

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Dezembro/2022

Hipertensão Pulmonar

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hipertensão Pulmonar

Versão preliminar

Brasília – DF
2022

2022. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: www.gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011 foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080/1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Esses protocolos visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS e podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDTs são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para: diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Além disso, os PCDTs devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se referem, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, cujas competências são definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de realizar a revisão periódica dos PCDTs vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDTs é composta por representantes das seguintes secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização desse documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). É composto por treze membros, um representante de cada secretaria do Ministério da Saúde – o membro indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) é o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à apreciação e manifestação do titular da secretaria responsável pelo programa ou ação ao qual o documento está relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hipertensão Arterial Pulmonar é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Nesta atualização, houve a ampliação do escopo para Hipertensão Arterial, corroborada pela enquete da Conitec, com foco nas práticas e procedimentos não medicamentosos. Ainda, conforme recomendação da Conitec, o Ministério da Saúde incorporou o 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, no âmbito do SUS, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 53, de 6 de agosto de 2021, e; os medicamentos sildenafil e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do SUS, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 49, de 03 de junho de 2022. Destaca-se que o riociguat para tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, foi avaliado pela Conitec e não foi incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 24, de 11 de março de 2022.

Este PCDT apresenta informações sobre diagnóstico, tratamento e monitoramento de pessoas com Hipertensão Pulmonar.

A proposta de atualização do PCDT foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 115ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na sua 115ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 5

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

HIPERTENSÃO PULMONAR

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar¹. Este aumento de resistência pode estar associado a várias condições médicas subjacentes ou a uma doença que afete exclusivamente a circulação pulmonar².

Apesar de ser considerada uma doença rara, a HP está se tornando um problema de saúde global, cada vez mais comum e associada a um prognóstico ruim. Dados epidemiológicos estimam que a incidência mundial de HP seja entre 2 e 5 pacientes acometidos a cada milhão de adultos por ano, sendo que a incidência aumenta em indivíduos com idade acima de 65 anos³. Uma alta carga de mortalidade está associada à doença, principalmente quando há ausência de tratamento específico, nestes casos foi estimada uma sobrevida mediana de 2,8 anos destes pacientes⁴.

A definição de HP já foi bastante discutida e ajustada ao longo dos anos^{5,6}. A definição atual, do 6º Simpósio Mundial de HP, decidiu por consenso que a HP pode ser definida por pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 20 mmHg combinada a outras medidas hemodinâmicas, como por exemplo, pressão de oclusão capilar pulmonar (POCP) e resistência vascular pulmonar (RVP)⁷. Conforme variação das medidas hemodinâmicas, HP pode ser classificada em pré-capilar, em pós capilar e na combinação de pré e pós capilar, como apresentadas no **Quadro 1**.

A HP pré-capilar é definida pela presença concomitante de PAPm maior do que 20 mmHg, POCP menor ou igual a 15 mmHg e RVP igual ou maior a 3 unidades *woods*. Nesta situação, o predomínio da doença vascular está no território arterial e há a necessidade de cateterismo cardíaco direito, como medida mandatória do débito cardíaco (DC) e da POCP⁸. A falha na confirmação do diagnóstico por cateterismo cardíaco direito é a principal causa de excesso de diagnóstico e tratamento da HP pré-capilar⁸.

Por outro lado, quando a POCP for superior a 15 mmHg, o paciente apresenta HP pós-capilar, o

que sugere a presença de alterações nas câmaras cardíacas esquerdas⁹. Há situações em que a HP pode ser classificada como combinada, isto é, quando a POCP está acima de 15 mmHg, mas não parece suficiente para justificar a magnitude de elevação da PAPm. Esses pacientes apresentam resistência vascular pulmonar maior ou igual a 3 unidades Wood e geralmente o gradiente diastólico pulmonar superior a 7 mmHg (GDP - diferença entre a pressão diastólica de artéria pulmonar e a pressão de capilar pulmonar)¹⁰.

Quadro 1. Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar

Definição	Características			Grupos clínicos #
	PAPm	POCP	RVP	
HP pré-capilar	>20 mmHg	≤15 mmHg	≥3 WU	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	>20 mmHg	>15 mmHg	<3 WU	2 e 5
HP pré e pós-capilar combinada	>20 mmHg	>15 mmHg	≥3 WU	2 e 5

Fonte: Adaptado de Simonneau e colaboradores, 2019⁷.

Legenda: PAPm: pressão arterial pulmonar média; POCP: pressão de oclusão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; WU=unidades wood.

#Conforme estabelecidos no Quadro 2: Grupo 1: HAP; Grupo 2: HP por doença cardíaca esquerda; Grupo 3: HP devido à doença pulmonar e/ou hipóxia; Grupo 4: HP devido à obstrução arterial pulmonar; Grupo 5: HP mecanismos não esclarecidos e/ou multifatorial.

A classificação mais atual da HP em adultos e crianças divide-se em cinco subgrupos, de acordo com mecanismos fisiopatológicos similares, apresentação clínica, características hemodinâmicas e abordagem terapêutica:

- Grupo 1: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP);
- Grupo 2: HP devido à doença cardíaca esquerda;
- Grupo 3: HP devido à doença pulmonar ou hipóxia;
- Grupo 4: HP devido à obstrução de artérias pulmonares;
- Grupo 5: HP com mecanismos multifatoriais ou não claros.

Cada um dos grupos compreende um conjunto de condições, conforme descritas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Classificação clínica da hipertensão pulmonar

1. HAP
1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditária 1.3 HAP induzida por drogas e toxinas 1.4 HAP associada com: 1.4.1 doença do tecido conjuntivo 1.4.2 infecção pelo HIV 1.4.3 hipertensão portal 1.4.4 doença cardíaca congênita 1.4.5 esquistossomose 1.5 HAP dos respondedores a longo prazo dos bloqueadores dos canais de cálcio (ver Quadro 3) 1.6 HAP com características evidentes de envolvimento venoso/capilar (DVOC/HCP) 1.7 Síndrome da HP persistente do recém-nascido
2. HP devido à doença cardíaca esquerda
2.1 HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE preservada 2.2 HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida 2.3 Doença cardíaca valvular 2.4 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas que levam à HP pós-capilar
3. HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva 3.2 Doença pulmonar restritiva 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão restritivo/obstrutivo misto 3.4 Hipóxia sem doença pulmonar 3.5 Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
4. HP devido a obstruções da artéria pulmonar
4.1 HP tromboembólica crônica (HPTEC) 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar 4.2.1 Sarcoma (grau alto ou intermediário) ou angiossarcoma 4.2.2 Outros tumores malignos (carcinoma renal, carcinoma uterino, tumores células germinativas do testículo e outros tumores) 4.2.3 Tumores não malignos (leiomioma uterino) 4.2.4 Arterite sem doença do tecido conjuntivo 4.2.5 Estenoses da artéria pulmonar congênita 4.2.6 Parasitas (hidatidose)
5. HP com mecanismos não claros e/ou multifatoriais
5.1 Distúrbios hematológicos Anemia hemolítica crônica, distúrbios mieloproliferativos. 5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos Histiocitose pulmonar por células de Langerhans, Doença de Gaucher, doença de armazenamento de glicogênio, neurofibromatose, sarcoidose. 5.3 Outros Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise, mediastinite fibrosante 5.4 Doença cardíaca congênita complexa Hipertensão pulmonar segmental (artéria pulmonar isolada de origem ductal, artéria pulmonar ausente, atresia pulmonar com defeito septo ventricular e artérias colaterais aorto-pulmonares principais, hemitruncus, outros), ventrículo único, síndrome da Cimitarra.

Fonte: Adaptado de Simonneau e colaboradores, 2019⁷.

Legenda: HAP hipertensão arterial pulmonar; HP hipertensão pulmonar; HIV vírus da imunodeficiência adquirida; DVOP doença veno-oclusiva pulmonar; HCP hemangiomatose capilar pulmonar; FEVE fração de ejeção ventricular esquerda.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) é caracterizada por perda e remodelação obstrutiva do leito vascular pulmonar. A elevação crônica da resistência vascular pulmonar pode resultar em disfunção progressiva do ventrículo direito (VD) e insuficiência do VD⁷. A HAP pode ocorrer por diversos fatores, desde forma idiopática ou hereditária, assim como decorrente do uso de toxinas ou de outras doenças, conforme o **Quadro 2**. A história natural da HAP de etiologia idiopática foi bem caracterizada pelo *National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension* americano (NIH), sendo, o tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro de 2,8 anos a partir do diagnóstico⁵.

Já a hipertensão pulmonar por doença cardíaca do lado esquerdo (grupo 2) ocorre em resposta a um aumento da pressão do átrio esquerdo (AE) e, geralmente, é consequência de um distúrbio cardíaco subjacente, como Insuficiência Cardíaca (com ou sem fração de ejeção reduzida) ou doença cardíaca valvar¹¹.

No Grupo 3, a hipertensão pulmonar devido à doença pulmonar crônica ou hipóxia pode ocorrer em muitas doenças pulmonares, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar intersticial e distúrbios respiratórios do sono. A elevação da pressão arterial pulmonar média na DPOC pode resultar da perda de vasculatura pulmonar, distensibilidade vascular e redução do recrutamento de vasos¹².

A HP tromboembólica crônica (HPTEC) (grupo 4) é caracterizada por obstrução da vasculatura pulmonar por material tromboembólico organizado e remodelação vascular, decorrente de embolia pulmonar prévia. A HP tromboembólica crônica provavelmente é subdiagnosticada e sua incidência e prevalência não foram estabelecidas recentemente¹³.

Por fim, o grupo 5 reúne condições clínicas sem mecanismo predominante identificado que conduza ao desenvolvimento da HP, pode envolver vários fenômenos fisiopatológicos processo. Desde o início, esse grupo representou formas de HP menos estudadas, em comparação com outros grupos. No entanto, muitas das formas de HP atualmente no grupo 5 representam uma parte significativa da carga mundial ainda não reconhecida de HP¹⁴.

Neste Protocolo, a abordagem da HP inclui medidas e cuidados não medicamentosos, tratamento específico e adjuvante.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste PCDT teve como base para sua estruturação o processo preconizado pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde^{15,16}. O processo de desenvolvimento desse PCDT envolveu a realização de revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) para as sínteses de evidências e foram adotadas ou adaptadas as recomendações já publicadas para as tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para as respectivas condições. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- I27.0 Hipertensão arterial pulmonar primária
- I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária
- I27.8 Outras doenças pulmonares do coração especificadas (HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger)

À exceção da HAP idiopática e familiar, todas as demais enfermidades devem ser acompanhadas de CID secundário, que especifique a situação associada à HP.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HP é complexo e requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica. Uma avaliação cuidadosa da história médica, condição física, ecocardiogramas e parâmetros hemodinâmicos é essencial para diagnosticar e caracterizar as diferentes formas de HP de forma eficaz. Em caso de suspeita de HAP ou HPTEC, há a necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito¹⁷. Além da confirmação de HP, a utilização de um algoritmo diagnóstico visa a permitir a identificação da sua etiologia, que é fundamental para definir o

4.1. Manifestações clínicas suspeitas de HP

Os sintomas de HP são bastante semelhantes aos de outras causas de insuficiência respiratória crônica, como dispneia progressiva, fadiga crônica, fraqueza, angina, estase jugular, cianose, pré-síncope e síncope¹⁷. Os achados físicos podem incluir elevação ou retração paraesternal esquerda, segunda bulha cardíaca aumentada, terceira bulha cardíaca do ventrículo direito, pressão venosa jugular elevada com forma de onda anormal, pulsos arteriais de baixo volume, hepatomegalia, ascite, edema periférico e sopro regurgitante tricúspide¹⁷.

Como várias doenças apresentam acometimento vascular pulmonar frequente, o médico deve estar atento para a possibilidade de HP, em especial a esclerodermia (até 27% de prevalência de HP), esquistossomose (7,7% de HP na doença hepatoesplênica), hipertensão portal (7,2% de HP em candidatos à transplante hepático), infecção pelo HIV (0,5% de HP) e embolia pulmonar (5,1% de prevalência de HPTEC)^{2,17}.

Ainda, algumas substâncias foram associadas com o desenvolvimento de HAP e o seu uso deve ser pesquisado durante a avaliação inicial de HAP (**Quadro 3**).

Quadro 3. Fármacos associados à HAP

Associação Definitiva	Associação Possível
	Cocaína
Aminorex	Fenilpropanolamina
Fenfluramina	L-triptofano
Dexfenfluramina	Erva de São João
Benfluorex	Anfetaminas
Metanfetaminas	Interferon α e β
Desatinibe	Agentes alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida) ⁵
Óleo de canola tóxico	Bosutinibe
	Antivirais contra hepatite C
	Leflunomida

Fonte: Modificado do 6º *World Symposium on Pulmonary Hypertension*^{18,19}.

