



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

CONSULTA PÚBLICA Nº30 DE 20 DE JULHO DE 2009

Submete à Consulta Pública 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 DE MINAS GERAIS e Gestor do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais/SUS-MG, no uso de suas atribuições legais que lhe confere o art. 193 da Constituição Estadual:

-a aquisição de medicamentos deverá observar a Lei Federal de Licitações 8.666/93.

RESOLVE:

Art. 1º Fica submetido à Consulta Pública 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.

Art. 2º O Protocolo ficará vinculado técnica e administrativamente à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/SES-MG.

Art. 3º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta dias), a contar da data da publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas sugestões e pedidos de esclarecimento, devidamente fundamentados, relativos ao Protocolo Clínico a que se refere o art. 1º.

§1º As sugestões e pedidos de esclarecimento deverão ser devidamente fundamentados e remetidos para a Superintendência de Assistência Farmacêutica - no seguinte endereço eletrônico: cft@saude.mg.gov.br

§2º Caso exista necessidade de envio de volumes ou maiores quantidades de material, desde que para complementar as sugestões encaminhadas para o endereço eletrônico, conforme previsto no §1º, deste artigo, os mesmos deverão ser enviados para o seguinte endereço: Superintendência de Assistência Farmacêutica – Av. Sapucaí, nº 429, 5º andar, Bairro Floresta – Belo Horizonte – Minas Gerais – CEP 30150-050.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Art. 4º Os processos de solicitação dos medicamentos Sildenafil e Bosentana serão analisados com base neste protocolo, após sua aprovação e publicação, 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 de aprovação do Protocolo.

Art. 5º Esta Consulta Pública entra em vigor na data de sua publicação.

Belo Horizonte, 20 de julho de 2009.

Marcus Vinícius Caetano Pestana da Silva

Secretário de Estado de Saúde e

Gestor do SUS-MG.

ANEXO ÚNICO DA CONSULTA PÚBLICA Nº30, DE JULHO DE 2009.

(disponível no sítio eletrônico www.saude.mg.gov.br/cib).

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 >25mmHg no repouso ou >30mmHg no exercício, obtidas através do cateterismo cardíaco direito; adicionalmente, valores sistólicos >40mmHg - que correspondem à velocidade de regurgitação tricúspide no ecodopplercardiograma >3-3,5m/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.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

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 sobrevida 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.

1- Hipertensão arterial pulmonar

1.1- Idiopática

1.2- Familiar

1.3- Associada a:

1.3-1. Doenças vasculares do colágeno

1.3-2. Shuntssistêmico-pulmonares congênitos

1.3-3. Hipertensão portal

1.3-4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

1.3-5. Drogas/toxinas

1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar hereditária,

hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo

1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva

1.4-2. Hemangiomatose capilar pulmonar

1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido

2- Hipertensão venosa pulmonar

2.1- Cardiopatia de câmaras esquerdas

2.2- Valvopatias à esquerda

3- Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia

3.1- doença pulmonar obstrutiva crônica



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

3.2- Pneumopatia intersticial

3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono

3.4- Hipoventilação alveolar

3.5- Exposição crônica a altas altitudes

3.6- Anormalidades do desenvolvimento

4- Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou trombótica crônica

4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais

4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)

5- Miscelânea

Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Quadro 1 - Classificação da hipertensão pulmonar, Veneza, 2003

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-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.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

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

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 Fisiologia 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.

I27.8 - HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger.

M32.1- HAP associada a doença do tecido conectivo - lupus eritematoso sistêmico.

M34.8- HAP associada a doença do tecido conectivo - esclerose sistêmica.

I27.2- HAP associada ao tromboembolismo pulmonar crônico distal.

4. DIAGNÓSTICO

História clínica



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

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.

A seguir a relação de exames considerados imprescindíveis, que serão realizados de acordo com o diagnóstico de base, para o alcance dos objetivos mencionados e que especificam os resultados indicativos da presença de HP e HAP:

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o CID I27.0

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiografia de tórax

Provas de função pulmonar

Teste de caminhada de seis minutos



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

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou cintilografia pulmonar de
ventilação/perfusão e/ou angiografia pulmonar

Ultrassonografia abdominal

Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco com teste agudo de reatividade vascular
com óxido nítrico.

Reservado aos pacientes com sintomatologia da Síndrome da
Apnéia, Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS).

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o
CID I27.8

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiografia de tórax

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de
ventilação / perfusão e / ou angiografia pulmonar

Gasometria arterial

Transaminases

Hemograma

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco direito.

