



**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS**

**RESOLUÇÃO SES Nº 2282 DE 19 DE ABRIL DE 2010.**

Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do Sildenafil e Bosentana no tratamento de portadores da Hipertensão Arterial Pulmonar no âmbito do Estado de Minas Gerais.

**O SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE** e Gestor do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais, no uso de suas atribuições e considerando:

- Consulta Pública nº 35 realizada no período de 01 de fevereiro a 01 de março de 2010, referente ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do Sildenafil e Bosentana no tratamento de portadores da Hipertensão Arterial Pulmonar no âmbito do Estado de Minas Gerais.

**RESOLVE:**

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do Sildenafil e Bosentana no tratamento de portadores da Hipertensão Arterial Pulmonar, no âmbito do Estado de Minas Gerais, nos termos do Anexo único desta Resolução.

Parágrafo único. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado por esta Resolução foi submetido à Consulta Pública nº 35 de 2010, durante 30 (trinta dias).

Art. 2º O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do Sildenafil e Bosentana no tratamento de portadores da Hipertensão Arterial Pulmonar está disponível no sítio:

[http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/resolucoes/2010/](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2010/).



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Art. 3º Os processos de solicitação dos medicamentos Sildenafil e Bosentana serão analisados com base neste protocolo, seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos de alto custo.

Parágrafo único. Os processos de solicitação dos medicamentos de que trata o caput deste artigo somente se iniciará após a aquisição do mesmo pela SES-MG, mediante processo licitatório, no prazo máximo de até 180 (cento e oitenta) dias a contar da publicação desta Resolução.

Art. 4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Belo Horizonte, 19 de abril de 2010.

Antônio Jorge de Souza Maques  
Secretário de Estado de Saúde e  
Gestor do SUS-MG

**ANEXO ÚNICO DA RESOLUÇÃO SES N.º 2282 DE 19 DE ABRIL DE 2010.**  
(encontra-se disponível no sitio [www.saude.mg.gov.br](http://www.saude.mg.gov.br))

**ANEXO ÚNICO DA RESOLUÇÃO SES N.º 2282 DE 19 DE ABRIL DE 2010**



## **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do Sildenafil e Bosentana no tratamento de portadores da Hipertensão Arterial Pulmonar.**

### **1. INTRODUÇÃO**

A Hipertensão Pulmonar (HP) é definida, hemodinamicamente, pelo aumento da Pressão da Artéria Pulmonar (PAP) média  $>25$  mmHg no repouso, obtidas através do cateterismo cardíaco direito; adicionalmente, valores sistólicos  $>40$ mmHg - que correspondem à velocidade de regurgitação tricúspide no *ecodopplercardiograma*  $>3-3,5$ m/s - são também considerados como indicadores diagnósticos.

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) corresponde a uma subcategoria diagnóstica da HP, síndrome clínica e hemodinâmica mais ampla. O termo HAP especifica um conjunto de situações que guardam semelhanças fisiopatológicas e que tem sido estudada em conjunto quanto às possibilidades terapêuticas. O Quadro 1 traz as doenças mais presentes nas casuísticas dos protocolos clínicos, bem como as demais subcategorias da Hipertensão Pulmonar.

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara e devastadora que leva à morte prematura. Ela é caracterizada pela resistência vascular pulmonar elevada, ocasionando o aumento das pressões do coração direito e finalmente à falência do coração direito. A sobrevivência mediana após o diagnóstico de HAP idiopática (fase inicial da HAP) havia sido estimada em apenas 2,8 anos (2,5 anos para aqueles na classe funcional III da OMS). A classificação da classe funcional está descrita no Quadro 2.