4.2. Exames complementares

Na investigação inicial de insuficiência respiratória, alguns exames podem indicar a presença de HP, entre eles:

- Radiografia de tórax – são sinais sugestivos de HP: abaulamento do tronco de artéria pulmonar; distância entre a borda do ventrículo direito e a coluna vertebral superior a 44 mm; relação entre a distância entre os hilos pulmonares e a distância entre as extremidades torácicas superior a 0,44; diâmetro da artéria descendente anterior direita superior a 16 mm e da esquerda superior a 18 mm; preenchimento do espaço retroesternal pela área cardíaca²⁰.
- Eletrocardiograma – são sinais sugestivos de HP: presença de sobrecarga de câmaras direitas e presença de bloqueio de ramo direito. Taquicardia sinusal, taquiarritmias e alterações da repolarização ventricular também podem estar presentes²¹.
- Prova de função pulmonar e oximetria - a maior parte dos pacientes com doença vascular pura apresenta um componente restritivo leve à espirometria - capacidade vital forçada (CVF) maior que 70% do predito. Distúrbios obstrutivos também podem estar presentes na HAP, desde que de pequena monta – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) maior que 60% do predito. Reduções acentuadas na difusão de monóxido de carbono (menor que 60%) podem estar presentes e, em geral, são mais frequentes do que as alterações ventilatórias apresentadas anteriormente¹². Hipóxia também pode estar presente nas doenças da circulação pulmonar.
- Ecocardiograma para rastreamento e avaliação inicial de HP - o ecocardiograma permite a avaliação da probabilidade da existência de HP ao avaliar a velocidade de regurgitação de fluxo na válvula tricúspide, tamanho do ventrículo direito, função do septo interventricular, flutuações do diâmetro da veia cava inferior com a respiração e diâmetros das artérias pulmonares (vide **Quadro 4**)²². Pacientes com probabilidade de HP intermediária ou alta devem prosseguir no algoritmo diagnóstico (Figura 1).

O ecocardiograma também possibilita a avaliação das câmaras cardíacas esquerdas, permitindo a identificação dos casos de HP associados a doenças do coração esquerdo (HP grupo 2). Nesses casos, a HP deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas e posterior envolvimento arterial pulmonar. Este exame também permite

a confirmação de *shunt* cardíaco e de cardiopatia congênita. Assim, a investigação diagnóstica de HP pode ser interrompida e o foco do tratamento deve ser a disfunção cardíaca esquerda. Metade dos casos de HP na América do Sul possuem esta etiologia²³.

Quadro 4. Probabilidade ecocardiográfica de HP

Pico de Velocidade de Regurgitação na Tricúspide m.s ⁻¹	Presença de outros sinais ecocardiográficos de HP	Probabilidade Ecocardiográfica de HP
≤2,8 ou não mensurável	Não	Baixa
≤2,8 ou não mensurável	Sim	Intermediária
2,9-3,4	Não	Intermediária
2,9-3,4	Sim	Alta
>3,4	Não exigido	Alta

Fonte: Modificado de Frost e colaboradores, 2019²²

- Tomografia de tórax - em conjunto com a prova de função pulmonar, permite excluir o diagnóstico de HP associada a doença pulmonar crônica ou hipoxemia (HP grupo 3). Grandes alterações parenquimatosas pulmonares com enfisema, fibrose ou outras pneumopatias intersticiais podem justificar 45% das causas de HP²³. Estes pacientes também não necessitam prosseguir na investigação diagnóstica de HP.
- Polissonografia: pode ser útil no algoritmo diagnóstico de HP, por permitir a exclusão de apneia obstrutiva do sono em paciente sintomático.
- Cintilografia de Inalação/Perfusão - é fundamental para identificar embolia pulmonar crônica como causa de HP (grupo 4). A identificação deste grupo de pacientes é fundamental, pois a HPTEC é uma causa potencialmente curável de HP e os pacientes devem ser avaliados visando a possibilidade de endarterectomia pulmonar, realizada em centro de referência. Por apresentar menor sensibilidade para o diagnóstico de HPTEC, a angiotomografia convencional não substitui a cintilografia²⁴. Novas tecnologias para identificação de HPTEC, como SPECT V/Q com emissão de fóton único ou tomografia de tórax de perfusão com dupla energia são promissoras, mas são necessários mais estudos para que seu uso possa ser recomendado²².

- Cateterismo cardíaco direito - é fundamental, tanto para a confirmação diagnóstica quanto para avaliação prognóstica do paciente com HP. Apesar de invasivo, o risco do procedimento em centros experientes é bastante pequeno, com uma morbidade de apenas 1,1%²⁵. Os seguintes parâmetros devem ser aferidos: pressão de artéria pulmonar sistólica, diastólica e média, pressão de oclusão de artéria pulmonar diagnóstico e resistência vascular pulmonar. Além disso, também devem ser aferidos o débito/índice cardíaco, pressão de átrio direito e medida de saturação venosa central, todos com valor prognóstico. O débito cardíaco pode ser aferido por meio do método de termodiluição ou pelo método de Fick. Os pontos de corte de valores diagnósticos para os diferentes tipos de hipertensão pulmonar são descritos no Quadro 1.
- O teste de vasorreatividade deve ser realizado em pacientes com HAP idiopática, hereditária ou induzida por medicamentos. Pode ser utilizado óxido nítrico, iloprostá inalação ou epoprostenol endovenoso. Para ser considerado vasorreator, o paciente deve apresentar uma queda de pelo menos 10 mmHg na pressão média de artéria pulmonar, devendo atingir níveis inferiores à 40 mmHg, com manutenção ou elevação do débito cardíaco (**Quadro 5**).

Quadro 5. Definição dos respondedores agudos e a longo prazo dos bloqueadores de canal de cálcio.

Teste de vasorreatividade aguda para pacientes com HAP idiopática, hereditária ou induzida por medicamentos	Resposta a longo prazo aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)
Redução de PAPm ≥ 10 mmHg para atingir um valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg Débito cardíaco aumentado ou inalterado	Classe Funcional I/II da NYHA Melhora hemodinâmica sustentada (mesmo ou melhor do que o alcançado no teste agudo) após pelo menos 1 ano com uso apenas de BCC.

Fonte: Adaptado de Simonneau G, e colaboradores, 2019⁷

Abreviaturas: HAP hipertensão arterial pulmonar; PAPm pressão arterial pulmonar média; NYHA *New York Heart Association*; BCC bloqueadores dos canais de cálcio.

- Exames laboratoriais - uma vez confirmada a presença de HP via cateterismo cardíaco direito e feita a classificação da etiologia da HP como sendo grupo 1 (já descartadas HP associada à doença cardíaca esquerda - grupo 2, à doença pulmonar crônica - grupo 3, à embolia pulmonar crônica-grupo 4 e a doenças com mecanismos multifatoriais ou desconhecidos - grupo 5), as condições associadas ao grupo 1 devem ser pesquisadas. A maior parte destas condições é avaliada por testes laboratoriais, com realização de hemograma, exame parasitológico de fezes, pesquisa de anticorpo antinuclear, aminotransferases/transaminases (alaninoaminotransferase – ALT/TGP e aspartatoaminotransferase – AST/TGO), gasometria
- Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 14

arterial, de anticorpos anti-DNA, de fator reumatoide, de anticorpo anti-HIV, de HbsAg, de anticorpo anti-HBC (IgG), de anticorpo anti-HCV. Cabe, também, nesse momento a realização de uma ultrassonografia de abdome, para descartar síndrome porto pulmonar ou esquistossomose grave. O algoritmo diagnóstico completo está sumarizado nas Figuras 1 e 2.

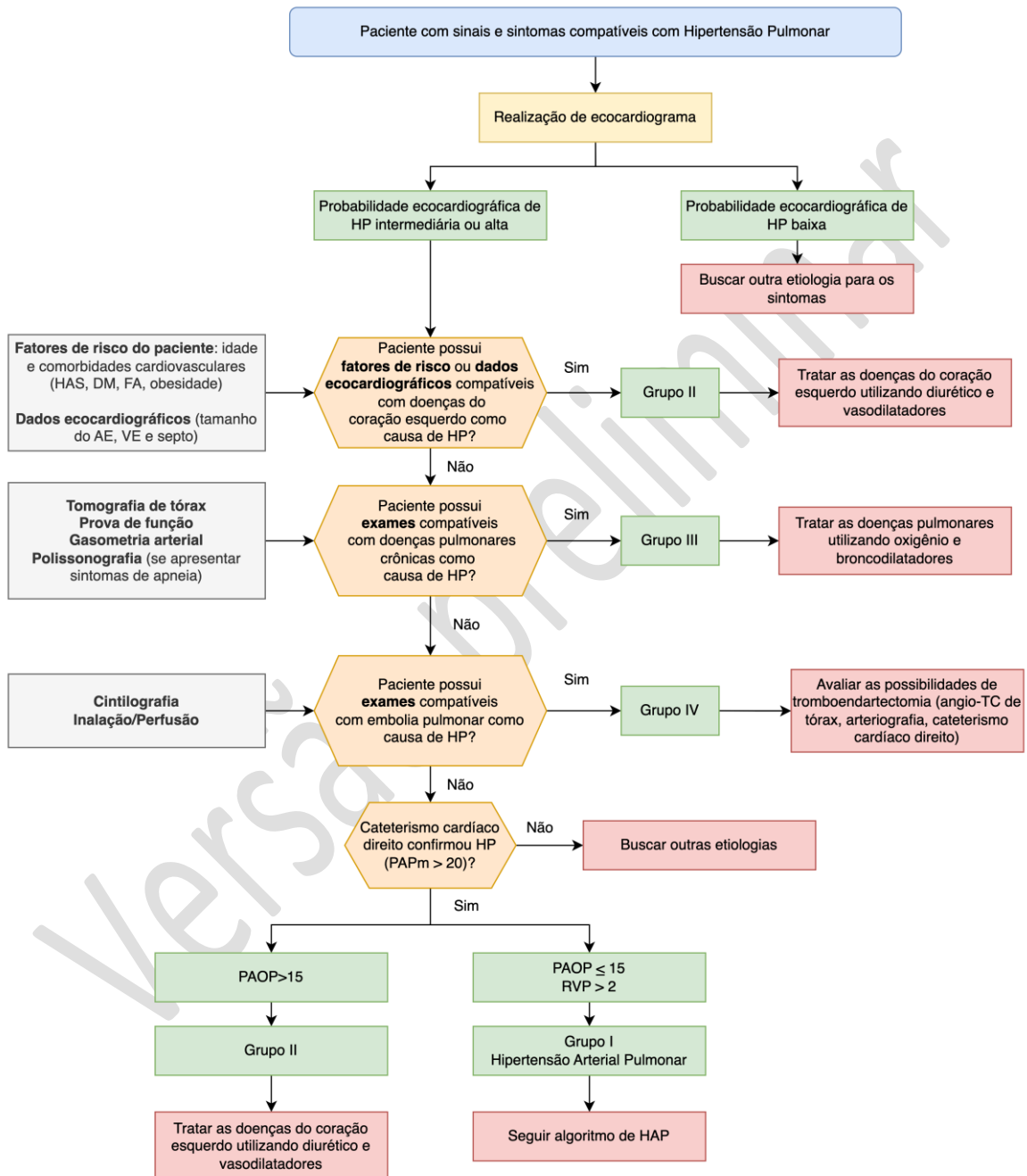


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar

Fonte: Adaptado do Algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Respiratória Europeia para diagnóstico de HP²⁶.

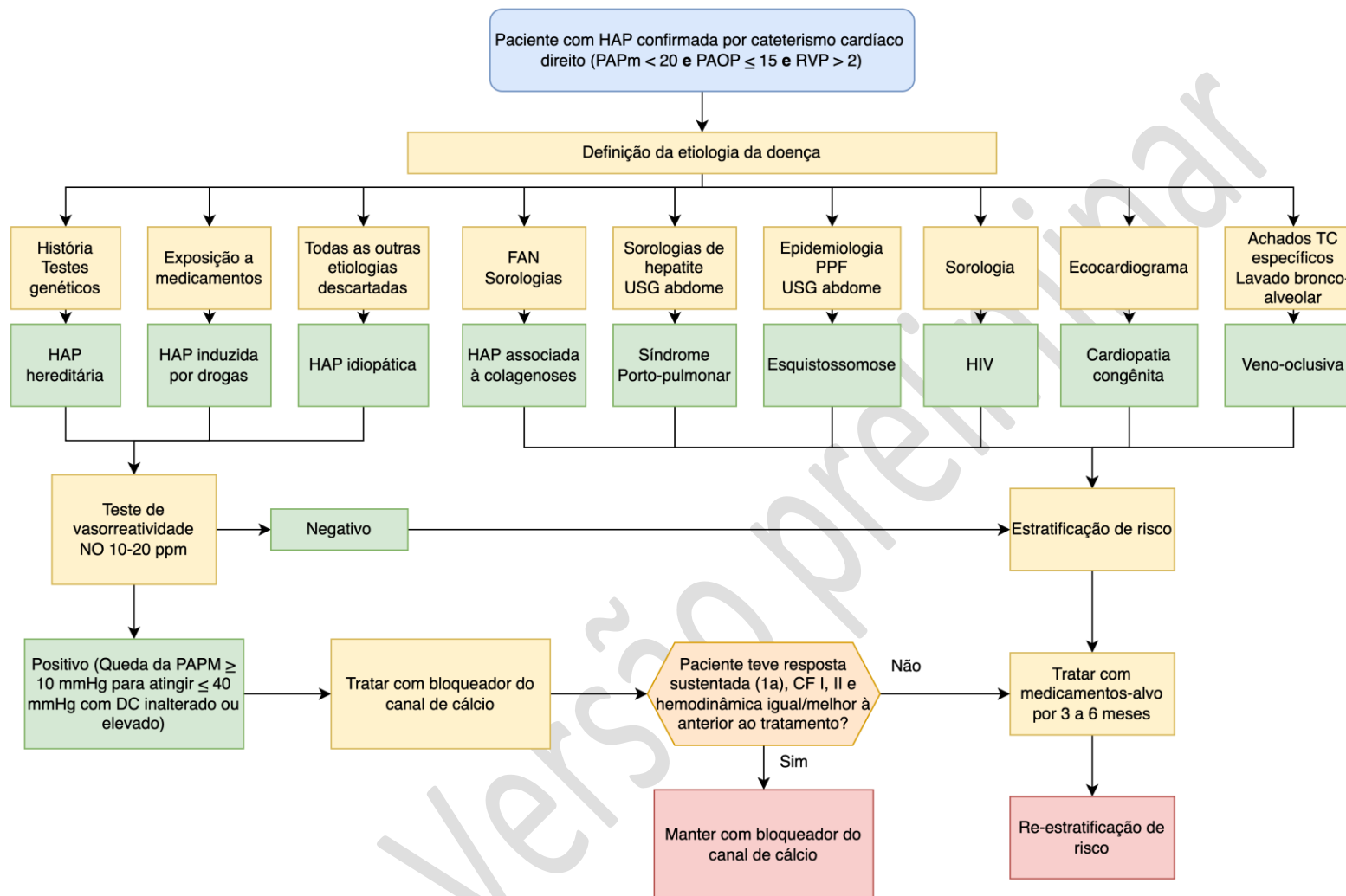


Figura 2. Algoritmo diagnóstico etiológico de HAP.