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o
CID M32.1 e M34.8

Ecocardiograma



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Eletrocardiograma e radiografia de tórax

Espirometria

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de ventilação / perfusão e / ou angiografia pulmonar

Ultrassonografia abdominal

Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco com teste agudo de reatividade vascular

com óxido nítrico.

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o CID I27.2

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiografia de tórax

Espirometria

Angiotomografia de tórax.

Cintilografia pulmonar de ventilação / perfusão.

Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Cateterismo cardíaco direito com angiografia pulmonar.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.1 Critérios de Inclusão

- Portadores de HAP cuja avaliação clínica e laboratorial conduza ao diagnóstico de uma das doenças relacionadas abaixo:

1- Hipertensão arterial pulmonar

1.1- Idiopática

1.2- Familiar

1.3- Associada a:

1.3-1. Doenças vasculares do colágeno

1.3-2. Shunt sistêmico-pulmonares congênito

1.3-3. Hipertensão portal

1.3-4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

1.3-5. Drogas/toxinas

1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo

1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva

1.4-2. Hemangiomatose capilar pulmonar

1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido

4- Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou trombótica crônica

4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais*

4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais**

- Portadores de HAP submetidos a tratamento com os medicamentos Bosentana e Sildenafil.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

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

** Considerar associação de doença tromboótica distal quando da presença de aumento desproporcional da resistência vascular pulmonar em relação ao grau ao comprometimento proximal menos significativo.

5.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta que não venha a permitir categorizá-los como portadores de HAP (Grupo I) ou de HP do Grupo IV, ou com avaliação completa que não indique este diagnóstico.

- Pacientes que, de acordo com a impressão da equipe clínica que os avalia, demonstrem incapacidade de adesão adequada ao tratamento proposto, ou às etapas de reavaliação consideradas necessárias para seu seguimento (preenchimento do anexo 2).

- Pacientes candidatos ao uso de Sildenafil que apresentem diagnóstico de doenças oculares.

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. Essas drogas incluem três categorias: bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores das fosfodiesterase-5.

6.1 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Duas classes farmacológicas estão disponíveis neste protocolo para o tratamento da HAP:

Antagonista dos Receptores da Endotelina – Bosentana;

Inibidores da Fosfodiesterase-5 - Sildenafil.

Estes medicamentos estão registrados na ANVISA com indicação específica para tratamento de HAP.

6.1.1 Antagonista dos Receptores da Endotelina

BOSENTANA

O Bosentana é um antagonista dual dos receptores de Endotelina (ET-A e ET-B) indicado para pacientes com Hipertensão Arterial



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Pulmonar classe funcional II, III e IV, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). 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 (12/12hs): 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.

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 de 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, 50 e 100 mg indicado para homens com disfunção erétil e na dose de 20mg 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



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

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 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 feito principalmente pelas fezes e em menor quantidade pela urina. O Clearance pode ser reduzido em idosos e pacientes com insuficiência hepática ou renal grave.

7. FLUXO DE DISPENSAÇÃO PARA BOSENTANA E SIDENAFILA

Os pacientes deverão ser matriculados e acompanhados nos ambulatórios específicos de HAP das instituições abaixo descritas*:

Hospital Júlia Kubitschek - Rede FHEMIG

Hospital João Paulo Segundo (Pediatria) – Rede FHEMIG

Hospital das Clínicas – UFMG

Centro de Especialidades Médicas - Santa Casa de Misericórdia de Belo

Horizonte.

Os médicos desses serviços deverão fazer a solicitação dos medicamentos em formulário específico (Anexo 1) e providenciar a documentação necessária para a montagem do processo (Anexo 3). Essa solicitação será avaliada pelo Comitê de Especialistas em HAP, formado pelos responsáveis dos



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

serviços acima mencionados, de modo que a indicação seja referendada por pelo menos dois especialistas em HAP.

A solicitação, uma vez aprovada, é encaminhada para a Farmácia de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo correspondente ao local de moradia do paciente, que providenciará o fornecimento da medicação ao paciente.

As solicitações deverão ser refeitas pelo médico dos serviços especializados a cada três meses em formulário específico de seguimento de pacientes com HAP (Anexo 2).