---

#### **Quadro 1 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar, Dana Point, 2008**

---

1- Hipertensão arterial pulmonar

1.1 HAP idiopática

1.2 HAP hereditária

- BMPR2
- ALK1, endoglin (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)
- Desconhecido



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

1.3 Induzido por droga e toxina

1.4 Associada a:

- Doença do tecido conjuntivo
- HIV
- Hipertensão porta
- Shunts pulmonar sistêmico
- Esquistossomose
- Anemia hemolítica crônica

1.5 HP persistente recém-nascido

1' - Doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar (HCP)

---

2- HP devido à doença cardíaca esquerda

---

2.1 Disfunção sistólica

2.2 Disfunção diastólica

2.3 Doença valvular

---

3- HP devido à doença pulmonar / hipoxemia

---

3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

3.2 Doença pulmonar intersticial

3.3 Outras doenças pulmonares com componente restritivo e obstrutivo

3.4 Distúrbio respiratório do sono

3.5 Desordens com hipoventilação alveolar

3.6 Exposição crônica a grandes altitudes

3.7 Anormalidades do desenvolvimento

---

4- Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)

---

5- Hipertensão pulmonar com mecanismo multifatorial ou não esclarecido

---

5.1 Desordens hematológicas: doença mieloproliferativa, esplenectomia.

5.2 Desordens sistêmicas: sarcoidose, histiocitose-x, LLM, neurofibromatose, vasculites.

5.3 Desordens metabólicas: doença de depósito glicogênico, doença de Gaucher, desordens tireoidianas.

5.4 Doenças cardíacas congênitas não relacionadas a shunts sistêmico pulmonar

5.5 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise, outras.

4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2009;54:S43-S54

---

### **Quadro 2 - Classificação funcional da New York Heart Association modificada para HP/ Organização Mundial de Saúde**

CLASSE I: pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II: pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III: pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

síncope.

CLASSE IV: pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

### 2. DADOS EPIDEMIOLOGICOS

Não existem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência da HAP, mas, embora se considere que os números variem de acordo com a região estudada e metodologia utilizada, estima-se uma média de 15 casos por milhão de habitantes, tendo por base estudos realizados na França. Um Registro Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, coordenado pelo Comitê Nacional de Hipertensão Pulmonar, formado pelas Sociedades Brasileira de Cardiologia, Pneumologia e Tisiologia e Reumatologia, encontra-se em andamento.

Sem tratamento específico a HAP constitui doença debilitante e incapacitante, que pode levar o paciente a óbito em curto espaço de tempo, com sobrevida considerada baixa, como ocorre na forma idiopática. Estima-se o mínimo de uma internação a cada três meses para 10% dos pacientes não tratados. Há que se considerar, ainda, os longos períodos de internação à espera de transplante pulmonar, que sofrem os pacientes em situação de indisponibilidade de tratamento, muitos dos quais evoluindo a óbito.

### 3. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS - CID 10

As modalidades diagnósticas da HAP mais presentes nas casuísticas dos estudos clínicos, contemplado por este protocolo, por estarem bem suportado por evidência são:

- I27.0 - HAP idiopática.
- I27.2- Outra Hipertensão Pulmonar Secundária, associada a:
  - a) tromboembolismo pulmonar crônico distal.
  - b) cardiopatias congênitas com síndrome de Eisenmenger
  - c) Doença do tecido conectivo - lúpus eritematoso sistêmico.
  - d) Doença do tecido conectivo - esclerose sistêmica.



## **4. DIAGNÓSTICO**

### **4.1 História clínica**

São avaliados sintomas que traduzem o grau da doença como (ver quadro 2):

- dispnéia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dor precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose, hemoptise;
- assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base (por exemplo, manifestações articulares nas doenças do tecido conectivo).

### **4.2. Exame físico**

A propedêutica cardio-pulmonar completa é imperativa. Valorizam-se o aumento de intensidade da segunda bulha, refletindo a hipertensão em território vascular pulmonar, assim como os sinais de sobrecarga de câmaras cardíacas direitas (estase jugular, visceromegalia, ascite, edema). As cardiopatias congênitas são reconhecidas por seus sinais específicos, incluindo a cianose. As doenças pulmonares crônicas são diagnosticadas através de propedêutica especificamente dirigida para o reconhecimento das síndromes obstrutivas e restritivas.

