (<5% dos casos) - vasculopatia arteriolar distal microscópica sem doença tromboembólica visível.

2. Intolerância ao exercício, fadiga e dispneia são os sintomas mais comumente relatados. Nos casos mais graves da doença, os pacientes podem relatar tonturas, síncope, dor torácica, hemoptise e edema de perna

DO TRATAMENTO

1. Após confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado (p. ex: varfarina), independente de ter indicação ou não à endarterectomia pulmonar. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar, atualmente o único tratamento curativo. A realização deste procedimento está prevista na tabela de procedimentos do SUS. A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião.
2. Para os pacientes ineligíveis à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão.
3. As recomendações de tratamento medicamentoso no cenário mundial são: - Riociguate



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

≤ 2,5 mg 3 três vezes ao dia. - Evitar o uso de bloqueadores de canais de cálcio. - O uso off-label de medicamentos aprovados para tratamento da hipertensão arterial pulmonar como os inibidores da fosfodiesterase (p. ex: sildenafil e tadalafila), antagonistas dos receptores de endotelina (p. ex: bosentana, ambrisentana) e prostanoídes (p. ex: epoprostenol e treprostinil) é aconselhado por muitos autores e pesquisadores, entretanto não configura prática recomendada.

DO PLEITO

1. **Ambrisentana:** Ambrisentana está indicada no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da Organização Mundial da Saúde – OMS) para aumentar a capacidade dos pacientes aos exercícios físicos, indicação referendada pelo CONITEC – Ministério da Saúde, nos casos de ausência de resposta ou contraindicação ao sildenafil.
2. **Ressaltamos que o uso da ambrisentana no tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é considerado off label, visto que a mesma só possui indicação aprovada em bula para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III.**

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Ambrisentana 10 mg** encontra-se **padronizado** na Relação Estadual de Medicamentos Especializados (REMEME) e no Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, (Port. 35 SAS/MS, 16/01/14), sendo disponibilizado pelas Farmácias Estaduais, conforme critérios de inclusão do referido Protocolo.
2. **No presente caso, trata-se de paciente com diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) secundária a tromboembolismo, ou seja, foi**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

definida uma causa, sendo então uma HAP secundária.

3. O relatório médico indica o uso de ambrisentana + sildenafil para melhora dos parâmetros e consequente melhora clínica para numa posterior avaliação (jan/20) decidir se a paciente teria condições para o procedimento proposto de endarterectomia.
4. Ocorre que o Protocolo da hipertensão pulmonar, prevê como **critério de exclusão** pacientes com hipertensão pulmonar em decorrência de outras condições conforme o IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Danna Point dentre eles, o Grupo 4: Hipertensão Pulmonar por doença tromboótica ou embólica crônica, como é o caso da requerente.
5. De acordo com o Protocolo, o nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado, não demonstrou efeito da sildenafil no teste de caminhada de 6 minutos, escore de dispneia de Borg, pressão de artéria pulmonar ou qualidade de vida. A melhora observada na classe funcional a favor do grupo sildenafil tem a limitação de não ter sido ajustada para diferenças basais encontradas entre os grupos.
6. **O uso de ambrisentana não foi avaliado na hipertensão pulmonar tromboembólica, na hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença cardíaca esquerda.**
7. Da mesma forma, o nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de bosentana no tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado duplo cego e placebo controlado não demonstrou efeito da bosentana na capacidade de exercício, melhora da classe funcional ou tempo até piora clínica.



Poder Judiciário

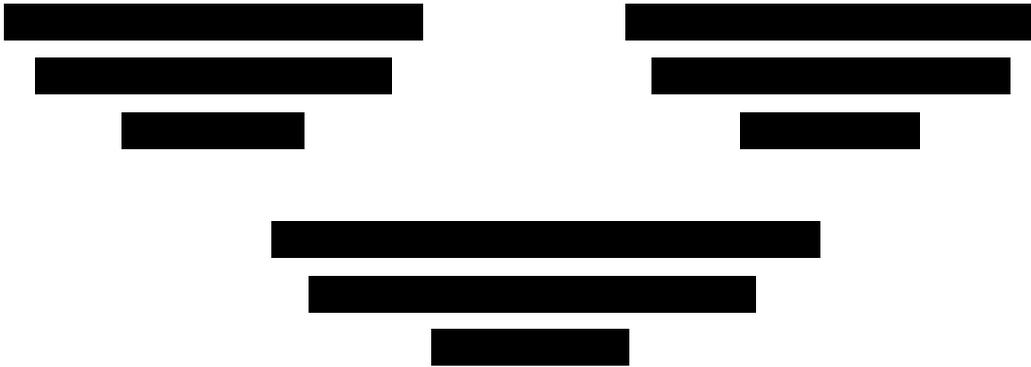
Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

8. Assim, esclarecemos que os protocolos terapêuticos contemplam a HAP de origem vascular periférica (seja idiopática, seja de causa identificada), de forma que o caso em tela, em que a hipertensão está sendo causada por obstruções tromboembólicas, pouco se espera de agentes farmacológicos que agem na periferia vascular.
9. **O uso da ambrisentana no tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é considerado off label, visto que a mesma só possui indicação aprovada em bula para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III.**
10. **Assim esclarecemos, que caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico assistente.**
11. Ressaltamos ainda que não encontramos evidências científicas ou protocolos terapêuticos que deem suporte à associação de sildenafil com ambrisentana.
12. Considerando que não consta dos autos relato pormenorizado sobre os tratamentos anteriormente realizados e classe funcional da HAP em que a paciente se encontra; considerando que a causa da hipertensão pulmonar da autora é tromboembólica; considerando tratar-se de medicamento de uso off-label, não registrado na ANVISA para esta indicação, considerando a ausência de benefícios claros no uso deste medicamento frente as outras opções terapêuticas registradas para o tratamento desta patologia, **este Núcleo conclui que não foram contemplados os quesitos técnicos como justificativa para a disponibilização do mesmo, pelo serviço público de saúde.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT



REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

Novembro de 2013 Disponível em

<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/AmbrisentanaBosentana-HAP-final.pdf>

LOPES, A.A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Setembro / 2005.

Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>