



Resposta da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia à Consulta Pública n. 6: Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafil para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

A network metanálise (NMA) apresentada pela CONITEC apresenta diversos problemas metodológicos que podem comprometer seriamente os resultados encontrados.

A comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia realizou uma análise crítica da NMA (**PCDT/HAP – CONITEC 3/2022**), a fim de apontar os aspectos que nos parecem fracos metodologicamente, desde a elaboração da pergunta que a norteou, até o processo de seleção e análise dos artigos incluídos. Passamos a seguir a descrever os problemas encontrados.

A pergunta utilizada na NMA foi:

“Qual a eficácia, a efetividade e a segurança dos tratamentos em monoterapia ou terapia combinada da sildenafil, bosentana, ambrisentana, iloprosta, selexipague e riociguat em comparação à sildenafil em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?”

1. Sobre a pergunta PICO

O questionamento a respeito da eficácia da terapia combinada para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) feito dessa forma, se contrapõe ao entendimento mundial sobre as estratégias de tratamento de pacientes com HAP. Avaliar as associações entre cada droga, em combinações múltiplas e diversas, não é prática compartilhada pela comunidade científica. A combinação das medicações, considerando as classes terapêuticas e vias de ação, é entendida como a forma correta de abordar a estratégia terapêutica da HAP. Esse é o formato dos estudos atuais que avaliam novas drogas para pacientes que já estão em tratamento, os quais têm reforçado o benefício da combinação terapêutica como forma de tratamento para esta doença. Dentro deste contexto, a abordagem terapêutica adotada e recomendada pelas diretrizes mais importantes sobre o assunto (anexo) reforça que a combinação de medicações é a estratégia de tratamento que mais traz benefícios para as pessoas com HAP.

Causa estranheza que a própria CONITEC, em ocasião recente, na avaliação de medicação para esta mesma população (processo de NUP 25000.168169/2020), tratou deste tema de forma diferente quando incorporou o Selexipag para o tratamento da HAP: “proposta de incorporação 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 iloprosta”.

Frente às considerações elencadas acima, entendemos que a pergunta escolhida para essa NMA é inadequada.



1.1. Escolha do comparador

O comparador escolhido para NMA foi a Sildenafil. Não fica clara a razão da escolha, uma vez que esse mesmo documento (página 46) classificou a Sildenafil como sendo inferior ao placebo, para o tratamento de pacientes com HAP (“A NMA demonstrou que sildenafil 40 mg possui um resultado clínico inferior quando comparado ambrisentana 5 mg, bosentana 125 mg, bosentana 250 mg, iloprost 5 mcg, iloprost 5 mcg associado a bosentana 125 mg, placebo, Sildenafil 20 mg associado ao bosentana 125 mg e sildenafil 50 mg.” Mais uma vez a inadequação da metodologia utilizada transparece.

1.2. Desfechos

No texto, os desfechos utilizados nos trabalhos a respeito do tratamento de pacientes com HAP são classificados de forma geral como fracos. Deve-se considerar que, para uma doença rara, desfechos como mortalidade podem ser inviáveis metodologicamente. Por outro lado, desfechos clínicos combinados mais robustos como: hospitalização, transplante pulmonar, necessidade de medicações vasodilatadoras intravenosas contínuas e mortalidade, ganharam espaço nas publicações que ocorreram a partir de 2008, após recomendação feita no quarto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar (anexo).

No entanto, negligenciar todo o conhecimento construído a respeito do tratamento de HAP anterior a essa recomendação, pelo fato de os grandes estudos prévios a esta data utilizarem teste de caminhada como desfecho primário, não é aceitável nem do ponto de vista científico, nem do ponto de vista clínico e humanitário, uma vez que são evidentes e comprovados os efeitos dos tratamentos em monoterapia e em terapia combinada na população alvo, com mudança inquestionável na mortalidade, no quadro hemodinâmico e na capacidade de exercício. O teste de caminhada utilizado como desfecho substituto nos ensaios clínicos anteriores a 2008 é um teste que se relaciona com mortalidade, utilizado para compor os escores atuais de estimativa de prognóstico nestes pacientes, em ferramentas multidimensionais validadas em grandes populações. Além de ser um teste simples, barato e reprodutível, avalia uma habilidade necessária e cotidiana do paciente, estressando o sistema cardiovascular e respiratório, ambos alvos do acometimento hemodinâmico da HAP.