### **4.3 Exames laboratoriais**

Os objetivos da propedêutica laboratorial complementar são:

- obter dados para consubstanciar a suspeita clínica;
- investigar as causas da doença, identificando as consideradas tratáveis;
- estabelecer o diagnóstico funcional, do paciente, de modo geral e, especificamente, da vasculatura pulmonar, a fim de que possa ser planejado o tratamento apropriado.

#### **4.3.1 Exames necessários para o diagnóstico de HAP relativo aos CID I27.0, I27.2**

1. Ecocardiograma;
2. Eletrocardiograma e Radiografia de tórax;
3. Espirometria;



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

4. Teste de Caminhada de seis minutos (T6MC);
5. Polissonografia/Oximetria noturna\*;
6. Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão e/ou Angiografia pulmonar\*\*;
7. Ultrassonografia abdominal;
8. Gasometria arterial;
9. Pesquisa de vírus HIV;
10. Pesquisa hepatite B e C;
11. Transaminases (TGO e TGP);
12. Hemograma completo;
13. Pesquisa de fator anti-núcleo (FAN) e fator reumatóide;
14. TSH, T4 livre;
15. Cateterismo cardíaco com teste agudo de reatividade vascular com óxido nítrico ou adenosina.
16. EPF e/ou biopsia de reto
17. Tomografia de alta resolução\*\*\*

\*Reservado aos pacientes com sintomatologia da síndrome da apnéia, hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS).

\*\*Pacientes com HAP associada ao tromboembolismo pulmonar crônico distal devem realizar os três exames.

\*\*\* Apenas para pacientes com suspeita de doença pulmonar intersticial.

- **Para I27.2 relacionado a lupus eritematoso e esclerose sistêmica** não serão necessários os exames relacionados nos itens: 7, 9, 10, 14, 16;
- **Para I27.2 relacionado a cardiopatias congênitas com síndrome de Eisenmenger** não serão necessários os exames relacionados nos itens: 7, 9, 10, 14, 16 e no 15 não é necessário o teste de reatividade pulmonar;



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

- **Para I27.2 relacionado ao tromboembolismo pulmonar crônico distal** não serão necessários os exames relacionados nos itens: 7, 9, 10, 14, 16, no 15 não é necessário o teste de reatividade pulmonar.

É indispensável a realização da cintilografia pulmonar, da angiotomografiado tórax e da angiografia pulmonar.

### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

#### 5.1 Critérios de Inclusão

A) Portadores de HAP cuja avaliação clínica e laboratorial conduza ao diagnóstico relacionado a um dos CIDs abaixo:

- I27.0 - HAP idiopática.
- I27.2- Outra Hipertensão Pulmonar Secundária, associada a:
  - Tromboembolismo pulmonar crônico distal\*.
  - Cardiopatias congênitas com síndrome de Eisenmenger
  - Doença do tecido conectivo - lupus eritematoso sistêmico.
  - Doença do tecido conectivo - esclerose sistêmica

B) Bosentana - pacientes de classe funcional III ou IV, quando:

- o teste de reatividade/resposta com vasodilatador for negativo (para HAP idiopática, Lupus eritematoso e esclerose sistêmica), ou seja, quando eles não puderem usar o bloqueador do canal de cálcio.
- quando os pacientes apresentarem teste de reatividade/resposta com vasodilatador positivo, mas ocorra refratariedade ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

Caso seja necessário iniciar o tratamento com Bosentana, o médico responsável deverá justificar em relatório médico.



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

C) Sildenafil - pacientes de classe funcional II, III ou IV, quando:

- o teste de reatividade/resposta com vasodilatador for negativo (para HAP idiopática, Lupus eritematoso e esclerose sistêmica), ou seja, quando não se pode utilizar os bloqueadores do canal de cálcio.
- quando os pacientes apresentarem teste de reatividade/resposta com vasodilatador positivo, mas ocorra refratariedade ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

\* Somente para aqueles em que o tratamento cirúrgico esteja formalmente contra-indicado devido a risco aumentado de óbito em decorrência de doenças associadas graves ou em casos de doenças tromboembólica distal.