Fonte: Adaptado do Algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Respiratória Europeia para diagnóstico de HP²⁶.

3.3 Estratificação de risco

Uma vez confirmado o diagnóstico de HP, antes do início do tratamento específico o paciente deve ter sua gravidade avaliada. Para HAP, há algumas ferramentas, baseadas na estratificação de risco de morte do paciente, que podem ser utilizadas para o tratamento clínico do paciente. Destacam-se entre elas a calculadora de risco do registro REVEAL²⁷, a estratégia dos registros de HP sueco²⁸ e COMPERA²⁹ e a estratégia simplificada do registro francês³⁰. A estratificação de risco é validada para avaliar mortalidade para pacientes do grupo 1 da classificação (i.e. HAP), sendo possível aplicar a estratificação de risco aos grupos 2, 3 e 4 da HP, reconhecendo que a correlação com mortalidade foi menos estudada nesses grupos, que não há indicação de tratamento com drogas alvo de HAP nos grupos 2 e 3 e que a terapia específica vasodilatadora pode ser indicada apenas no grupos 1 e 4³¹.

Preconiza-se que o paciente seja avaliado e seu risco estratificado a cada 3 a 6 meses, durante sua reavaliação clínica, conforme o **Quadro 6**. Em todas as consultas, deve ser avaliada a classe funcional do paciente, conforme classificação da NYHA/OMS (**Quadro 7**) e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. Serão considerados de baixo risco todos os pacientes que preencherem os três critérios (classe funcional I ou II e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos maior que 440 metros. Se o paciente preencher pelo menos um critério não invasivo de alto risco, como classe funcional IV, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos menor que 165 metros, a gravidade do quadro deve ser confirmada por medida hemodinâmica invasiva. O paciente será considerado de alto risco se, além de, pelo menos, um critério clínico, ele apresentar um critério hemodinâmico de maior gravidade, como pressão de átrio direito maior que 14 mmHg, índice cardíaco menor que 2,0 L/min/m² ou saturação venosa central menor que 60%. Se o paciente não preencher os critérios de baixo ou alto risco, ele será considerado de risco intermediário. Nesses casos, outros meios de estratificação de risco podem ser utilizados para definir a real condição clínica do paciente, como ergo-espirometria ou ecocardiografia. O objetivo do tratamento da HAP é buscar sempre o baixo risco para todos os pacientes.

Quadro 6. Estratificação simplificada de risco de morte dos pacientes com HAP.

Variáveis	Risco Baixo (CF I, II)	Risco Intermediário (CF III)	Risco Alto (CF IV)
Clínicas e funcionais*	TC6M > 440 m	TC6M 165-440m	TC6M <165 m
Hemodinâmicas	(Opcional) Pressão de AD < 8 SVO2 > 65%	(Opcional) Pressão de AD 8-14 SVO2 60- 65%	Mandatória Pressão de AD > 14 SVO2 < 60%

*Avaliadas a cada 3-6 meses

Fonte: Adaptado de Boucly, A e colaboradores, 2017³⁰

Abreviaturas: CF classe funcional, AD átrio direito (em mmHg), TC6M teste de caminhada de 6 minutos; SVO2 saturação venosa central.

Quadro 7. Classificação funcional da HAP da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Classe	Características clínicas
I	Pacientes com HAP, sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
II	Pacientes com HAP com discreta limitação das atividades físicas. Pacientes confortáveis no repouso, mas as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
III	Pacientes com HAP, com relevante limitação das atividades físicas. Pacientes confortáveis no repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
IV	Pacientes com HAP, com incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes no repouso e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

De um modo geral, os principais parâmetros de risco estão expressos no Quadro 8.

Quadro 8. Estratificação de risco de morte em um ano dos pacientes com HAP.

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em 1 ano		
	Baixo Risco < 5%	Risco Intermediário 5-10%	Alto Risco > 10%
Sinais clínicos de insuficiência VD	Ausente	Ausente	Presente
Progressão sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente*	Repetidamente**
Classe funcional (OMS)	I, II	III	IV
Distância caminhada em teste dos 6 minutos	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Teste do exercício cardiopulmonar	Pico VO ₂ > 15 (>65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ < 36	Pico VO ₂ 11–15 (35-65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ 36–44.9	Pico VO ₂ < 11 (<35% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ ≥ 45
Exames de imagem (Eco, RM tórax)	Área AD < 18 cm ² Ausência de DP	Área AD 18–26 cm ² Ausência ou mínimo DP	Área AD > 26 cm ² DP presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão AD < 8 IC ≥ 2.5 SvO ₂ > 65%	Pressão AD 8–14 IC 2.0–2.4 SvO ₂ 60–65%	Pressão AD >14 IC < 2.0 SvO ₂ < 60%

Fonte: Adaptado de Gallie N e colaboradores, 2015¹⁷

Legenda: VD ventrículo direito; pico VO₂ consumo de oxigênio de pico (mL/min/kg); Alça VE/VCO₂ equivalente ventilatório para o CO₂; AD átrio direito (mmHg), DP derrame pericárdico, IC índice cardíaco (l/min/m²); SvO₂ Saturação venosa central. *Síncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num paciente previamente estável. **Episódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de Hipertensão Pulmonar:

1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP);
2. HP devido à doença cardíaca esquerda;
3. HP devido à doença pulmonar ou hipóxia;
4. HP devido à obstrução de artérias pulmonares (HPTEC);
5. HP com mecanismos multifatoriais ou não claros.

Serão elegíveis para tratamento medicamentoso específico os pacientes do Grupo 1 (HAP), diagnosticados por meio de cateterismo cardíaco direito que demonstrarem pressão média da arterial pulmonar acima de 20 mmHg E pressão de oclusão da artéria pulmonar menor ou igual a 15 mmHg E resistência vascular pulmonar maior ou igual a 3 WU.

Serão elegíveis ao transplante de pulmão os pacientes com HP que não atingirem o baixo risco apesar de estarem em uso de terapia tripla com dose otimizada e que apresentem condições clínicas para o transplante, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento preconizado ou procedimento preconizados neste Protocolo.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1 Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos dos grupos 1 a 5 da HP devem seguir as mesmas orientações fornecidas por este PCDT para os adultos, atentando-se para as doses recomendadas para as crianças, conforme esquemas de administração preconizados neste Protocolo⁸.

A HP pediátrica está associada a diversas doenças, com início em diferentes idades. Diferenças na etiologia, apresentação e desfechos requerem, por vezes, abordagem única em crianças. A distribuição de etiologias em HP pediátrica é bem diferente da dos adultos, sendo em crianças com maior predominância de HAP idiopática, HAP associada a doenças cardíacas congênitas (HAP-DCC) e a doenças pulmonares do desenvolvimento. Atualmente, sugere-se tratamento com vasodilatador específico seja baseado em metas de estratificação de risco, tal como em pacientes adultos⁸. Embora a falta de dados de ensaios clínicos para o uso da terapia direcionada à HP pediátrica persista, os dados emergentes estão melhorando a identificação de alvos apropriados para terapia em crianças.

7.2 Mulheres em idade fértil e pós-menopausa

Dados recentes indicam que o resultado das gestantes com HAP melhorou ao longo do tempo, especialmente, quando a HAP está bem controlada e naquelas pacientes com teste de vasorreatividade positivo, que permanecem em uso de BCC oral por longo tempo¹⁷. No entanto, a gravidez está associada a uma taxa de mortalidade substancial na HAP e, portanto, a recomendação geral é de que todas as pacientes com HAP evitem a gravidez¹⁷.

Em relação aos métodos de controle de natalidade mais adequados apesar dos métodos contraceptivos de barreira se mostrarem seguros para o paciente, eles possuem um efeito imprevisível¹⁷. Progestágenos, como acetato de medroxiprogesterona, são eficazes para a contracepção e evitam os problemas potenciais do uso de estrogênios. Visto que a bosentana pode reduzir a eficácia dos agentes contraceptivos orais, uma combinação de dois métodos (dupla barreira) é recomendada. A paciente que engravidar deve ser informada do alto risco que corre e a interrupção precoce da gravidez deve ser discutida. As pacientes que optarem por continuar a gravidez devem manter o tratamento da doença, ter parto eletivo planejado e contar com colaboração efetiva entre obstetras e especialistas em HP, para o controle, adequação e possível suspensão do uso de medicamentos teratogênicos que, porventura, esteja em uso¹⁷.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A definição da estratégia terapêutica dependerá da classificação etiológica da doença, conforme grupos 1 a 5 e a estratificação de risco (Quadro 8). A estratégia de tratamento está dividida em três principais etapas: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte, para todos os grupos; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3) tratamento cirúrgico, com

transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada¹⁷.

8.1 Medidas gerais e tratamento de suporte

As medidas gerais incluem assistência multiprofissional aos pacientes com HP com orientações que otimizem suas atividades de vida diária frente à marcada limitação funcional decorrente da doença. O diagnóstico de HP, geralmente, confere um certo grau de isolamento social, com achados comuns de depressão e ansiedade, o que potencializa sintomas como a dispneia^{32,33}.

Pacientes classificados no grupo 1 (HAP) tiveram um aumento em complexidade e número de evidências de eficácia, na última década¹⁷, bem com o desenvolvimento de medicamentos específicos. O processo de tratamento deve considerar uma estratégia complexa envolvendo a avaliação inicial da gravidade e o acompanhamento da resposta ao tratamento¹⁷.

O objetivo primário da abordagem terapêutica para pacientes com HP por doença cardíaca esquerda (grupo 2) é melhorar o manejo global da condição subjacente, antes de considerar medidas específicas para tratar a HP. Isso inclui reparo de doença cardíaca valvar quando indicado e terapia agressiva para insuficiência cardíaca com função sistólica reduzida^{11,34}.

Atualmente, não existe terapia específica para HP associada a doenças pulmonares (grupo 3)³⁵. No geral, pacientes com doença pulmonar e HP hipoxêmicos devem receber terapia com O₂ a longo prazo, adaptando as recomendações gerais para DPOC. O tratamento da doença pulmonar subjacente deve ser otimizado³⁵.

Para pacientes classificados com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (grupo 4) uma abordagem multimodal e individualizada é preconizada, uma vez que, engloba diferentes terapêuticas que visam melhorar a qualidade de vida¹³.

O tratamento da HP devido a mecanismos pouco claros ou multifatoriais (grupo 5) deve ser adaptado para o diagnóstico primário, que pode incluir vários distúrbios com múltiplas pato-etologias, como por exemplo: vasoconstrição pulmonar, vasculopatia proliferativa, compressão extrínseca, oclusão intrínseca, insuficiência cardíaca de alto débito, obliteração vascular e insuficiência cardíaca esquerda como causas. Portanto, o tratamento da HP é secundário.

8.1.1 Exercício físico e reabilitação

Os pacientes classificados no grupo 1- HAP ou no grupo 4- HPTEC devem ser aconselhados a permanecerem ativos, respeitando-se os limites dos seus sintomas e evitando qualquer excesso que agrave a dispneia e a fadiga³⁶⁻³⁸, uma vez que potencializam a inatividade e comprometem a qualidade de vida pela progressiva perda de condicionamento físico³⁹. O uso de tecnologias que possam auxiliar na monitorização da atividade física deve ser encorajado, oferecendo informações importantes para o acompanhamento clínico da capacidade funcional e do sedentarismo desses pacientes⁴⁰. O exercício supervisionado é aconselhado pela diretriz mais recente da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Respiratória Europeia (ERS), para pacientes do grupo 1 – HAP, clinicamente estáveis, sob tratamento medicamentoso sem mudança nos últimos 2 meses. O treinamento físico deve envolver exercícios aeróbicos de baixa a moderada intensidade (60% a 80% da frequência cardíaca máxima, não excedendo 120 bpm), com o uso da escala subjetiva de esforço [0-10] e mantendo uma SpO₂ maior que 85 a 90%. Uma SpO₂ maior que 85% é segura, no entanto, é necessário O₂ suplementar quando SpO₂ estiver abaixo de 88%. Durante o uso de O₂ suplementar, a SpO₂ precisa permanecer acima de 85% para que o paciente possa continuar a realizar a atividade física. Caso a SpO₂ oscile ou diminua a saturação, o paciente deve interromper a realização de atividade física^{36,41,42}.

