



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS - FEDERAL Nº 0527/2019

Rio de Janeiro, 11 de junho de 2019.

Processo nº 5036883-22.2019.4.02.5101
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Macitentana 10mg** (Opsumit®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração deste Parecer Técnico foi considerado o documento médico mais recente acostado, datado de março/2019, pois é suficiente para a análise do quadro clínico e plano terapêutico apresentado pela Autora.

2. De acordo com documento médico do Centro de Referência de Hipertensão Pulmonar do Hospital Federal dos Servidores do Estado (Evento1_ANEXO10, págs. 2 a 5) emitido em 18 de março de 2019, pela pneumologista a Autora é acometida de **cardiopatia congênita, persistência do canal arterial (PCA)**, corrigida pela utilização de Amplatzer em abril/2010. Foi encaminhada do Instituto Nacional de Cardiologia (INC), para o referido hospital em novembro/dezembro de 2010. Em outubro/2009 iniciou o medicamento Sildenafil até a colocação de Amplatzer; após 3 meses deste procedimento, retornou com os sintomas (dispneia, síncope), retomando então o uso do medicamento citado. A partir da primeira consulta neste Centro de Referência, foi submetida a exames complementares a fim de caracterizar a **Hipertensão Pulmonar**; foi mantida com sildenafil até novembro de 2011, quando Autora se queixou de intenso cansaço com redução na caminhada do teste de 6 minutos direcionando-se **Classe funcional: III/IV**. Diante dos resultados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos foi indicada terapia combinada com bosentana, iniciada em dezembro de 2011. Em março de 2018, foi necessária internação hospitalar em Centro de Tratamento Intensivo por descompensação cardíaca direita de forma grave. Foi possível reverter o quadro clínico. Observou-se que desde então ocorreu mudança na classe funcional: **classe funcional III**. Sendo assim, o agravamento do quadro clínico ocorre de forma progressiva. Recebeu indicação de mudança terapêutica para **Macitentana**, pois observa-se a falta de eficácia da bosentana e disfunção hepática relacionada ao uso deste fármaco. Trata-se de Autora jovem, 37 anos e todo esforço deve ser feito afim de manter a qualidade de vida e com controle da doença e caso não seja submetida ao tratamento indicado pode haver piora da classe funcional, insuficiência de ventrículo direito, falência cardíaca e morte. Foi mencionado que a disfunção hepática apresentada pela Autora devido o uso de bosentana acarreta a contra-indicação do uso de ambrisentana. Foi informada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **I27.2 - Outra hipertensão pulmonar secundária** e prescrito o medicamento, para uso contínuo:

- **Macitentana 10mg** (Opsumit®) – tomar 01 comprimido ao dia. Manterá os outros medicamentos em curso.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743, de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. **Cardiopatias congênita** é qualquer anormalidade na estrutura ou função do coração que surge nas primeiras 8 semanas de gestação quando se forma o coração do bebê. Ocorre por uma alteração no desenvolvimento embrionário da estrutura cardíaca, mesmo que descoberto anos mais tarde. As cardiopatias congênitas mais comuns incluem alteração em alguma válvula cardíaca, que influencia no fluxo sanguíneo dificultando ou impedindo sua passagem, alterações nas paredes do coração levando a comunicações cardíacas que não deveriam existir e mistura do sangue oxigenado com o não oxigenado ou ainda a formação de um único ventrículo. Pode ainda haver a combinação de malformações¹.

¹SOCIEDADE BARSILEIRA DE CARDIOLOGIA. Doenças Cardíacas Congênitas. Disponível em: < <http://prevencao.cardiol.br/doencas/doenca-cardiaca-congenita.asp> >. Acesso em: 11 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

2. A **persistência do canal arterial (PCA)** ou do ducto arterioso (PDA) refere-se à manutenção do canal arterial após 72 horas de vida. Este corresponde a um conduto vascular que comunica a circulação sistêmica à pulmonar, ligando aorta descendente e artéria pulmonar².

3. A **Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)** é uma síndrome clínica e hemodinâmica, que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25mmHg em repouso ou maior que 30mmHg ao fazer exercícios, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão de átrio direito menor ou igual a 15mmHg, medidas por cateterismo cardíaco³. A HAP, comumente, é classificada de acordo com um sistema de classe funcional adaptado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classe funcional mede a gravidade da HAP e reflete o impacto sobre a vida do paciente em termos de atividade física e sintomas. Nesse sentido, são definidas as seguintes classes funcionais: **I - não há limitação da atividade física habitual, a atividade física normal não causa aumento da dispnéia, fadiga, dor no peito ou presíncope; II - leve limitação da atividade física. Não há desconforto em repouso, mas a atividade física normal provoca aumento da dispnéia, fadiga, dor no peito ou presíncope; III - marcada limitação da atividade física. Não há desconforto em repouso, porém menos do que as atividades comuns provocam aumento da dispnéia, fadiga, dor no peito ou presíncope e IV - incapazes de realizar atividade física em repouso e que possam apresentar sinais de insuficiência ventricular direita, dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes no repouso e os sintomas são aumentados por quase qualquer atividade física⁴.**

DO PLEITO

1. O **Macitentana** (Opsumit[®]) é um antagonista dos receptores de endotelina (ET). Exibe alta afinidade e ocupação prolongada dos receptores de ET nas células musculares lisas arteriais pulmonares humanas e possui propriedades físico-químicas que favorecem a penetração no tecido pulmonar, particularmente em condições de doença. É indicado para o tratamento de longo prazo de **hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes adultos em classes funcionais II a III da OMS para retardar a piora da doença⁵.**

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente cumpre esclarecer que em consulta ao nosso banco de dados foi identificada a entrada do Processo nº 5015750-21.2019.4.02.5101 com trâmite no 3º Juizado Especial Federal do Rio de Janeiro, ajuizado pela mesma Autora – Aline Coutinho Chaves –

²RABELO, C.M. et al. Perfil dos recém-nascidos submetidos à correção cirúrgica de persistência do canal arterial á beira do leito. Rev Med UFC. 2017;57(1):19-24. Disponível em: <periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/download/19821/30454>. Acesso em: 11 jun. 2019.

³BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 35, de 16 de janeiro de 2014 (república em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipertensão Arterial Pulmonar. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2019.

⁴BARST, R. J. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology, v. 43, n. 12, S40-47, 2004. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704004413 >. Acesso em: 11 jun. 2019.

⁵Bula do medicamento Macitentana (Opsumit[®]) por Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firm/VisualizarBula.asp?pNuTransacao=191302017&pldAnexo=4522327>. Acesso em: 11 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

com mesmo pleito e documentos médicos, sendo emitido para o referido processo o PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0259/2019, em 27 de março de 2019.

2. Trata-se de Autora com diagnóstico de Hipertensão Pulmonar, tendo seu histórico de tratamento e solicitação médica para uso do medicamento Macitentana 10mg (Evento1_ANEXO10, págs. 2 a 5).

3. Cumpre ressaltar que Macitentana 10mg (Opsumit®) possui indicação clínica, que consta em bula⁵ para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora – Hipertensão Pulmonar classe funcional III conforme descrito em documento médico (Evento1_ANEXO10, págs. 2 a 5). Contudo, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

4. Destaca-se que o medicamento pleiteado Macitentana 10mg (Opsumit®) ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC⁶ para o tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar, quadro clínico apresentado pela Autora.

5. Para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, o Ministério da Saúde (MS) publicou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT), disposto na Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014 (republicada em 06 de junho e 23 de setembro de 2014)³, e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), disponibiliza aos pacientes que perfazem os critérios de inclusão do referido Protocolo, os medicamentos: Sildenafil 20mg, Ambrisentana 5mg e 10mg, e Bosentana 62,5mg e 125mg.

6. Os medicamentos preconizados pelo referido Protocolo Ministerial têm seu uso recomendado em linhas de tratamento, conforme segue:

- 1ª linha: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2ª linha: Iloprosta ou Sildenafil;
- 3ª linha: Ambrisentana ou Bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a Sildenafil ou Iloprosta)³.

7. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES-RJ, verificou-se que a Autora não está cadastrada no CEAF.

8. Cabe informar que já está em elaboração a Proposta de atualização da Diretriz de Hipertensão Arterial Pulmonar, na qual consta, dentre os tópicos a serem discutidos, a inclusão do medicamento Macitentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar⁷.

9. Ressalta-se que a médica assistente relata em documentos médicos acostados que a Autora já fez uso de Sildenafil e Bosentana, não estando indicado o uso Ambrisentana uma vez que desenvolveu disfunção hepática ao uso de Bosentana.

10. Elevações de transaminases hepáticas (AST, ALT) têm sido associadas com

⁵Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#M>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Proposta de atualização da Diretriz de Hipertensão Arterial Pulmonar. Escopo. Set/2017. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete17.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

HAP e outros antagonistas do receptor da endotelina (AREs). As evidências atuais demonstraram que Macitentana e Ambrisentana conferiram um risco relativamente baixo de hepatotoxicidade em comparação com a Bosentana^{8,9}.

11. Diante do exposto, cumpre informar que, neste caso, o medicamento Macitentana 10mg (Opsumit[®]) configura um alternativa terapêutica ao tratamento do quadro clínico da Autora - Hipertensão Arterial Pulmonar, com disfunção hepática, uso prévio de Sildenafil e Bosentana e contraindicação ao uso Ambrisentana (Evento1_ANEXO10, págs. 2 a 5).

12. Por fim, elucida-se que o tratamento com Macitentana só deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da HAP. Macitentana deve ser administrado por via oral a uma dose de um comprimido de 10mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. Elevações de transaminases hepáticas (AST, ALT) têm sido associadas com HAP e outros antagonistas do receptor da endotelina (AREs). Testes das enzimas hepáticas devem ser realizados antes do início de Macitentana e repetidos durante o tratamento conforme indicado clinicamente. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de danos hepáticos e monitoramento mensal dos níveis de ALT e AST é recomendado. Se ocorrerem elevações sustentadas, inexplicáveis das transaminases clinicamente relevantes, ou se as elevações forem acompanhadas por um aumento da bilirrubina > 2 xLSN, ou por sintomas clínicos de lesão hepática, o tratamento com Macitentana deve ser interrompido⁵. Assim, destaca-se a importância da Autora realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que o plano terapêutico pode sofrer alterações.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

FERNANDO ANTÔNIO DE A.
GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3.047.165-6

MARCELA MACHADO DUARTE
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

CHEILA TOBIAS DA MOURA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁸ WEI, Anhua et al. Safety of Endothelin Receptor Antagonists. Journal of the American Heart Association. 2016. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.116.003896>>. Acesso em: 11 jun. 2019.

⁹ BRENDAN, M. et al. A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, v. 123, n. 3, p. 110-113. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719121>>. Acesso em: 11 jun. 2019.