Obs.: Associação de bosentana com Sildenafil não será contemplada neste protocolo.

### **5.2 Critérios de Exclusão**

- Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta que inviabilize o diagnóstico etiológico aos CIDs descritos acima.
- Pacientes que, de acordo com a impressão da equipe clínica que os avalia, demonstrem incapacidade de adesão adequada ao tratamento proposto.
- Pacientes candidatos ao uso de Sildenafil que apresentem diagnóstico de doenças oculares incompatíveis com o uso da droga.
- Pacientes que apresentem contra-indicação aos medicamentos.

### **6. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO**

O tratamento farmacológico específico inclui um elenco de drogas recentemente incorporadas ao arsenal terapêutico e que foram amplamente testadas em ensaios clínicos e outras já constantes na relação de medicamentos para atenção primária a saúde (bloqueadores de canais de cálcio). As novas drogas incorporadas incluem duas categorias: antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores das fosfodiesterase-5.



## 6.1 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Duas classes farmacológicas são contempladas neste protocolo para o tratamento da HAP:

- Antagonista dos Receptores da Endotelina – Bosentana;
- Inibidores da Fosfodiesterase-5 - Sildenafil.

### 6.1.1 Antagonista dos Receptores da Endotelina

- **BOSENTANA**

O Bosentana é um antagonista dual dos receptores de Endotelina (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>). A Endotelina é um potente vasoconstritor capaz de promover a fibrose, a proliferação celular, hipertrofia e inflamação. Este neuro-hormônio aparece no plasma e pulmão dos pacientes com Hipertensão Pulmonar e sua concentração está relacionada à gravidade e ao prognóstico da doença.

Bosentana está disponível na forma de comprimido revestido nas apresentações de 62,5 mg e 125 mg. Deve ser administrado por via oral, com ou sem presença de alimento, pela manhã e à noite (12/12h): 62,5 mg, 2 vezes ao dia, nas primeiras 4 semanas de tratamento, e 125 mg, 2 vezes ao dia a partir da quinta semana de tratamento. O descontinuação do tratamento deverá ser feito gradativamente sob orientação médica.

A absorção do fármaco ocorre no trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade absoluta de 50%. A concentração plasmática máxima ocorre entre 3 e 5 horas após a administração oral. Ocorre ligação às proteínas plasmática (principalmente albumina) de 98% do fármaco. O metabolismo ocorre no fígado pelas isoenzimas CYP2C9 e CYP3A4 do citocromo P450. Bosentana é indutor destas enzimas, o que justifica o fato da concentração plasmática diminuir após a utilização de várias doses. Bosentana apresenta três metabólitos dos quais um é ativo. A maior parte da dose administrada é eliminada via bile e menos de 3% é eliminada via urina. Bosentana apresenta meia vida de aproximadamente 5 horas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais: cefaléia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, tontura, rubor, náusea, sudorese, cansaço ou fraqueza incomum, alterações na função hepática, síncope, edema de membros inferiores, bronquite, diarreia, dor no peito, tosse, palpitações, artralgia, dispepsia, fadiga, epistaxe, visão borrada, vômito, gripe, hipotensão.



Bosentana não deve ser utilizada concomitantemente com ciclosporina A ou Glibenclâmida. É contra-indicada em caso de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula, gravidez e amamentação, mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais seguros, doença hepática de moderada a severa e hipotensão.

### 6.1.2 Inibidores da Fosfodiesterase-5

- **SILDENAFIL**

O Sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, uma enzima encontrada em abundância no parênquima pulmonar pessoas com Hipertensão Arterial Pulmonar, responsável pelo metabolismo do GMPc. O aumento nas concentrações deste segundo mensageiro intracelular, leva à hiperpolarização das membranas do músculo liso vascular e posterior relaxamento produzindo vasodilatação aguda.

Sildenafil está disponível na forma de comprimidos revestidos nas doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg indicado para homens com disfunção erétil e na dose de 20 mg para homens e mulheres com Hipertensão Arterial Pulmonar.