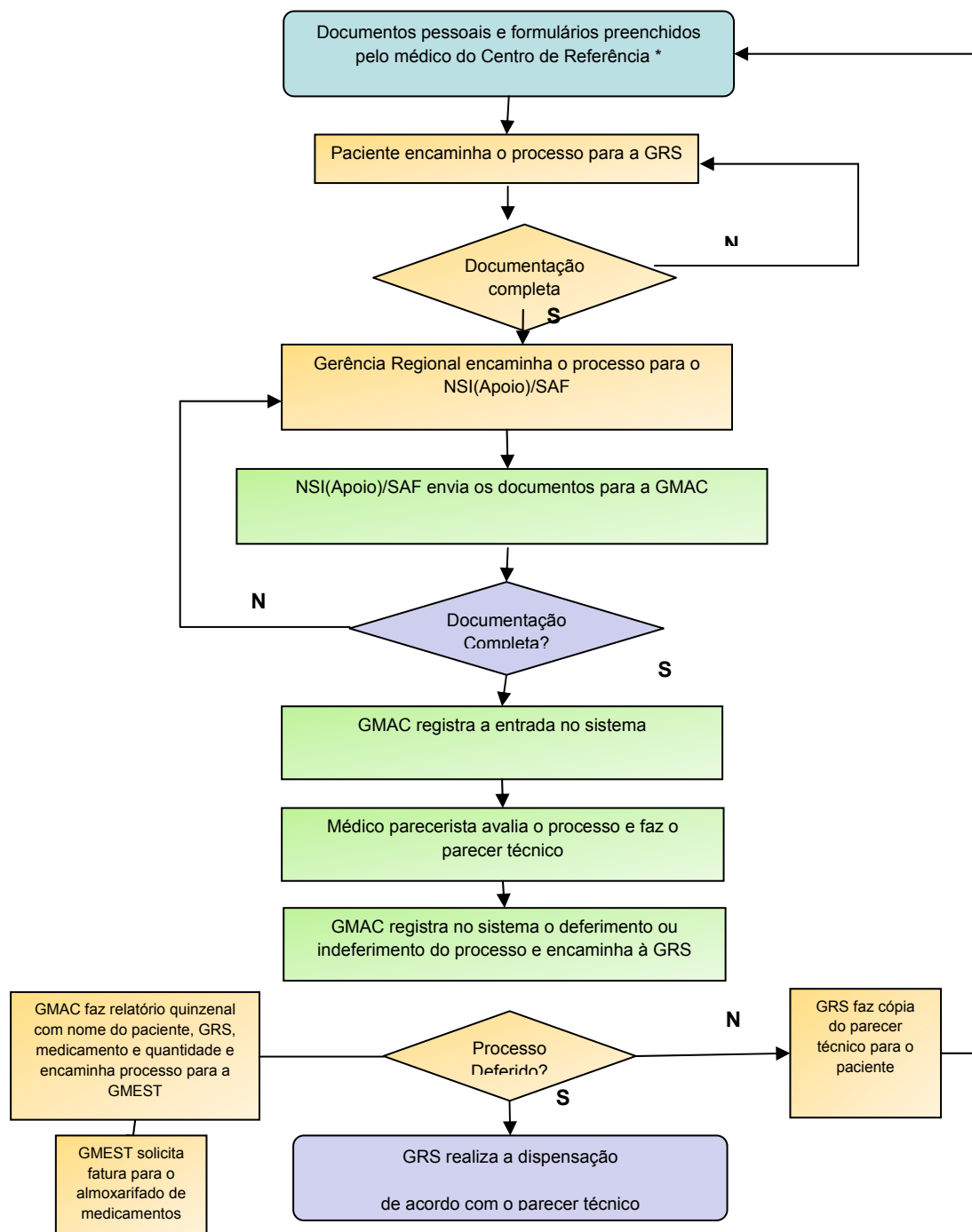
Os pacientes que apresentarem solicitação de medicamentos para o tratamento específico de HAP e que não estiverem em acompanhamento nos serviços acima mencionados deverão ser encaminhados para esses serviços pela Farmácia de Dispensação de Medicamentos Excepcionais para avaliação e acompanhamento.

* Caso o paciente já apresente o diagnóstico, com todos os exames necessários, ele poderá entrar com processo diretamente na GRS

7.1 FLUXO DE MONTAGEM, AVALIAÇÃO DE PROCESSOS E DISTRIBUIÇÃO DE BOSENTANA E SILDENAFIL



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



*Caso o paciente já apresente o diagnóstico, com todos os exames necessários, ele poderá entrar com processo diretamente na GRS

8. TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Termo de Consentimento Informado – PORTADORES DE
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR



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

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 _____ 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.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

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, 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 terem 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.



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

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.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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, nº 4, abril, 2002.

Barst J.R., Bunbar I., Dingemanse J., et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Bosentan in Pediatric Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.

DRUGDEX® Evaluations

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.

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.

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.

Keogh A.M., McNeil K.D., Wlodarczyk J., et al. Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension: Improvement and Maintenance with Bosentan. *J heart lungh transp*, vol. 26, nº 2, 2007.

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.

MARTINDALE - The Complete Drug Reference

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.