O treinamento muscular de resistência e força periférica, central e respiratória deve ser complementar ao aeróbico. Como fazem parte de programas de reabilitação cardiopulmonar multidisciplinar, devem ser realizados, preferencialmente, em internação ou centros sob supervisão de fisioterapeuta ou educador físico especializado^{36,43}. A frequência dos programas de reabilitação e exercícios supervisionados variam de 3 a 5 vezes por semana, com duração de 2 a 3 meses^{37,44}.

A eficácia do treinamento físico sobre a capacidade funcional foi verificada em três revisões sistemáticas com meta-análise, com aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (53-72 metros), aumento do VO₂ de pico (1,5-2,2 mL/min/kg) e aumento da carga tolerada (14.9 W)^{37,42,45}. Os benefícios do exercício estão associados a melhorias na função muscular periférica e respiratória, na perfusão e trocas gasosas pulmonares e na função ventricular direita, além da inibição da ativação da inflamação e da proliferação de células musculares lisas⁴³.

O exercício físico é notadamente benéfico para redução de sintomas, melhora da capacidade funcional e qualidade de vida, no entanto, permanece desconhecido como impactaria na fisiopatologia da HAP ou HPTEC^{37,46}. Recentes revisões sistemáticas com meta-análises

demonstraram que o exercício supervisionado é seguro para pacientes com HPTEC ou HAP moderada (classe funcional II e III OMS), sendo necessários mais ensaios clínicos para os pacientes com classe funcional IV^{36,37,44,45}.

8.1.2 Cirurgia eletiva

A cirurgia eletiva oferece risco aumentado em pacientes com HAP, sendo a epidural provavelmente mais bem tolerada do que a anestesia geral⁴⁷. Os pacientes, geralmente mantidos em terapia via oral, podem exigir conversão temporária para tratamento intravenoso ou nebulização, até que consigam engolir e absorver medicamentos novamente.

Dados retrospectivos de pacientes com HAP ou HPTEC após cirurgia eletiva de artroplastia ortopédica de membros inferiores mostram redução da qualidade de vida dos pacientes após a cirurgia, mas sem mortalidade associada. As complicações perioperatórias incluíram: 1) hipotensão com necessidade de vasopressores (n = 10); 2) transfusão de sangue (n = 7); 3) infecção não ortopédica (n = 4); e 4) insuficiência cardíaca direita descompensada (n = 1).

8.1.3 Vacinação

Pacientes com HP são suscetíveis ao desenvolvimento de pneumonia, sendo a causa de morte em 7% dos casos. Assim, os pacientes devem ser vacinados contra influenza e pneumonia pneumocócica e deve ser mantida a carteira atualizada¹⁷.

8.1.4 Suporte psicológico

A HP é uma doença com impacto significativo sobre os aspectos emocionais, sociais, financeiros e espirituais dos pacientes e de suas famílias^{48,49}. A depressão e a ansiedade são achados comuns nos pacientes com HP e estão relacionados com dispneia importante e comprometimento marcado na qualidade de vida relacionada a saúde^{32,49}.

As equipes que acompanham esses pacientes devem ser capazes de reconhecer a necessidade de encaminhamento a profissionais como: psiquiatra, psicólogo clínico e assistente social. Incentivar os pacientes e seus familiares a participar de grupos de apoio pode ter efeitos positivos no enfrentamento da doença e nas perspectivas de sucesso do tratamento. Além do apoio psicológico

e social, deve haver um planejamento proativo de atendimento avançado, com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos, quando apropriado^{17,18}.

8.1.5 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento deve ser verificada em cada reavaliação clínica pela complexidade da terapia, atentando para possíveis alterações induzidas espontaneamente por pacientes ou médicos não especialistas¹⁷.

8.1.6 Viagens

Não há estudos para determinar a necessidade de O₂ suplementar durante viagens aéreas prolongadas, em pacientes com HP. Os efeitos fisiológicos conhecidos da hipóxia em voos sugerem que a administração de O₂ deva ser considerada para pacientes com classes funcionais III e IV e naqueles com pressão arterial de O₂ inferior a 60 mmHg persistente³⁵. Um fluxo de 2 L/min aumenta a pressão inspirada de O₂ para valores próximos aos do nível do mar. Da mesma forma, esses pacientes devem evitar altitudes superiores a 1500–2000 metros caso não possuam O₂ suplementar. Ainda, os pacientes devem ser aconselhados a viajar com informações escritas sobre sua doença e serem orientados sobre serviços médicos de HP próximos ao destino¹⁷.

8.1.7 Restrição de sódio

A restrição de sódio na dieta (menos de 2,4 g/dia) é aconselhada, especialmente nos pacientes com disfunção ventricular direita⁵⁰.

8.2 Terapia de suporte (medicamentoso adjuvante)

8.2.1 Anticoagulante oral

Existe alta prevalência de lesões trombóticas vasculares no exame *post-mortem* de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar idiopática (HAPI), bem como alterações nas vias de coagulação e fibrinolítica⁵¹. Fatores de risco para o tromboembolismo venoso, como a insuficiência cardíaca e a imobilidade, constituem justificativa para a anticoagulação oral na HAP, embora ela não seja recomendada nas formas associadas de HAP. O tratamento com anticoagulante oral pode ser considerado em pacientes com HAPI, Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária (HAPH) e HAP pelo

uso de anorexígenos, com o objetivo de manter o tempo de protrombina (razão normalizada internacional - RNI) entre 1,5 e 2,5^{17,52,53}. Portanto, no subgrupo 1, a decisão sobre anticoagulação deve ser individualizada, após análise de risco benefício³⁶.

Em pacientes com HPTEC, recomenda-se tratamento contínuo com anticoagulantes a partir da suspeita diagnóstica. O objetivo é a prevenção do tromboembolismo venoso recorrente e da trombose da artéria pulmonar *in situ*. A anticoagulação deve ser mantida no período pós-operatório se o paciente for submetido à tromboendarterectomia pulmonar (TEAP), independentemente do seu sucesso ou durante tratamento clínico, se o tratamento do paciente não envolver cirurgia. A escolha do anticoagulante ainda é controversa, mas os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, são os mais utilizados nas principais séries da literatura, com alvo terapêutico da RNI entre 2,0 e 3,0¹³.

8.2.2 Diuréticos

Os diuréticos são recomendados para pacientes com sinais de descompensação de insuficiência cardíaca direita e retenção hídrica. Na ausência de estudos clínicos randomizados sobre o uso de diuréticos em HP, a experiência clínica mostra seus benefícios nos pacientes sintomáticos com sobrecarga hídrica, sendo a escolha do medicamento a critério do médico assistente^{17,36}.

8.2.3 Oxigenoterapia

Embora tenha sido demonstrado que a administração de O₂ reduz a resistência vascular pulmonar (RVP) em pacientes com HAP, não existem estudos clínicos randomizados que indiquem que a oxigenioterapia ao longo prazo seja benéfica. Entre os pacientes com HAPI, foram identificados benefícios da oxigenioterapia apenas naqueles com hipoxemia em repouso ou durante exercício. O uso da oxigenioterapia contínua está indicada na presença de PaO₂ consistentemente menor ou igual a 60 mmHg ou SaO₂ menor ou igual a 90%, em repouso. Durante o exercício, a suplementação de O₂ deve ser oferecida para manter saturação acima de 88-90%, se necessária, a fim de melhorar a capacidade ao exercício^{17,52}.

8.2.4 Digitálicos e outros medicamentos cardiovasculares

A administração aguda de digitálicos em pacientes com HP principalmente, HAPI e disfunção

ventricular direita mostrou aumento da contratilidade ventricular e do débito cardíaco, porém sua efetividade ao longo prazo é desconhecida^{52,54}. Não há dados robustos disponíveis sobre a utilidade e segurança de inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonista do receptor da angiotensina II, betabloqueadores ou ivabradina em pacientes com HP¹⁷.

8.2.5 Tratamento da anemia

A deficiência de ferro é comum em pacientes com HAP e foi relatada em 43% dos pacientes com HAPI. Dados preliminares indicam que a capacidade reduzida de exercício e o aumento da mortalidade estejam associados a deficiência de ferro, independente da presença ou gravidade da anemia. O monitoramento regular da concentração de ferro e a correção da deficiência devem ser considerados em pacientes com HAP¹⁷.

8.3 Tratamento Medicamentoso

8.3.1 Fármacos

- Ambrisentana: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Anlodipino: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Bosentana: comprimidos de 62,5 e 125 mg.
- Citrato de sildenafil: comprimidos de 20 mg.
- Iloprost: solução para nebulização contendo 1 mL (10 mcg/mL) de solução para nebulização.
- Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Selexipague: comprimidos de 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1.000 mcg, 1.200 mcg, 1.400 mcg ou 1.600 mcg

8.3.2 Esquemas de administração

Ambrisentana

A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia e, se bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg/dia. Caso o paciente também esteja em uso de ciclosporina, a dose deve ser limitada a 5 mg, uma vez ao dia. Não é necessário ajuste de dose para idosos. O mínimo metabolismo e a excreção renal do fármaco tornam improvável a necessidade de ajuste em paciente com insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de ambrisentana em mulheres grávidas e crianças. Seu uso está contraindicado na gravidez, em mulheres em idade fértil que não

estão utilizando método contraceptivo seguro, em lactantes, em indivíduos com menos de 18 anos, em pacientes com concentrações de aminotransferases (ALT ou AST) aumentadas em mais de 3 vezes o limite superior do normal e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino e nifedipino)

O nifedipino pode ser iniciado com 30 mg/dia, devendo a dose ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (de 30 a 240 mg/dia), em duas administrações diárias. A dose inicial de anlodipino é de 5 mg, podendo ser aumentada até 20 mg/dia, em uma administração diária. As doses devem ser ajustadas conforme a tolerância do paciente, monitorando-se melhora clínica, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e eventos adversos¹⁷.

Bosentana

A dose inicial recomendada é de 62,5 mg 2 vezes/dia, durante 4 semanas, aumentando posteriormente para 125 mg 2 vezes/dia, como dose de manutenção. A posologia para pacientes com peso corpóreo abaixo de 40 kg deve seguir a orientação pediátrica. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos ou com insuficiência renal, em hemodiálise ou com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). O uso de bosentana deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C). Em pacientes entre 3 a 15 anos de idade, a dose deve ser calculada considerando seu peso: entre 10 e 20 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg 1 vez/dia e a de manutenção de 31,25 mg 2 vezes/dia; entre 21 e 40 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg 2 vezes/dia e a de manutenção de 62,5 mg 2 vezes/dia; acima de 40 kg, a dose inicial deve ser de 62,5 mg 2 vezes/dia e a de manutenção de 125 mg 2 vezes/dia.

Iloprostá

A dose inicial recomendada é de 2,5 mcg por nebulização, podendo ser aumentada para 5 mcg, de acordo com a necessidade e a tolerabilidade individual. Em decorrência da curta meia-vida, deve ser administrado em nebulizações de 6 a 9 vezes/dia. A dose máxima é de 45 mcg/dia (9 ampolas/dia). Os nebulizadores utilizados nos estudos clínicos da iloprostá não são comercializados no Brasil. Assim, deve-se usar nebulizador ultrassônico e com aplicador bucal, visto que o medicamento não deve entrar em contato com a pele e os olhos. A eliminação de iloprostá é reduzida em pacientes com disfunção hepática e, nessa situação, deverão ser administradas doses de 2,5 mcg, com intervalos de pelo menos 3 a 4 horas (máximo de 6 nebulizações ao dia). A redução dos intervalos e o aumento da dose poderão ser realizados com precaução, com base na tolerabilidade individual. Não há necessidade de adaptar a dose para pacientes com depuração de

creatinina acima de 30 mL/min. Para pacientes com depuração inferior a 30 mL/min, recomenda-se seguir a orientação para o tratamento da insuficiência hepática.

Selexipague

A dose inicial recomendada é de 200 mcg a cada 12 horas. A dose deve ser aumentada em 200 mcg, administrados duas vezes ao dia, até que o paciente apresente eventos farmacológicos adversos que não possam mais ser tolerados ou medicamento gerenciados ou até que a dose máxima de 1.600 mcg duas vezes ao dia seja atingida. O incremento da dose geralmente ocorre em intervalos semanais. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não interromper o tratamento no caso de eventos adversos esperados, uma vez que, geralmente, 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 anterior. O objetivo é atingir uma dose individualizada adequada para cada paciente (dose de manutenção individualizada).

Quando o paciente também utiliza medicamentos que inibem moderadamente a CYP2C8 (como clopidogrel, deferasirox e teriflunomida), deve-se reduzir a dose para uma vez ao dia e retornar à frequência de dose de duas vezes ao dia quando o uso de medicamentos inibidores da CYP2C8 for interrompido.