Para Hipertensão Arterial Pulmonar, a dose recomendada de Sildenafil é de 20 mg três vezes ao dia, via oral. Doses acima da sugerida não tem apresentado maior efetividade. Ajustes podem ser feitos em caso de interações medicamentosas. No Reino Unido, a redução da dose para 20 mg 2 vezes ao dia é aconselhada em pacientes em uso concomitante de sildenafil e inibidores da CYP3A4 de média potência, como eritromicina ou saquinavir, e uma redução para 20 mg 1 vez ao dia em pacientes em uso de inibidores mais fortes da CYP3A4 como claritromicina, telitromicina e nefazodona. Não é recomendado o uso de sildenafil com potentes inibidores da CYP3A4 como cetoconazol, itraconazol e ritonavir.

Sildenafil é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, apresentando uma biodisponibilidade de aproximadamente 40%. A concentração plasmática máxima é atingida de 30 a 120 minutos depois da administração. A presença de alimento reduz a taxa de absorção do fármaco. Sildenafil se liga em 96% às proteínas plasmáticas e é amplamente distribuído pelos tecidos. É metabolizado no fígado pelas isoenzimas CYP3A4 (a principal rota) e CYP2C9 do



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

citocromo P450. A meia vida do sildenafil e do seu metabólito ativo, o N-desmethylsildenafil, é de aproximadamente 4 horas. A excreção do sildenafil e do seu metabólito é feita principalmente pelas fezes e em menor quantidade pela urina. O Clearance pode ser reduzido em idosos e pacientes com insuficiência hepática ou renal grave.

Segundo informações do fabricante do medicamento, a Sildenafil apresenta propriedades vasodilatadoras, resultando em reduções leves e transitórias da pressão arterial (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”). Antes de prescrever a Sildenafil, os médicos devem considerar cuidadosamente aqueles pacientes que apresentarem alguma condição subjacente que possa ser afetada de forma adversa por esses efeitos vasodilatadores, por exemplo, pacientes com hipotensão de repouso (pressão arterial < 90/50 mmHg), pacientes com depleção hídrica, obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica. Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte cardíaca repentina, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório com relação temporal ao uso de citrato de Sildenafil para a disfunção erétil. A maioria, mas não todos os pacientes apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existente. Muitos desses eventos relatados ocorreram durante ou logo após a atividade sexual e, poucos eventos foram relatados logo após o uso de Sildenafil sem atividade sexual. Outros eventos adversos relatados ocorreram horas ou dias após o uso de Sildenafil e atividade sexual. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso de Sildenafil, a atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, a combinação desses fatores ou outros fatores.

Neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION), uma causa da diminuição ou perda da visão, foi raramente relatada na pós-comercialização com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo a Sildenafil. A maioria destes pacientes apresentava fatores de riscos como baixa taxa *cup to disk*, idade superior a 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION. O médico deve discutir com o paciente o aumento do risco da NAION em indivíduos que já a apresentaram anteriormente.



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

É importante salientar que o fabricante relata em bula que:

*“A segurança e a eficácia da sildenafil ainda não foram demonstradas em crianças. Portanto, Sildenafil não deve ser administrado a pacientes abaixo de 18 anos de idade.”*

### 7. FLUXO DE DISPENSAÇÃO PARA BOSENTANA E SIDENAFILA

- a) Os médicos responsáveis pelo diagnóstico deverão fazer a solicitação dos medicamentos em formulário específico (Anexo 1) e providenciar a documentação necessária para a montagem do processo (Anexo 3).
- b) A solicitação do medicamento será avaliada pelo(s) médico(s) parecerista(s) indicado(s) pela SES/MG; uma vez aprovada, será encaminhada para a Gerência Regional de Saúde (GRS) correspondente ao local de moradia do paciente, que providenciará a dispensação do medicamento ao paciente.
- c) O médico responsável pelo acompanhamento do tratamento do paciente deverá preencher o formulário para reavaliação de processos (Anexo 2) para que o usuário o encaminhe à GRS a cada seis meses.