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.

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.



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.

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS – HAP

[illegible]



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

CNS / paciente:														
Tipo de tratamento:														

Medicamento	Posologia
☐ Bosentana	
☐ Sildenafil	



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Classe funcional	Data	Resultado ☐ II ☐ III ☐ IV	
Exames	Data	Resultado	
Ecocardiograma Bidimensional			
RX Tórax			
ECG			
Prova de Função Pulmonar			
Tomografia de Alta Resolução*			
Polissonografia / Oximetria Noturna**			
Angiotomografia de Tórax e ou Cintilografia Ventilação/Perfusão e/ou angiografia pulmonar			
Cateterismo Cardíaco Direito com teste de reatividade pulmonar			
FAN			
Fator Reumatoide			
Ultrassonografia abdominal			
Anti-HIV			
Gasometria arterial			
HBsAG			
Anti-HVC			
TSH			
T3, T4			
EPF e ou Biopsia reto			
TGO			
TGP			
T6MC			
Hemoglobina			
Leucócitos			
Plaquetas			

[illegible]

Data:	/ /	Assinatura do paciente / responsável:	
-------	--------	--	--

Obstrutiva do Sono (SAHOS).



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

ANEXO 1-b

**FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE
MEDICAMENTOS – HAP**

		CID Principal: I27.8____ 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
☐ Bosentana	
☐ Sildenafil	



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

Classe funcional	Data	Resultado
		☐ II ☐ III ☐ IV

Exames	Data	Resultado
Ecocardiograma Bidimensional		
RX Tórax		
ECG		
Polissonografia / Oximetria Noturna**		
Gasometria arterial		
Angiotomografia de Tórax e ou Cintilografia Ventilação/Perfusão e/ou angiografia pulmonar		
Cateterismo Cardíaco Direito		
TGO		
TGP		
T6MC		
Hemoglobina		
Leucócitos		
Plaquetas		



Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS).

Data: / / 	CNS / médico responsável:																				
Carimbo	CPF /médico responsável:																				

Data:	/	Assinatura do paciente /	
	/	responsável:	

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS – HAP

	CID Principal: ☐ M32.1 ou ☐ M34.8 CID Secundário: _____
Nome do	

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

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
☐ Bosentana	
☐ Sildenafil	

Classe funcional	Data	Resultado ☐ II ☐ III ☐ IV
------------------	------	---

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

Exames	Data	Resultado
Ecocardiograma Bidimensional		
RX Tórax		
ECG		
Prova de Função Pulmonar		
Tomografia de Alta Resolução*		
Polissonografia / Oximetria Noturna**		
Angiotomografia de Tórax e ou Cintilografia Ventilação/Perfusão e/ou angiografia pulmonar		
Cateterismo Cardíaco Direito com teste de reatividade pulmonar		
FAN		
Fator Reumatoide		
Gasometria arterial		
TGO		
TGP		
T6MC		
Hemoglobina		
Leucócitos		
Plaquetas		



*Apenas para pacientes com suspeita de doença pulmonar intersticial

Obstrutiva do Sono (SAHOS).

[illegible]

Data:	/	Assinatura do paciente /	
	/	responsável:	

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS – HAP

	CID Principal: I27.2____ CID Secundário: _____				
Nome do paciente:					
Endereço:					
CEP:		Município		UF	



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

		:		:	
Data de Nascimento:					
Nome da mãe:					

Unidade solicitante:	
CNES:	

Número do prontuário do paciente na Unidade:																	
CNS / paciente:																	
Tipo de tratamento:																	

Medicamento	Posologia
☐ Bosentana	
☐ Sildenafil	

 Classe funcional MINAS GERAIS	Data	Resultado
	SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE ☐ II ☐ III ☐ IV	

Exames	Data	Resultado
Ecocardiograma Bidimensional		
RX Tórax		
ECG		
Prova de Função Pulmonar		
Angiotomografia do tórax		
Cintilografia Pulmonar Ventilação/Perfusão Gasometria arterial		
Cateterismo Cardíaco Direito com angiografia pulmonar		
TGO		
TGP		
T6MC		
Hemoglobina		
Leucócitos		
Plaquetas		

*Apenas para pacientes com suspeita de doença pulmonar intersticial

**Apenas para pacientes com sintomatologia de Síndrome da Apnéia Hipopneia

Obstrutiva do Sono (SAHOS).