Citrato de sildenafil

A dose inicial recomendada para adultos é de 60 mg/dia, em 3 administrações de 20 mg. Muitos estudos utilizaram doses maiores, sendo a máxima de 240 mg/dia em 3 administrações de 80 mg⁵⁵. Em pacientes de 1 a 17 anos de idade, a dose recomendada depende do peso: até 20 kg, 10 mg 3 vezes/dia; acima de 20 kg, 20 mg, 3 vezes/dia, sendo a dose máxima de 60 mg 3 vezes/dia^{56,57}. Não é necessário ajuste de dose para idosos ou para pacientes com insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados do uso de sildenafil em gestantes.

8.3.3 Tempo de tratamento

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, dependendo da tolerabilidade e da estratificação de risco do paciente, durante sua monitorização e acompanhamento.

8.3.4 Benefícios esperados

Os benefícios esperados do tratamento medicamentoso da HAP são a melhora da capacidade de exercício, da classe funcional e dos parâmetros hemodinâmicos (redução da pressão de artéria pulmonar, aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar)¹⁷.

8.3.5 Algoritmo de tratamento

O tratamento deve ser iniciado de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade e da estratificação de risco¹⁷. A Figura 3 estabelece o algoritmo recomendado para o tratamento medicamentoso da HAP, com o objetivo de atingir parâmetros de baixo risco. São três as vias fisiopatológicas alvo dos medicamentos atualmente disponíveis, além dos BCC: a via do óxido nítrico, a via da endotelina-1 e a via da prostaciclina¹⁷. As classes terapêuticas e os medicamentos preconizados por esse Protocolo são: BCC – nifedipino e anlodipino; os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafil; os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) - ambrisentana e bosentana e o prostanoide – iloprostá.

Embora o limiar de PAPm para diagnóstico de HP tenha sido recentemente reduzido para 20 mmHg, a maioria dos estudos realizados com esses fármacos em pacientes do Grupo 1 utilizou os critérios hemodinâmicos prévios: PAPm maior que 25 mmHg. Portanto, a recomendação atual é que o tratamento deve ser iniciado sempre que a PAPm estiver igual ou acima de 25 mmHg e que, pacientes com PAPm entre 21 e 24 mmHg, devem ser cautelosamente monitorizados¹⁸. Deve-se atentar para a presença de envolvimento venoso e capilar pulmonar significativo, como na doença veno-oclusiva e na hemangiomatose pulmonar, associados a pior prognóstico, à resposta limitada à terapia de HAP e ao risco de edema pulmonar, com esses medicamentos⁵⁸. Deve-se suspeitar desses diagnósticos em pacientes com HAP que apresentem: diminuição da capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (frequentemente menor que 50%), hipoxemia grave e presença de linhas septais, opacidades/nódulos em vidro fosco centrolobulares e aumento do linfonodo mediastinal na tomografia de tórax.

TERAPIA INICIAL

Pacientes virgens de tratamento, portadores de HAP idiopática, hereditária ou induzida por drogas ou toxinas e que apresentem teste de vasorreatividade pulmonar positivo devem ser tratados inicialmente com a maior dose de BCC (nifedipino ou anlodipino) tolerável pelo paciente¹⁷ e a

resposta terapêutica deve ser avaliada após 3 a 6 meses de tratamento. Se o paciente apresentar uma resposta adequada, definida pela presença de critérios de baixo risco na estratificação simplificada, deve ser mantida a monoterapia prolongada com BCC (Quadro 6). Caso não seja observada uma resposta sustentada ao tratamento com altas doses de BCC, estes pacientes devem ser tratados de acordo com as recomendações para pacientes com teste de vasorreatividade negativo ou para aqueles com outras etiologias de Grupo 1, com medicamentos aprovados para HAP, de acordo com a estratificação de risco.

A monoterapia inicial está indicada para alguns grupos específicos de HAP nos quais a relação eficácia e segurança da terapia combinada inicial não está estabelecida (Quadro 9)²⁰. Nesta população, como não há evidência oriunda de comparação direta entre os fármacos, não fica estabelecida qualquer monoterapia de primeira linha. A escolha do medicamento dependerá de fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo. Dentre os fármacos disponíveis para uso em monoterapia estão ambrisentana, bosentana, iloprosta, sildenafil ou selexipague.

Quadro 9. Indicações para **monoterapia** na hipertensão arterial pulmonar

Pacientes com HAP-I, HAP-H ou HAP-D com teste de vasorreatividade pulmonar positivo em classe funcional I-II e resposta hemodinâmica sustentada após 1 ano de BCC.

Pacientes com HAP que permanecem estáveis e estratificados com baixo risco após tratamento prolongado (>5-10 anos) com monoterapia.

Paciente com HAP-I > 75 anos e com múltiplos fatores de risco para insuficiência cardíaca com FE preservada (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, obesidade).

Pacientes com suspeita ou alta probabilidade de doença pulmonar veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar capilar.

Terapia combinada não disponível ou contraindicada (ex. doença hepática grave).

Pacientes com doença muito leve (ex. CF-OMS I, RVP 3-4 WU, PAPm <30mmHg, VD normal no ecocardiograma).

Fonte: Modificada de Galie N. e colaboradores, 2019³⁶.

Abreviaturas: HAP hipertensão arterial pulmonar, HAP-I HAP idiopática, HAP-H HAP hereditária, HAP-D HAP induzida por drogas e toxinas, BCC bloqueadores dos canais de cálcio, HIV vírus da imunodeficiência humana, CF-OMS classe funcional da Organização Mundial da Saúde, RVP resistência vascular pulmonar, PAPm pressão de artéria pulmonar média, VD ventrículo direito.

O início de tratamento com terapia dupla combinada está destinado aos pacientes virgens de tratamento e que não preenchem aos critérios para iniciar o tratamento em monoterapia. A terapia dupla preferencial deverá incluir um PDE5i (sildenafil) e um ERA (preferencialmente bosentana, o qual poderá ser substituído por ambrisentana). Na impossibilidade de utilização de um destes fármacos, iloprosta ou selexipague poderá ser utilizado.

Em pacientes que não atingiram baixo risco com terapia combinada dupla, é aconselhado o uso de terapia tripla, utilizando sildenafil associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipague. Caso haja restrição ao uso do selexipague, este deverá ser substituído por iloprosta. Pacientes de alto risco devem ser avaliados por equipe de transplante pulmonar e a inclusão ou permanência em lista dependerá da sua estratificação de risco subsequente.

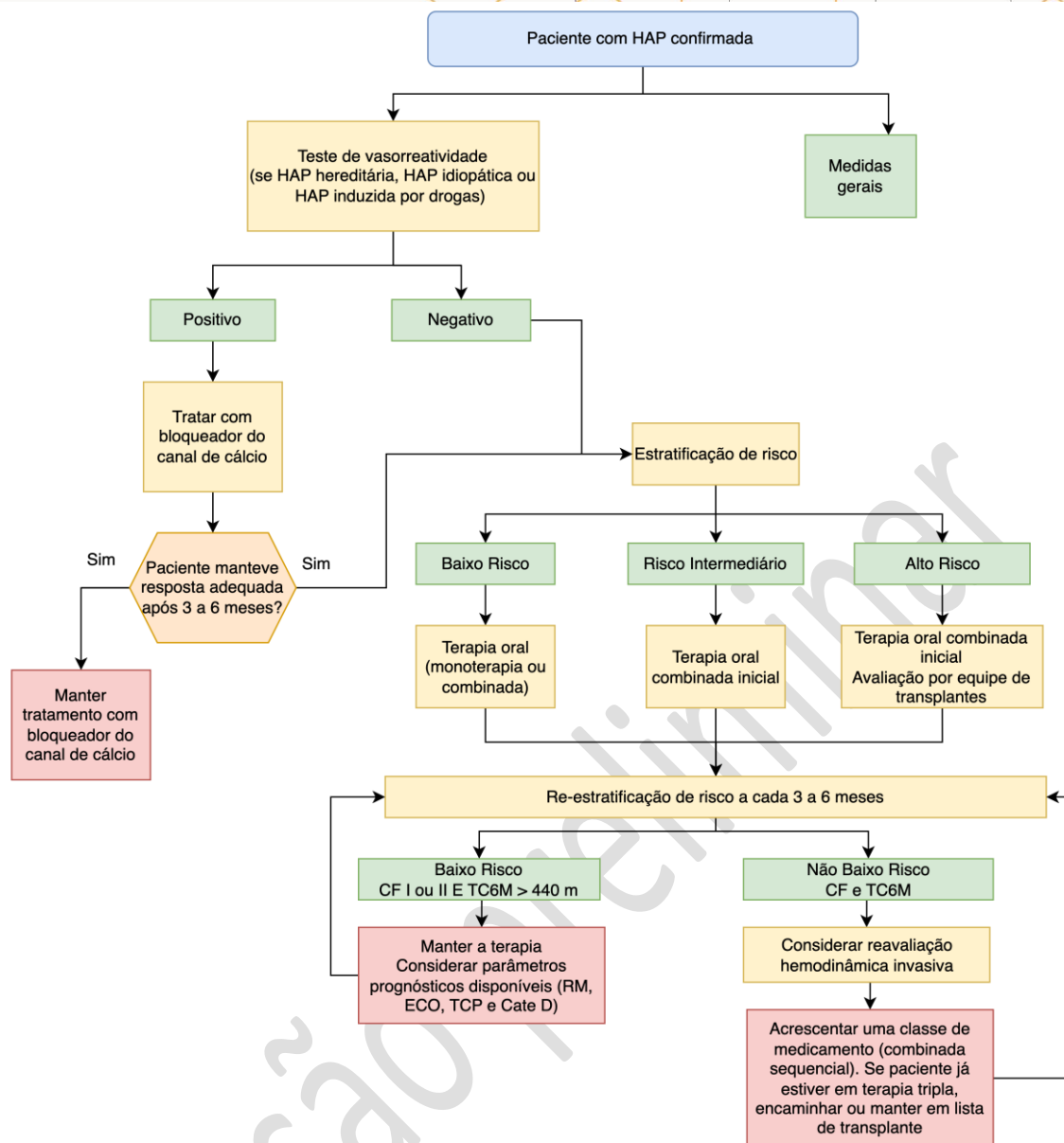


Figura 3. Algoritmo de tratamento de HAP.

Fonte: Modificada de Galie N. e colaboradores 2015^{17,59}.

Abreviaturas: HAP: hipertensão arterial pulmonar; HAP-I: HAP idiopática; HAP-H: HAP hereditária; HAP-D: HAP induzida por drogas ou toxinas; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; CF: classe funcional; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; RM: ressonância magnética cardíaca; ECO: ecocardiograma; TCP: teste de exercício cardiopulmonar; Cate D: cateterismo cardíaco direito.

Após 3 a 6 meses do início do tratamento, os pacientes devem ser novamente estratificados, utilizando a estratégia simplificada do registro francês (**Quadro 6**)³⁰. Os pacientes que apresentarem resposta terapêutica adequada e baixo risco nas reavaliações deverão manter a terapia e permanecer em acompanhamento regular.

Quando mesmo em tratamento medicamentoso, o paciente se enquadrar na classificação de risco intermediário ou alto, o tratamento deve ser escalonado: se estiver em monoterapia inicial, deve ir para terapia combinada dupla; se estiver em terapia combinada dupla, deve ir para terapia

combinada tripla. A combinação tripla disponível inclui um PDE5i (sildenafil), um ERA (ambrisentana ou bosentana) e selexipague ou iloprostá. A utilização e indicação para acrescentar um terceiro medicamento necessita ser comprovada por estratificação de risco intermediário/alto, incluindo dados hemodinâmicos (cateterismo cardíaco direito), conforme Figura 3. Os pacientes também devem ser encaminhados para acompanhamento com a equipe de transplante de pulmão.

Para os pacientes que evoluam ou mantenham a sua classificação de risco alto, o tratamento deve ser escalonado para terapia máxima combinada tripla, com priorização do transplante de pulmão. A persistência ou piora da classificação para risco intermediário ou alto deverá ser controlada com incremento para terapia dupla, tripla ou combinação máxima, dependendo do tratamento previamente utilizado.

9. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com HAP devem ser submetidos à avaliação clínica periódica com equipe de serviço especializado ou de centro de referência (pneumologistas, cardiologistas e reumatologistas, quando necessário), a cada 3 a 6 meses. A recomendação é que seja utilizada a estratégia simplificada do registro francês para estratificação de risco a cada avaliação (**Quadro 6**). A monitorização da resposta clínica dos pacientes deverá incluir, ainda, avaliação de eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos, especialmente quando em uso combinado.

9.1 Monitorização de eventos adversos

Ambrisentana

As reações adversas mais comumente relatadas são anemia, cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite, dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico. Recomenda-se controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento, mensalmente no primeiro ano e, após, trimestralmente. O uso de ambrisentana não é recomendado se os níveis séricos de aminotransferases estiverem 3 vezes acima do limite superior da normalidade. Em caso de elevações significativas ou se as elevações forem acompanhadas por sinais ou sintomas de lesão hepática, a terapia deve ser suspensa. Recomenda-se a avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os 4 primeiros meses e, após, a cada 3 meses.

Bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino e nifedipino)

As reações adversas mais comumente relatadas são edema, cefaleia, náusea, tontura, astenia, reações cutâneas, distúrbio gastrointestinal, bloqueio atrioventricular e bradicardia; as menos frequentes, *flush* facial, hipotensão clinicamente significativa, arritmia, insuficiência cardíaca, parestesia, sonolência, tremor, poliúria, nictúria, anorexia, vômitos, aumento de peso, petéquias, prurido, fotossensibilidade e urticária. Não é necessária monitorização laboratorial, apenas controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca.

Bosentana

As reações adversas mais comumente relatadas são alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido; as menos frequentes, anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal. A metabolização pelas isoenzimas do citocromo P-450 faz com que a bosentana interfira na farmacodinâmica da varfarina e contraceptivos hormonais. Recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o início do tratamento e o período de aumento da dose e adoção de método contraceptivo adicional de barreira para mulheres em idade fértil. Recomenda-se controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento, mensalmente no primeiro ano e, após, trimestralmente. O uso não é recomendado se os níveis séricos das aminotransferases estiverem 3 vezes acima do limite superior da normalidade. Frente a alterações persistentes ou progressivas dos níveis séricos das aminotransferases, pode-se inicialmente reduzir a dose diária de bosentana e, caso não haja melhora, o seu uso deve ser interrompido. Recomenda-se a avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os 4 primeiros meses e, após, a cada 3 meses.

Iloprosta

As reações adversas mais comumente relatadas são: rubor por vasodilatação, cefaleia, dor mandibular, trismo, aumento da tosse e insônia. Eventos adversos sérios, relatados em menos de 3% dos pacientes, incluíram insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, taquicardia supraventricular, dispneia, edema periférico e insuficiência renal. Esse medicamento é bem tolerado e não obriga a realização de acompanhamento laboratorial. Os sinais vitais devem ser monitorizados quando se inicia o tratamento. Em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente se houver sinais de edema pulmonar.

Selexipague

As reações adversas mais comumente relatadas são: cefaleia, diarreia, náusea e vômito, dor na mandíbula, mialgia, dor nas extremidades, rubor e artralgia. Estas reações são mais frequentes durante a fase de ajuste de dose. A maioria destas reações é de intensidade leve a moderada. As reações adversas associadas ao mecanismo de ação de selexipague foram observadas com frequência, em particular durante a fase de titulação de dose individualizada, e incluem: cefaleia, diarreia, náusea, dor na mandíbula, mialgia, dor nas extremidades, vômito, rubor e artralgia. Estes efeitos geralmente são transitórios ou minimizados com tratamento sintomático.

Citrato de sildenafil

As reações adversas mais comumente relatadas são: cefaleia, rubor, dispepsia, diarreia e dor nos membros. Já as menos frequentes são: insônia, distúrbios visuais, visão turva, tosse, epistaxe e congestão nasal. Não é necessária monitorização laboratorial, apenas controle de alterações retinianas e de sinais de neuropatia periférica.

10. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Este Protocolo preconiza que os pacientes com alta suspeição de HP sejam diagnosticados, tratados e acompanhados por equipes multidisciplinar e multiprofissional dos centros de referência em HP.

A divulgação dos sinais e sintomas de HP na Atenção Básica, bem como a realização de treinamentos para capacitação dos profissionais são de suma importância para o diagnóstico precoce e o tratamento adequados.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Recomenda-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

12. REFERÊNCIAS

1. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:59-63.
2. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:561-70.
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
6. ACCP. Consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104.
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
8. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53.
9. Gavilanes F, Alves JL, Jr., Fernandes C, et al. Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol* 2014;40:609-16.
10. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-23.
11. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53.
12. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53.
13. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
14. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
15. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-35.
16. BRASIL. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT). Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITS). Manual de Atividades do Grupo Elaborador de PCDT. 2020:27 p.
17. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-75.

18. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
19. Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis* 2019;11:S1789-S99.
20. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. *Chest* 2019;156:211-27.
21. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol* 2010;36:795-811.
22. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
23. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306-22.
24. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.
25. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
26. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1978-88.
27. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019;156:323-37.
28. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175-81.
29. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50.
30. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50.
31. Sandqvist A, Kylhammar D, Bartfay SE, et al. Risk stratification in chronic thromboembolic pulmonary hypertension predicts survival. *Scand Cardiovasc J* 2021;55:43-9.
32. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, et al. Anxiety, Depression, and Health-Related QOL in Patients Diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017;195:759-68.
33. Takita Y, Takeda Y, Fujisawa D, Kataoka M, Kawakami T, Doorenbos AZ. Depression, anxiety and psychological distress in patients with pulmonary hypertension: a mixed-methods study. *BMJ Open Respir Res* 2021;8.
34. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
35. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
36. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
37. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011285.
38. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284-95.

39. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9.
40. Sehgal S, Chowdhury A, Rabih F, et al. Counting Steps: A New Way to Monitor Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 2019;197:501-8.
41. Babu AS, Holland AE, Morris NR. Exercise-Based Rehabilitation to Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. *Phys Ther* 2019;99:1126-31.
42. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med* 2015;15:40.
43. Benjamin N, Marra AM, Eichstaedt C, Grunig E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin* 2018;14:425-30.
44. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
45. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015;8:1032-43.
46. Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Fernandez-Moreno D, et al. Exercise Benefits in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2906-7.
47. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302-7.
48. Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;22:535-42.
49. Somaini G, Hasler ED, Saxer S, et al. Prevalence of Anxiety and Depression in Pulmonary Hypertension and Changes during Therapy. *Respiration* 2016;91:359-66.
50. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K46-K53.
51. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
52. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492.
53. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation* 2014;129:57-65.
54. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
55. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 2005;353:2148-57.
56. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324-34.
57. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:1914-23.
58. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5:125-34.
59. Fernandes CJ, Calderaro D, Assad APL, et al. Update on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2021;117:750-64.

**AMBRISENTANA, ANLODIPINO, BOSENTANA, ILOPROSTA, NIFEDIPINO,
SILDENAFILA E SELEXIPAGUE**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos ambrisentana, anlodipino, bosentana, iloprostá, nifedipino, sildenafil e selexipague indicados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora na capacidade de exercício;
- diminuição da pressão da artéria do pulmão;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de anlodipino, sildenafil, iloprostá, ambrisentana, bosentana e selexipague na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico; o Nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez e lactante.

- efeitos adversos mais comuns do anlodipino: dores de cabeça, tontura, sonolência, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, edema e fadiga.

- efeitos adversos mais comuns do nifedipino: dor de cabeça, inchaço, dilatação dos vasos sanguíneos, prisão de ventre e mal-estar geral.

- efeitos adversos mais comuns da sildenafil: vermelhidão, dores de cabeça, dificuldade de digestão, diarreia e dor em braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;

- efeitos adversos mais comuns da iloprostá: vasodilatação, dores de cabeça, tosse e insônia; eventos adversos sérios: dor no peito (uma taxa de menos de 3%), aumento dos batimentos cardíacos, falta de ar, inchaço em braços e pernas e problemas nos rins;

- efeitos adversos mais comuns da ambrisentana: anemia (diminuição de hemoglobina ou do hematócrito), cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante o tratamento), dor abdominal, constipação,

retenção hídrica e edema periférico;

- efeitos adversos mais comuns da bosentana: alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido;

- riscos de eventos adversos potencialmente graves com o uso de combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar ainda não foram adequadamente avaliados.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

ambrisentana

anlodipino

bosentana

iloprostá

nifedipino

sildenafil

selexipague

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hipertensão Pulmonar teve início com reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Esta reunião foi composta por membros do Grupo Elaborador, especialistas e metodologistas e representantes do Comitê Gestor. Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento do PCDT, sendo definida a macroestrutura do protocolo, embasado no disposto em Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009 e na Diretriz de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹, sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no SUS, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, o grupo de especialistas foi orientado a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO, para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião. Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo elaborador deste PCDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do DGITS. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e confidencialidade.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto foi pautada na 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, que ocorreu em 22 de novembro de 2022. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS), da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), da Secretaria de Ciência e Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE): do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS). Os membros da Subcomissão presentes na reunião recomendaram pautar a apreciação do documento na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

4. Busca da evidência

Este PCDT foi desenvolvido seguindo as orientações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura A**). Durante a reunião de escopo deste PCDT, três questões de pesquisa foram elaboradas (**Quadro A**):

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

P	<ul style="list-style-type: none">•População ou condição clínica
I	<ul style="list-style-type: none">•Intervenção, no caso de estudos experimentais•Fator de exposição, em caso de estudos observacionais•Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	<ul style="list-style-type: none">•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	<ul style="list-style-type: none">•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Quadro A. Questões PICO elencadas durante a reunião de escopo para elaboração do PCDT.

PICO	Pergunta	Seção
1	População: pacientes com HAP com risco baixo ou intermediário Intervenção: sildenafil + bosentana ou ambrisentana Comparador: sildenafil 60 mg Desfechos: piora da classe funcional com piora do teste de caminhada de 6M, hospitalização, mortalidade, sobrevida livre de transplante	Tratamento
2	População: pacientes com HAP com risco intermediário sem resposta (estável em intermediário) Intervenção: sildenafil + (bosentana ou ambrisentana) + (iloprostá ou selexipague) Comparador: sildenafil + bosentana ou ambrisentana (em alta dose da sildenafil) Desfechos: piora da classe funcional com piora do teste de caminhada de 6M, hospitalização, mortalidade, sobrevida livre de transplante.	Tratamento
3	População: pacientes com HAP com alto risco Intervenção: sildenafil + (bosentana ou ambrisentana) + (iloprostá) Comparador: sildenafil + bosentana ou ambrisentana (em alta dose da sildenafil) Desfechos: piora da classe funcional com piora do teste de caminhada de 6M, hospitalização, mortalidade, sobrevida livre de transplante	Tratamento

Durante a síntese de evidências, foi demandada ao Plenário da Conitec a avaliação de incorporação do medicamento selexipague, culminando na incorporação desse medicamento. Assim, o Relatório de Recomendação nº 645, de julho de 2021, teve como objetivo analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Janssen-Cilag sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do 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, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A Portaria SCTIE/MS nº 53, de 6 de agosto de 2021, incorporou, no âmbito do SUS, o 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, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. O respectivo relatório pode ser acessado na íntegra por meio do link: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210809_Relatorio_642_Selexipague_P53.pdf

Devido à incorporação da terapia dupla ou tripla com selexipague ou iloprostá, foi necessário atualizar as perguntas PICO previamente definidas. A nova pergunta de pesquisa elencada para a atualização do PCDT envolveu a comparação de monoterapias e terapias duplas, as quais não haviam sido avaliadas anteriormente (Quadro B).

Quadro B. Nova questão PICO elencada para elaboração do PCDT.

PICO	Pergunta	Seção
1	Qual a eficácia, efetividade e a segurança dos tratamentos em monoterapia ou terapia combinada da sildenafil, bosentana, ambrisentana, iloposita, selexipague em comparação à sildenafil em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?	Tratamento

A equipe de metodologistas envolvida no processo foi responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo a metodologia GRADE. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase, bem como no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizados e não padronizados para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e conferida por outro, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem dos estudos por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, para complementar o corpo das evidências, verificou-se a existência de ensaios clínicos randomizados adicionais que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na fase 3 tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma e pode ser visto ao longo do texto deste Apêndice.

Com o corpo das evidências identificado, foram extraídos os dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na

importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi relatada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa. Séries de caso foram consideradas como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada as duas questões PICO realizadas para o presente PCDT.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios *Confidence in Network Meta-analysis (CINeMA)*. O conjunto de evidências foi avaliado para cada desfecho considerado neste protocolo, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles.

A relatoria das seções do PCDT foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas, interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação.

Questão 1 - Qual a eficácia, efetividade e a segurança dos tratamentos em monoterapia ou terapia combinada da sildenafil, bosentana, ambrisentana, iloprost, selexipague em comparação à sildenafil em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?¹

Nesta pergunta de pesquisa a estruturada PICO foi composta por:

- População (population) - Pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
- Intervenção (intervention) - Bosentana e/ou ambrisentana e/ou iloprost e/ou selexipague e/ou riociguat
- Comparador (comparator) - Sildenafil
- Desfecho (outcome) - Primários: Piora clínica, sobrevida livre de transplante, mortalidade; Secundários: pressão arterial pulmonar, classe funcional (OMS), teste de caminhada de 6 minutos; hospitalização; eventos adversos.

Ressalta-se que o riociguat não possui indicação em bula aprovada para tratamento da HAP. No entanto, como há estudos que avaliam o seu uso nessa população, foi incluído na revisão sistemática visando a ampliação dos dados incluídos na meta-análise em rede e consequente melhora dos parâmetros do modelo. Adicionalmente, por ser realizada uma meta-análise em rede, os medicamentos listados como comparadores e intervenção podem ou não ser associados.

Estratégia de busca

Quadro C. Busca de dados no Medline via PubMed e Embase.