### 8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

#### Termo de Consentimento Informado – PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Bosentana e Sildenafil

Eu, \_\_\_\_\_, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **bosentana e sildenafil** para o tratamento de **hipertensão arterial pulmonar**.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Estou ciente de que o bosentana e o sildenafil estão indicados somente nos casos mais graves, classes funcional II, III e IV, da hipertensão arterial pulmonar.

Assim, declaro que:

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

- Bosentana, reduz a resistência vascular, tanto pulmonar quanto sistêmica, o que resulta em um aumento da eficiência cardíaca sem elevação da frequência cardíaca.
- Sildenafil, demonstra melhorar a capacidade para a realização de exercícios e reduzir a pressão arterial pulmonar média.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

### **Bosentana**

- podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais: cefaléia, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, tontura, rubor, náusea, sudorese, cansaço ou fraqueza incomum, alterações na função hepática, síncope, edema de membros inferiores, bronquite, diarreia, dor no peito, tosse, palpitações, artralgia, dispepsia, fadiga, epistaxe, visão borrada, vômito, gripe, hipotensão.
- Bosentana não deve ser utilizada concomitantemente com ciclosporina A ou Glibenclamida.
- Contra-indicada em caso de hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula, gravidez e amamentação, mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais seguros, doença hepática de moderada a severa e hipotensão.

### **Sildenafil**

- Podem ocorrer as seguintes reações adversas como dor de cabeça, dispepsia, diarreia, vômito, mialgia, rubor. Também são comuns distúrbios visuais como visão borrada, fotofobia,



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

cromatopsia, cianopsia, irritação no olho, dor e vermelhidão nos olhos. Em casos raros ocorreram perda permanente da visão. Pode ocorrer também tontura, insônia, ansiedade, vertigem, epistaxe, congestão nasal, pirexia, priapismo. Outros efeitos adversos incluem rash cutâneo, eritema, alopecia, dor nos membros e nas costas, edema facial, retenção de fluido, parestesia, infecção do trato urinário. Dispnéia, tosse, rinite, sinusite, bronquite e celulite. Diminuição súbita ou perda da audição. Anemia, leucopenia, ginecomastia, incontinência urinária e hematúria. Raramente ocorreu reação de hipersensibilidade. Derrame cerebral e ataque isquêmico transitório têm ocorrido. Existem casos relatados de palpitações, síncope, hipertensão, hipotensão, infarto do miocárdio, arritmia, taquicardia, angina.

- Contra-indicado em pacientes em uso de nitratos orgânicos devido ao potencial efeito hipotensivo.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo:	Masculino( ) Feminino ( )	Idade:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Assinatura e carimbo do médico		Data

### Observações:

- 1) O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
- 2) Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

### 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badesch D.B., Bodin F., Channick R. N., *et al.* Complete results of the First Randomized, Placebo-Controlled Study of Bosentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Ther Research*, volume 63, n° 4, abril, 2002.
2. Barst J.R, Bunbar I., Dingemans J., *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Bosentan in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.
3. DRUGDEX® Evaluations
4. Galiè N., Rubin L.J., Jansa P., *et al.* Treatment of Patients with Mildly symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension with Bosentan (Early Study): a Double-blind, randomized controlled Trial. *Lancet* 2008; 371:2093-100.
5. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., *et al.* Combination of Bosentan with Epoprostenol in Pulmonary Arterial Hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*; 2004; 24:353-359.
6. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G., *et al.* Results of European post-marketing surveillance of Bosentan in Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:338-344.
7. Keogh A.M., McNeil K.D., Wlodarczyk J., *et al.* Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension: Improvement and Maintenance with Bosentan. *J heart lung transp*, vol. 26, n° 2, 2007.
8. Lewis G.D., Shah R., Shahzad K., *et al.* Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Am Heart Ass*; set 4, 2007. 116; 1555-1562.
9. MARTINDALE - The Complete Drug Reference
10. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D. B., *et al.* Survival with first-line Bosentan in Patients with primary Pulmonary Hypertension. *Eur Resp J*, 2005: 244-249.
11. *Pepke-Zaba J., Gilbert C., Collings L., et al.* Sildenafil Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*; 133, 1, January, 2008.