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Data: / /	CNS / médico responsável:																		
Carimbo	CPF /médico responsável:																		
	Assinatura																		

RECIBO

Data: / /	Assinatura do paciente / responsável:	
-----------	---------------------------------------	--

ANEXO 2

FICHA DE ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL

Formulário para Renovação de Processo – HAP

Ficha de Acompanhamento Semestral

	CID Principal: _____ CID Secundário _____	
Nome do paciente:		
Endereço:		
CEP:	Município:	UF:
Data de Nascimento:		
Nome da mãe:		



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Unidade solicitante:	
CNES:	

Número do prontuário do paciente na Unidade:																			
CNS / paciente:																			
Tipo de tratamento:																			

Medicamento	Posologia
☐ Bosentana	
☐ Sildenafil	

*Apenas para pacientes em uso de bosentana

**Apenas para pacientes em uso de sildenafil

Exames	Data	Resultado
		☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
Teste de caminhada 5 min.		
TGO (*)		
TGP (*)		
Fundo de olho (**)		



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

Data: / /	CNS / médico responsvel:																														
Carimbo	CPF /médico responsável:																														
	Assinatura																														

RECIBO

Data: / /		Assinatura do paciente / responsável:	
-----------	--	--	--

ANEXO 3-a

**RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E XAMES PARA
ABERTURA DE PROCESSO**

(HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR)

DOCUMENTOS



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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO
– HAP (ANEXO1)

RENOVAÇÃO DE PROCESSO - FICHA DE
ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL DA HAP (ANEXO 2)

RELATÓRIO MÉDICO CONSTANDO:

DATA

IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE

DIAGNÓSTICO

INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE
TRATAMENTO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA

TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES
PERTINENTES

EXAMES



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

* Exames necessários para dispensação de medicamentos para o CID I27.0

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiografia de tórax

Provas de função pulmonar

Teste de caminhada de seis minutos

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de

ventilação /perfusão e / ou angiografia pulmonar

Ultrassonografia abdominal

Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco com teste agudo de reatividade vascular com óxido nítrico.

Reservado aos pacientes com sintomatologia da Síndrome da Apnéia, Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS)..

DATA: __/__/__

LOCAL: _____

Assinatura do Responsável pela Conferência



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

ANEXO 3-b

**RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E XAMES 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
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO – HAP (ANEXO1)
RENOVAÇÃO DE PROCESSO - FICHA DE ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL DA HAP (ANEXO 2)
RELATÓRIO MÉDICO CONSTANDO:
DATA
IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE
DIAGNÓSTICO
INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO
CARACTERÍSTICA CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA
TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES



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

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o
CID I27.8

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiograma

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de

ventilação / perfusão e / ou angiografia
pulmonar

Gasometria arterial

Transaminases

Hemograma

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco direito.

DATA: __/__/__

LOCAL: _____

Assinatura do Responsável pela Conferência



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

ANEXO 3-c

**RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E XAMES 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
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO – HAP (ANEXO1)
RENOVAÇÃO DE PROCESSO - FICHA DE ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL DA HAP (ANEXO 2)
RELATÓRIO MÉDICO CONSTANDO:
DATA
IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE
DIAGNÓSTICO
INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO
CARACTERÍSTICA CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA
TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o
CID M32.1 e M34.8

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiograma de tórax

Espirometria

Polissonografia / oximetria noturna*

Angiotomografia de tórax e/ou Cintilografia pulmonar de
ventilação / perfusão e / ou angiografia pulmonar

Ultrassonografia abdominal

Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco com teste agudo de reatividade vascular
com óxido nítrico.

DATA: __/__/__

LOCAL: _____

Assinatura do Responsável pela Conferência



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

ANEXO 3-d

**RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E XAMES 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
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO – HAP (ANEXO1)
RENOVAÇÃO DE PROCESSO - FICHA DE ACOMPANHAMENTO SEMESTRAL DA HAP (ANEXO 2)
RELATÓRIO MÉDICO CONSTANDO:
DATA
IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO E PACIENTE
DIAGNÓSTICO
INDICAÇÃO DE MEDICAMENTO E TEMPO DE TRATAMENTO
CARACTERÍSTICA CLÍNICA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA
TRATAMENTOS PRÉVIOS E OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES
EXAMES



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE

MINAS GERAIS

Exames necessários para dispensação de medicamentos para o CID I27.2

Ecocardiograma

Eletrocardiograma e radiograma de tórax

Espirometria

Angiotomografia de tórax.

Cintilografia pulmonar de ventilação / perfusão. Gasometria arterial

Pesquisa de vírus HIV, hepatite B e C

Transaminases

Hemograma

Pesquisa de fator anti-núcleo, anti-DNA e fator reumatóide

Provas de função tireoideana

Cateterismo cardíaco direito com angiografia pulmonar.

DATA: ____/____/____

LOCAL: _____

Assinatura do Responsável pela Conferência