Ainda em relação aos desfechos, é questionável a escolha da metodologia NMA para responder às perguntas a respeito dos benefícios de terapia combinada. Considerando-se a heterogeneidade de desfechos ao longo do tempo, realizar análises comparativas diretas de desfechos que foram secundários em alguns estudos e primários em outros, implica em interpretações diferentes dos resultados, bem como as variações nas estratégias de tratamento e na dosagem das medicações, podem propiciar à ocorrência de vieses graves com a utilização da metodologia NMA.

2. Sobre a metodologia de seleção, inclusão e análise dos artigos utilizados na NMA.

A NMA incluiu 69 artigos para a análise estatística proposta. A Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia, com força-tarefa composta de professores ligados à diversas Universidades nacionais, com expertise em Circulação Pulmonar e médicos responsáveis por centros de

sbpt@sbpt.org.br

08000 616218

SCS | Quadra 1 | Bloco K | Sala 203

Edifício Denasa | Brasília/DF | 70398-900

www.sbpt.org.br

SOCIEDADE BRASILEIRA DE
PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA



acompanhamento e tratamento de pacientes com HAP (anexo) realizou uma revisão dos mencionados 69 artigos. O resultado gerou perplexidade e intensa preocupação e consternação nesta comissão. Dos 69 revisados, foi identificado que apenas 15 artigos poderiam ser incluídos na NMA; ressalte-se que para tanto, ainda considerando-se aceitável artigos com número de pacientes superior a 30 e inferior a 50 (referências 17, 18, 29, 34, 38, 40, 41, 42, 44, 46, 54, 64, 72, 75, 81).

Trinta e três artigos incluídos deveriam ser eliminados por: 1) tratar de grupos diferentes do escopo desse documento: crianças e pacientes pertencentes aos grupos 2, 3, 4 e 5 da classificação de Hipertensão pulmonar (referências 22,23, 39, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79, 82, 83, 85); 2) metodologia fraca, como ausência de grupo controle, número de pacientes inferior a 30, interrupção precoce (21, 36, 37, 55, 56, 62, 63, 74, 78, 80, 84); 3) referência inexistente (73); 4) resumos apresentados em congressos (76,77). Ao entender desta comissão, erros primários e graves na elaboração de uma metanálise.

Vinte e um artigos incluídos deveriam ser eliminados por: serem análises de subgrupos de artigos maiores, também incluídos na NMA e, portanto, implicando em contabilização duplicada de pacientes (referências 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53). Ao entender desta comissão, outro erro grave na elaboração de uma metanálise.

O número de referências equivocadamente incluídas na NMA claramente inviabiliza qualquer análise de qualidade aceitável, bem como de conclusões e pareceres que desta possam decorrer. Surpreendentemente, e novamente gerando intensa perplexidade e indignação desta comissão e da comunidade médica que trata destes pacientes, o documento apresentado foi aprovado em reunião da CONITEC. É fundamental ressaltar que se trata de um documento de extrema importância, que embasa o tratamento de uma doença rara, grave, limitante, fatal, sem tratamento curativo até o momento, que acomete pessoas em idade produtiva, e principalmente mulheres em idade reprodutiva. As decisões que são tomadas nas reuniões da CONITEC impactam fortemente a vida das pessoas acometidas por essa doença, assim como as dos seus familiares. Um protocolo inadequado, como o de 2014, contribuiu para desfechos indesejáveis na vida de muitas pessoas, além de um grande custo para o estado, por um sem-número de processos judiciais que visavam atenuar os malefícios causados pelas falhas do documento.

Acreditamos que diante de tudo que foi exposto a CONITEC reverá o seu parecer favorável a esse documento de baixa qualidade científica e esperamos que os especialistas no tratamento dos pacientes com HAP sejam chamados a contribuir com a construção de um documento metodologicamente robusto e socialmente correto. Os pacientes não têm mais tempo a perder.

Comitê Científico da Comissão de Circulação
Pulmonar da SBPT

sbpt@sbpt.org.br
08000 616218

SCS | Quadra 1 | Bloco K | Sala 203
Edifício Denasa | Brasília/DF | 70398-900

www.sbpt.org.br
SOCIEDADE BRASILEIRA DE
PNEUMOLOGIA E TISILOGIA