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

12. Provencher S., Sitbon O., Humbert M., *et al.* Long-term Outcome with first-line Bosentan Therapy in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J*, January, 23, 2006.
13. Raja S. G., Danton M. D., MacArthur K. J., *et al.* Effects of Escalating Doses of Sildenafil on Hemodynamics and Gas Exchange in Children With Pulmonary Hypertension and Congenital Cardiac Defects. Department of Cardiac Surgery, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, UK. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 21, No 2 (April), 2007: pp 203-207
14. Rubin J., Badesch D. B., Robyn J., *et al.* Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N England J med*, Vol. 346, n°12, 21 março, 2002.
15. Sitbon O., Badesch D. B., Channick R. N., *et al.* Effects of the Dual Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Chest* 2003;124;247-254
16. Sitbon O., Gressin V., Spelch R., *et al.* bosentan for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, vol 170, pp 1212-1217, 2004.
17. Vida V.L., Gaitan G., Quezada E., *et al.* Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources. *Cardiol Young* 2007; 17: 72-77.
18. Simonneau G., Robbins I. M., Beghetti M., *et al.* Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54;S43-S54.



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

### ANEXO I

### FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS – HAP

CID Principal: I27.0/I27.2 CID Secundário _____	
Nome do paciente:	
Endereço:	
CEP:	Município: UF:
Data de Nascimento:	
Nome da mãe:	
Unidade solicitante:	
CNES:	
Número do prontuário do paciente na Unidade:	
CNS / paciente:	
Tipo de tratamento:	

Medicamento	Posologia
<input type="checkbox"/> Bosentana	
<input type="checkbox"/> Sildenafil	

Classe funcional Exames	Resultado		
	Data	II	III IV
1.Ecocardiograma			
2.Eletrocardiograma			
3.Espirometria			
4. Teste de caminhada de 6 minutos (T6MC)			
5. Polissonografia / Oximetria Noturna			
6.a) Angiotomografia de Tórax **			
6.b) Cintilografia Ventilação/Perfusão **			
6.c) Angiografia pulmonar **			
7. Ultrassonografia abdominal			
8. Gasometria arterial			
9. Pesquisa de vírus HIV			
10.a) Pesquisa de Hepatite B			
10. b) Pesquisa de Hepatite C			
11. Transaminases (TGO e TGP)			
12. Hemograma completo (Hb, leucócitos, plaquetas)			
13.a) Pesquisa de fator anti-núcleo (FAN)			
13.b) Fator reumatóide			
14. TSH, T4 livre			
15. Cateterismo Cardíaco Direito com teste agudo de reatividade vascular com óxido nítrico ou adenosina			
16. EPF e ou Biopsia reto			
17. Tomografia de alta resolução ***			



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

\*RESERVADO AOS PACIENTES COM SINTOMATOLOGIA DA SÍNDROME DA APNÉIA, HIPOPNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS).

\*\*PACIENTES COM HAP ASSOCIADA AO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÔNICO DISTAL.

\*\*\* APENAS PARA PACIENTES COM SUSPEITA DE DOENÇA PULMONAR INTERTICIAL.

---

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura e carimbo do médico

Data



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

**ANEXO II**  
**ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL**

Formulário para Reavaliação de Processo – HAP

	CID Principal: _____	CID Secundário	_____
Nome do paciente:			
Endereço:			
CEP:	Município:	UF:	
Data de Nascimento:			
Nome da mãe:			
Unidade solicitante:			
CNES:			
Número do prontuário do paciente na Unidade:			
CNS / paciente:			
Tipo de tratamento:			

Medicamento	Posologia
<input type="checkbox"/> Bosentana	
<input type="checkbox"/> Sildenafil	