Base	Estratégia	n
Pubmed via Medline	((("pulmonary heart disease"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pulmonary heart disease"[All Fields]) OR ("hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "pulmonary hypertension"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields])) OR ("pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields])) AND (("sildenafil citrate"[MeSH Terms] OR ("sildenafil"[All Fields] AND "citrate"[All Fields]) OR "sildenafil citrate"[All Fields] OR "sildenafil"[All Fields] OR "sildenafil's"[All Fields]) OR (((bosentan)[All	3.805

¹ O relatório completo encontra-se disponível no link: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_730_sildenafil_bosentana_ambrisentana_iloprost_selexipague_riociguat_hap.pdf

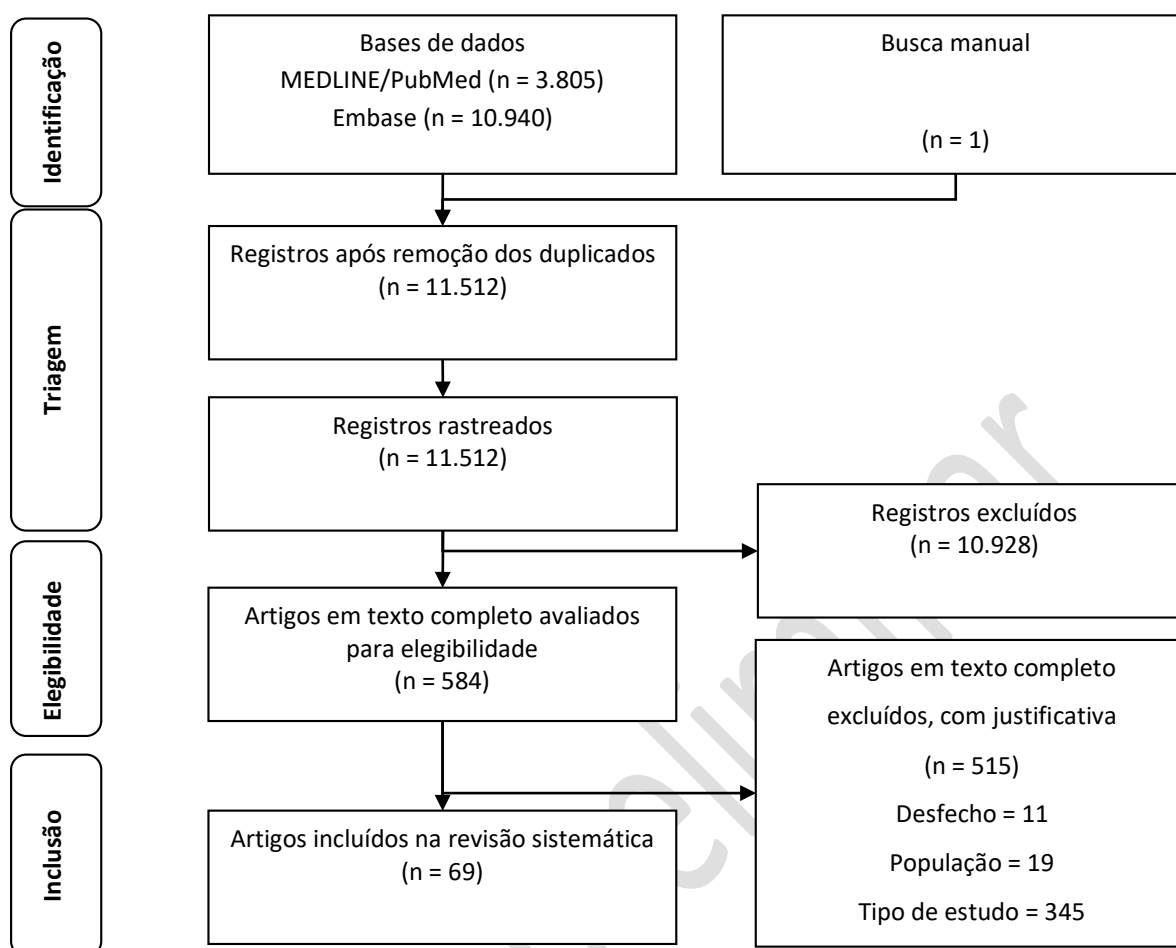
	Fields] OR (bosentan[MeSH Terms])) OR (bosentan[Supplementary Concept])) OR (bosentan[Title/Abstract])) OR (((ambrisentan) OR (ambrisentan[MeSH Terms])) OR (ambrisentan[Title/Abstract])) OR (ambrisentan[Supplementary Concept])) OR (((iloprost) OR (iloprost[MeSH Terms])) OR (iloprost[Title/Abstract])) OR (iloprost[Supplementary Concept])) OR (((Selexipag) OR (Selexipag[Title/Abstract])) OR (Selexipag[MeSH Terms])) OR (Selexipag[Supplementary Concept])) OR ("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "riociguat"[Title/Abstract] OR "riociguat"[Supplementary Concept]))	
Embase	((('pulmonary heart disease':ti,ab,kw) OR ('pulmonary heart disease'/exp) OR ('pulmonary hypertension':ti,ab,kw) OR ('pulmonary hypertension'/exp) OR ('pulmonary arterial hypertension':ti,ab,kw) OR ('pulmonary arterial hypertension'/exp) OR (pulmonar* NEAR/2 hipertensi*)) AND ((Sildenafil OR 'sildenafil'/exp OR 'sildenafil'/de OR 'sildenafil':ti,ab,kw) OR (Bosentan OR 'bosentan'/exp OR 'bosentan'/de OR 'bosentan':ti,ab,kw) OR (Ambrisentan OR 'ambrisentan'/exp OR 'ambrisentan'/de OR 'ambrisentan':ti,ab,kw) OR (Iloprost OR 'iloprost'/exp OR 'iloprost'/de OR 'iloprost':ti,ab,kw) OR (Selexipag OR 'selexipag'/exp OR 'selexipag':ti,ab,kw) OR (Riociguat OR 'riociguat' OR 'riociguat':ti,ab,kw))) NOT (ANIMAL)	10.940

Busca realizada em 16/04/2021.

Seleção das evidências

A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 11.512 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 10.930 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 515 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 69 estudos na análise final. Um estudo foi identificado por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente, as quais não foram identificadas na busca inicial.

Figura B. Processo de seleção de estudos



Descrição dos estudos e resultados

Quadro D. Descrição dos estudos incluídos.

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
NCT00323297	Vizza et al, 2017 ²	ECR Duplo cego	Multicêntrico	103 participantes Adultos 75,7% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 – 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	12 semanas
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005 ³ Badesch et al, 2007 ⁴ Pepke-Zaba et al, 2008 ⁵	ECR Duplo cego	Multicêntrico	278 participantes Adultos 75,1% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico (≥5 anos antes do estudo)	I II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) Sildenafil 40 mg (3x/dia) Sildenafil 80 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas
NCT00430716	Vizza et al, 2017 ⁶	ECR Duplo cego	Multicêntrico	129 participantes Adultos 67,4% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico	I II III IV	Sildenafil 1 mg (3x/dia) Sildenafil 5 mg (3x/dia) Sildenafil 20 mg (3x/dia)	12 semanas
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012 ⁷ Russell et al, 2019 ⁸ Beghetti et al, 2017 ⁹ Beghetti et al, 2013 ¹⁰	ECR Duplo cego	Multicêntrico	234 participantes Criança/adolescente 61,9% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	NA	Sildenafil – 10 mg (3x/dia) Sildenafil – 40 mg (3x/dia) Sildenafil – 80 mg (3x/dia) Placebo	16 semanas
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019 ¹¹ Coghlan et al, 2018 ¹² Preston et al, 2018 ¹³ Sitbon et al, 2015 ¹⁴ Gaine et al, 2021 ¹⁵ Gaine et al, 2017 ¹⁶ Karelkina et al, 2020 ¹⁷ Sitbon et al, 2020 ¹⁸	ECR Duplo cego	Multicêntrico	1.156 participantes Adultos 79,8% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	26 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
					Vírus da imunodeficiência humana Reparo cirúrgico			
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006 ¹⁹	ECR Duplo cego	Multicêntrico	54 participantes Adultos	Síndrome de Eisenmenger	NA	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	16 semanas
BREATHE-1	Denton et al, 2006 ²⁰	ECR Open label	Multicêntrico	66 participantes Adultos 16,6% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Lúpus eritematoso sistêmico	III IV	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	12 semanas
NCT00303004	Iversen et al, 2010 ²¹	ECR Duplo cego	Dinamarca	20 participantes Adultos 65% sexo feminino	Síndrome de Eisenmenger	II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	12 semanas
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018 ²²	ECR Open label	Multicêntrico	100 participantes Adultos 82 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Sildenafil 20 mg (3x/dia)	28 semanas
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015 ²³	ECR Duplo cego	Multicêntrico	334 participantes Adultos 75,7 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Sildenafil 20 mg (3x/dia)	16 semanas
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018 ²⁴	ECR Duplo cego	Espanha	200 participantes Adultos 79,5 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico (≥1 ano antes do estudo)	I II III	Sildenafil 40 mg (3x/dia) Placebo	24 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017 ²⁵	ECR Open label	China	21 participantes Adultos 62,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III IV	Iloprostá 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Iloprostá 0,1 mg (4-6x/dia)	12 semanas
NCT00993408	Simonneau et al, 2012 ²⁶	ECR Duplo cego	Multicêntrico	43 participantes Adultos 81,4 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III	Selexipague 0,4 - 0,8 mg (2x/dia) Placebo	17 semanas
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008 ²⁷ Oudiz et al, 2009 ²⁸	ECR Duplo cego	Multicêntrico	373 participantes Adultos 83,3 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Vírus da imunodeficiência humana	I II III IV	Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Placebo	12 semanas
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008 ²⁹ Simonneau et al, 2014 ³⁰	ECR Duplo cego	Multicêntrico	185 participantes Adultos 69,7 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Vírus da imunodeficiência humana Doenças autoimunes	II	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	24 semanas
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013 ³¹ Rosenkranz et al, 2015 ³² Rubin et al, 2015 ³³ Ghofrani et al, 2016 ³⁴ Galie et al, 2017 ³⁵ Humbert et al, 2017 ³⁶ Ghofrani et al, 2020 ³⁷ Simonneau et al, 2020 ³⁸	ECR Open label	Multicêntrico	443 participantes Adultos 79 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Cirrose hepática Devido a uso de anorexígeno ou anfetamina	I II III IV	Riociguat 1,5 mg (3x/dia) Riociguat 2,5 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
NA	Badesch et al, 2002 ³⁹	ECR Duplo cego	Multicêntrico	32 participantes Adultos 87,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Esclerodermia	III IV	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	12 semanas
NA	Wilkins et al, 2005 ⁴⁰	ECR Duplo cego	Inglaterra	26 participantes Adultos 80,7 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III	Sildenafil 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	16 semanas
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015 ⁴¹	ECR Duplo cego	Multicêntrico	18 participantes Adultos 66,6 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) + Riociguat 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafil 20 mg (3x/dia)	12 semanas
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015 ⁴²	ECR Duplo cego	Multicêntrico	52 participantes Adultos 71 % sexo feminino	Idiopática	II III IV	Sildenafil 20 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas
NA	Kaluski et al, 2008 ⁴³	ECR Duplo cego	Israel	887 participantes Adultos 28,7 % sexo feminino	Idiopática	III IV	Bosentana 8 - 125 mg (2x/dia) Placebo	20 semanas
FUTURE NCT01389856	4 Steinhorn et al, 2016 ⁴⁴	ECR Duplo cego	Multicêntrico	23 participantes Criança 65,2 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	NA	Bosentana 2mg/kg (2x/dia) Placebo	1 semana
NCT00309790	Lewis et al, 2007 ⁴⁵	ECR Duplo cego	EUA	34 participantes Adultos	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Sildenafil 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
				85,2 % sexo feminino				
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013 ⁴⁶	ECR Duplo cego	Multicêntrico	201 participantes Adultos 38,4 % sexo feminino	Idiopática	II III IV	Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 2 mg (3x/dia) Placebo	16 semanas
NA	Galie et al, 2005 ⁴⁷	ECR Duplo cego	Multicêntrico	64 participantes Adultos 84,4% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo da imunodeficiência humana Devido a uso de anorexígeno ou anfetamina	II III	Ambrisentana 1 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 10 mg (1x/dia)	12 semanas
NA	Hoeper et al, 2005 ⁴⁸	ECR	Alemanha	207 participantes Adultos 77,5 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Doenças autoimunes	III	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	12 semanas
NA	McLaughlin et al, 2006 ⁴⁹	ECR Duplo cego	EUA	67 participantes Adultos 79,1 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo da imunodeficiência humana Devido a uso de anorexígeno	II III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	12 semanas
NA	Olschewski et al, 2002 ⁵⁰	ECR Duplo cego	Multicêntrico	303 participantes Adultos 69,8 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	12 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019 ⁵¹	ECR Duplo cego	Multicêntrico	147 participantes Adultos 35,3 % sexo feminino	Idiopática Pneumonias	II III IV	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	26 semanas
NCT01332331	Ivy et al, 2020 ⁵²	ECR Cego	Multicêntrico	41 participantes Adolescente 65,8 % sexo feminino	Idiopática	II III	Ambrisentana baixa dose Peso 20 – 35 kg: 2,5 mg Peso > 35 kg: 5 mg Ambrisentana Peso 20 – 35 kg: 5 mg Peso 35 – 50 kg: 7,5 mg Peso > 50 kg: 10 mg	24 semanas
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010 ⁵³	ECR Duplo cego	Multicêntrico	26 participantes Adultos 61,9 % sexo feminino	Idiopática	NA	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	16 semanas
NA	Mohamed et al, 2012 ⁵⁴	ECR Duplo cego	Arabia Saudita	47 participantes Recem nascido 44,6 % sexo feminino	Idiopática Aspiração de mecônio	NA	Bosentana 1 µg/kg (2x/dia) Placebo	
NCT00414687	Olschewski et al, 2010 ⁵⁵	ECR Open label	Alemanha	63 participantes Adultos 44,5 % sexo feminino	Idiopática	II III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	12 semanas
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014 ⁵⁶	ECR Duplo cego	Multicêntrico	39 participantes Adultos 38,4 % sexo feminino	Idiopática Hereditária	NA	Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Placebo	4 semanas
NA	Channick et al, 2001 ⁵⁷ Channick et al, 2001 ⁵⁸	ECR Duplo cego	Multicêntrico	32 participantes Adultos 87,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III	Bosentana 62,5 mg - 125 mg (2x/dia) Placebo	12 semanas

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
NA	Ghofrani et al, 2002 ⁵⁹	ECR Open label	Alemanha	30 participantes Adultos 76,6% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Doença de Raynaud	NA	Sildenafil 12,5 mg (3x/dia) + iloprostá 5 µg (6x/dia) Silfenafila 50 mg (3x/dia) + Iloprostá 5 µg (6x/dia) Sildenafil 12,5 mg (3x/dia) Sildenafil 50 mg (3x/dia)	1 dia
NA	Rubin et al, 2002 ⁶⁰	ECR Duplo cego	Multicêntrico	213 participantes Adultos 78,8 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III IV	Bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 250 mg (2x/dia) Placebo	16 semanas
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020 ⁶¹ Preston et al, 2018 ⁶²	ECR Duplo cego	Multicêntrico	108 participantes Adultos 71,2 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Induzido por drogas ou toxinas	NA	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	
NA	Porhownik et al, 2008 ⁶³	Coorte prospectiva		10 participantes Adultos 80 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	II III	Sildenafil + bosentana Bosentana	36 semanas
NA	Alkhatat et al, 2016 ⁶⁴	Coorte prospectiva		139 participantes Adultos 23,7 % sexo feminino	Doença pulmonar obstrutiva crônica	NA	Sildenafil 20 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas
NA	Gong et al, 2018 ⁶⁵	Coorte prospectiva		20 participantes Adultos 80 % sexo feminino	Idiopática	II III IV	Ambrisetana Bosentana	96 semanas
COMBI NCT00120380	Hoepfer et al, 2006 ⁶⁶	ECR Open label		40 participantes Adultos 77,5 % sexo feminino	Idiopática	III	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprostá 5 µg (6x/dia)	

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	População	Origem da HAP	OMS	Comparadores	Período de avaliação
NA	Kahveci et al, 2014 ⁶⁷	Coorte retrospectiva		47 participantes Recém-Nascido 44,6 % sexo feminino	Idiopática Pneumonia Aspiração de mecônio	NA	Sildenafil 0,5mg/kg (3x/dia) Iloprostá 1-2,5 µg (6x/dia)	1 semana
NA	William et al, 2020 ⁶⁸	Coorte prospectiva		167 participantes Criança/Adolescente 28,1 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Síndrome de Eisenmenger	NA	Sildenafil < 1 ano = 0,5 – 1 mg/kg (3x/dia) > 1 ano e < 20 kg = 10 mg (3x/dia) > 1 ano e > 20 kg = 20 mg (3x/dia) Placebo	12 semanas
NA	Benza et al, 2020 ⁶⁹	Coorte retrospectiva		4.824 participantes Adultos 79,6 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	NA	Ambrisetana Bosentana	52 semanas
NA	Douwes et al, 2014 ⁷⁰	Coorte prospectiva		24 participantes Adultos 75 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafil + bosetana Bosentana	1.152 semanas

Risco de viés
Quadro F. Descrição para risco de viés.

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
NCT00323297	+	+	+	+	-	-
SUPER NCT00644605	+	+	+	+	-	-
NCT00430716	+	+	+	+	-	-
STARTS-1 NCT00159913	+	+	+	+	+	+
GRIPHON NCT01106014	+	+	+	+	+	+
BREATHE-5 NCT00367770	+	+	+	-	-	-
BREATHE-1	+	+	+	-	-	-
NCT00303004	+	+	+	-	+	-
COMPASS-3 NCT00433329	-	-	+	+	-	-
COMPASS 2 CT00303459	+	+	+	-	+	-
SIOVAC NCT00862043	+	+	+	+	-	-
BIPH NCT01712997	-	+	+	+	-	-
NCT00993408	+	+	+	+	+	+
ARIES NCT00091598	+	+	+	-	+	-
EARLY NCT00091715	+	+	+	+	+	+
PATENT NCT00863681	+	+	+	-	-	-
Badesch et al, 2002	+	+	+	+	-	-
Wilkins et al, 2005	+	+	+	+	+	+
PATENT PLUS NCT01179334	+	+	+	+	-	-
NCT01726049	+	+	+	+	-	-
Kaluski et al, 2008	+	+	-	+	-	-

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
FUTURE 4 NCT01389856	+	+	+	+	+	+
NCT00309790	+	+	+	+	+	+
LEPHT NCT01065454	+	+	-	+	-	-
Galie et al, 2005	+	+	+	+	-	-
Hoeper et al, 2005	-	+	+	+	-	-
McLaughlin et al, 2006	+	+	-	+	-	-
Olschewski et al, 2002	+	+	+	+	-	-
RISE-IIP NCT02138825	+	+	+	+	-	-
NCT01332331	+	+	+	+	-	-
ASSET NCT00310830	+	+	-	+	+	-
Mohamed et al, 2012	+	+	-	+	+	-
NCT00414687	+	+	-	+	-	-
Dilate-1 NCT01172756	+	+	+	+	+	+
Channick et al, 2001	+	+	-	+	-	-
Channick et al, 2001	+	+	-	+	-	-
Ghofrani et al, 2002	?	+	-	+	+	-
Rubin et al, 2002	+	+	+	+	-	-
TRACE NCT03078907	+	+	+	+	-	-
COMBI NCT00120380	+	+	+	+	+	+

Meta-análise em rede (NMA)²

Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução da **pressão arterial pulmonar** ao ser comparado com bosentana 125 mg, iloprostas 5 mcg, placebo, riociguato 1,5 mg, riociguato 1 mg, riociguato 2,5 mg, riociguato 2 mg, riociguato 5 mg, sildenafil 1 mg, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg, sildenafil 5 mg, sildenafil 80 mg, assim como manteve a não diferença significativa ao ser comparado com selexipague 1,6 mg.

Ao ser considerado o **teste de caminhada de 6 minutos**, verificou-se benefício de Iloprostas 5 mcg associado a bosentana 125 mg ao ser comparado com ambrisentana 10, ambrisentana 1 mg, ambrisentana 2,5 mg, ambrisentana 5 mg, bosentana 125 mg, bosentana 250 mg, iloprostas 5 mcg, placebo, riociguato 1,5 mg, riociguato 2,5 mg, selexipague 1,6 mcg, sildenafil 1 mg, sildenafil 20 mg, sildenafil 20 mg associado a bosentana 125 mg, sildenafil 20mg associado ao riociguato 2,5 mg, sildenafil 40 mg, sildenafil 5 mg e sildenafil 80 mg. Sildenafil 20 mg associado a bosentana 125 mg apresentou aumento da distância percorrida ao ser comparado com placebo e inferior ao ser comparado com Iloprostas 5 mcg associado a bosentana 125 mg.

Ao serem consideradas a **sobrevida livre de transplante** e a **mortalidade**, não houve diferença significativa entre os diferentes tipos de tratamento na análise de sensibilidade realizada.

Ao ser considerada a **ocorrência de hospitalizações**, foi verificado que iloprostas 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução de risco ao ser comparado com placebo.

Ao ser considerada a ocorrência de **eventos adversos**, foi verificado que iloprostas 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou um aumento do risco ao ser comparado com bosentana 125 mg.

Ao ser considerada a ocorrência de **eventos adversos graves**, foi verificado que sildenafil 20 mg associado a bosentana 125 mg possui menor risco de ocorrência quando comparado a sildenafil.

Ao ser considerada a ocorrência de **piora clínica**, foi verificado que iloprostas 5 mcg associado a bosentana 125mg apresentou redução do risco de ocorrência quando comparado ao placebo e bosentana 125 mg.

CINeMA

A análise do CINeMA demonstrou que a evidência da meta-análise em rede foi predominantemente muito baixa, mas variou entre muito baixa e alta para as comparações

² Serão apenas informadas as diferenças significativas conforme análises de sensibilidade realizadas após a Consulta Pública 06/2022.

realizadas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência dos resultados incluídos na NMA.

Versão preliminar

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Saúde IelEe, Incorporação DdGe, Saúde dTele. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos 2021.
2. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):239.
3. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2005;353(20):2148-57.
4. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *The Journal of rheumatology.* 2007;34(12):2417-22.
5. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008;133(1):183-9.
6. Vizza CD, Sastry BK, Safdar Z, Harnisch L, Gao X, Zhang M, et al. Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):44.
7. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125(2):324-34.
8. Russell S, Beghetti M, Oudiz R, Balagtas C, Zhang M, Ivy D. Effects of oral sildenafil on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension: a randomised trial. *Open Heart.* 2019;6(2):e001149.
9. Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):177.
10. Beghetti M, Zhang M, Ivy DD, Barst RJ. Oral sildenafil in children with down syndrome and pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187.
11. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):352-9.
12. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galie 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;18(1):37-47.
13. Preston IR, Channick RN, Chin K, Di Scala L, Farber HW, Gaine S, et al. Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(3):401-8.
14. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(26):2522-33.

15. Gaine S, Sitbon O, Channick RN, Chin KM, Sauter R, Galie N, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity or Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest*. 2021.
16. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
17. Karelkina EV, Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. [Experience with Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*. 2020;60(4):36-42.
18. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4):300-9.
19. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
20. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1336-40.
21. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1124-31.
22. Benza RL, Raina A, Gupta H, Murali S, Burden A, Zastrow MS, et al. Bosentan-based, treat-to-target therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the COMPASS-3 study. *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217741480.
23. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13.
24. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1255-64.
25. Han X, Zhang Y, Dong L, Fang L, Chai Y, Niu M, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respir Care*. 2017;62(4):489-96.
26. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80.
27. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-Blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.
28. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(21):1971-81.

29. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9630):2093-100.
30. Simonneau G, Galie N, Jansa P, Meyer GM, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *International journal of cardiology*. 2014;172(2):332-9.
31. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):330-40.
32. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101(22):1792-9.
33. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13.
34. Ghofrani HA, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-71.
35. Galie N, Grimminger F, Grunig E, Hoeper MM, Humbert M, Jing ZC, et al. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):509-19.
36. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422-6.
37. Ghofrani HA, Grunig E, Jansa P, Langleben D, Rosenkranz S, Preston IR, et al. Efficacy and safety of riociguat in combination therapy for patients with pulmonary arterial hypertension (PATENT studies). *Pulm Circ*. 2020;10(3):2045894020942121.
38. Simonneau G, Ghofrani HA, Corris PA, Rosenkranz S, Grunig E, White J, et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020973124.
39. Badesch DB, Bodin F, Channick RN, Frost A, Rainisio M, Robbins IM, et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. *Current Therapeutic Research*. 2002;63(4):227-46.
40. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
41. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22.

42. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-73.
43. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008;109(4):273-80.
44. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. *J Pediatr*. 2016;177:90-6 e3.
45. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116(14):1555-62.
46. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502-11.
47. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):529-35.
48. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(4):691-4.
49. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1257-63.
50. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 2002;347(5):322-9.
51. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):780-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31416769>
52. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, Miller D, Lukas MA, Ioannou C, et al. A Randomized Study of Safety and Efficacy of Two Doses of Ambrisentan to Treat Pulmonary Arterial Hypertension in Pediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years. *The Journal of Pediatrics*: X. 2020;5.
53. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *British journal of haematology*. 2010;149(3):426-35.
54. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2012;32(8):608-13.

55. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory medicine*. 2010;104(5):731-40.
56. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146(5):1274-85.
57. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9288):1119-23.
58. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2001;20(11):1151-2.
59. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-22.
60. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2002;346(12):896-903.
61. Howard L, Rosenkranz S, Frantz R, Hemnes A, Pfister T, Shiraga Y, et al. Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Randomized Controlled Study with Selexipag (Trace). *Chest*. 2020;158(4):A2449-A51.
62. Preston I, Frantz R, Hemnes A, Rosenkranz S, Skaara H, Pfister T, et al. Rationale and design of trace: A double-blind, placebo-controlled phase 4 study in pulmonary arterial hypertension to assess the effect of selexipag on physical activity, patient-reported symptoms and their impact, in daily life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(MeetingAbstracts).
63. Porhownik NR, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. *Can Respir J*. 2008;15(8):427-30.
64. Alkhayat K, Eid M. Sildenafil citrate therapy for secondary pulmonary arterial hypertension due to chronic obstructive lung disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016;65(4):805-9.
65. Gong SG, Wang L, Pudasaini B, Yuan P, Jiang R, Zhao QH, et al. Transition from Ambrisentan to Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Single-Center Prospective Study. *Can Respir J*. 2018;2018:9836820.
66. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26(5):858-63.
67. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(12):1205-13.

68. William MB, Ali MAS, Farghaly HS, Elfaham TH. Effectiveness and short-term survival associated with adding sildenafil to conventional therapy in the management of children with pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2020;56.
69. Benza RL, Lickert CA, Xie L, Drake W, Ogbomo A, Yuce H, et al. Comparative effectiveness of endothelin receptor antagonists on mortality in patients with pulmonary arterial hypertension in a US Medicare population: a retrospective database analysis. *Pulmonary Circulation*. 2020;10(4).
70. Douwes JM, Roofthoof MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*. 2014;100(3):224-30.

Versão preliminar