Exames	Data	Resultado	I	II	III	IV
T6MC						
TGO (*)						
TGP (*)						

pacientes em uso de bosentana

\* Apenas para

Assinatura do paciente ou responsável legal

Assinatura e carimbo do médico

Data



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

### ANEXO III

### RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA ABERTURA DE PROCESSO- (HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR)

#### DOCUMENTOS

- LAUDO PARA SOLICITAÇÃO/AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EXCEPCIONAIS E ESTRATÉGICOS – LME
- CÓPIA DO CPF E CARTEIRA DE IDENTIDADE
- CÓPIA DO COMPROVANTE DE RESIDÊNCIA
- CÓPIA DO CARTÃO NACIONAL DE SAÚDE (CNS)
- PROCURAÇÃO (PARA TERCEIROS)
- RECEITA MÉDICA
- FORMULÁRIO ESPECÍFICO: FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO (ANEXO 1)
- TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
- RELATÓRIO MÉDICO LEGÍVEL CONSTANDO:
  - DATA
  - IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E DO PACIENTE
  - DIAGNÓSTICO
  - INDICAÇÃO DO MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO
  - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO DA DOENÇA
  - TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES

#### EXAMES

PARA OS CID I27.0 E I27.2

- 16.  ECOCARDIOGRAMA;
- 17.  ELETROCARDIOGRAMA E RADIOGRAFIA DE TÓRAX;
- 18.  ESPIROMETRIA;
- 19.  TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS (T6MC);
- 20.  POLISSONOGRAFIA / OXIMETRIA NOTURNA\*;
- 21.  ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX E/OU CINTILOGRAFIA PULMONAR DE VENTILAÇÃO/PERFUSÃO E/OU ANGIOGRAFIA PULMONAR\*\*;
- 22.  ULTRASSONOGRAFIA ABDOMINAL;
- 23.  GASOMETRIA ARTERIAL;
- 24.  PESQUISA DE VÍRUS HIV;
- 25.  PESQUISA HEPATITE B E C;
- 26.  TRANSAMINASES (TGO E TGP);
- 27.  HEMOGRAMA COMPLETO;
- 28.  PESQUISA DE FATOR ANTI-NÚCLEO (FAN) E FATOR REUMATÓIDE;
- 29.  TSH, T4 LIVRE;
- 30.  CATETERISMO CARDÍACO COM TESTE AGUDO DE REATIVIDADE VASCULAR COM ÓXIDO NÍTRICO OU ADENOSINA.
- 16.  EPF E/OU BIOPSIA RETO
- 17.  TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO\*\*\*

\*RESERVADO AOS PACIENTES COM SINTOMATOLOGIA DA SÍNDROME DA APNÉIA, HIPOPNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS).

\*\*PACIENTES COM HAP ASSOCIADA AO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÔNICO DISTAL.

\*\*\* APENAS PARA PACIENTES COM SUSPEITA DE DOENÇA PULMONAR INTERTICIAL.

- **PARA I27.2 RELACIONADO A LUPUS ERITEMATOSO E ESCLEROSE SISTÊMICA NÃO SERÃO NECESSÁRIOS OS EXAMES RELACIONADOS NOS ITENS: 7, 9, 10, 14, 16;**
- **PARA I27.2 RELACIONADO A CARDIOPATIAS CONGÊNITAS COM SÍNDROME DE EISENMENGER NÃO SERÃO NECESSÁRIOS OS EXAMES RELACIONADOS NOS ITENS: 7, 9, 10, 14, 16 E NO 15 NÃO É NECESSÁRIO O TESTE DE REATIVIDADE PULMONAR;**



## SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

- **PARA I27.2 RELACIONADO AO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÔNICO DISTAL NÃO SERÃO NECESSÁRIOS OS EXAMES RELACIONADOS NOS ITENS: 7, 9, 10, 14, 16, NO 15 NÃO É NECESSÁRIO O TESTE DE REATIVIDADE PULMONAR; É INDISPENSÁVEL A REALIZAÇÃO DA CINTILOGRAFIA PULMONAR, DA ANGIOTOMOGRAFIADO TÓRAX E DA ANGIOGRAFIA PULMONAR.**

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA C