

Nº 12 – DOU – 17/01/14 – seção 1 – p.91

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 35, DE 16 DE JANEIRO DE 2014

Aprova o Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,
Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a hipertensão arterial no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;
Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;
Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS no 8, de 25 de fevereiro de 2010; e
Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão Arterial Pulmonar.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da hipertensão arterial pulmonar, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

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

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas, até a data limite de 02/11/2013, nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] e restringindo-se os limites a humanos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, a busca resultou em 231 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'hypertension pulmonary'/exp OR 'hypertension pulmonary' AND 'therapeutics'/exp OR therapeutics e restringindo-se os limites a humanos, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, a busca resultou em 633 artigos.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos "pulmonary arterial hypertension", foram identificadas 155 revisões sistemáticas completas.

Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionados para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados publicados no idioma português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, com tempo de seguimento inferior a 12 semanas, com desfechos primários substitutos não primordiais, estudos para avaliação de tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, com população de estudo diferente ou mista (outros diagnósticos além de hipertensão arterial pulmonar), estudos sem possibilidade de acesso ao texto completo e estudos com resultados inconclusivos ou insuficientes para

resultar em recomendação.

Foram também utilizados para a elaboração deste PCDT estudos localizados por meio da análise das referências de artigos localizados pela estratégia de busca acima descrita, bem como com senso e diretrizes terapêuticas de sociedades médicas sobre o tema, nacionais e internacionais.

2. INTRODUÇÃO

2.1 ETIOPATOGENIA

A hipertensão pulmonar 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 igual ou acima de 25mmHg em repouso ou acima de 30mmHg durante exercícios, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão de átrio esquerdo abaixo ou igual a 15mmHg, medidas por cateterismo cardíaco (1).

A hipertensão pulmonar pode ocorrer tanto associado uma variedade de condições médicas subjacentes quanto como uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar. No III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza, em 2003, a hipertensão pulmonar foi subdividida em cinco grupos, dos quais o primeiro recebeu a designação de hipertensão arterial pulmonar (2).

No IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, ocorrido em 2008, em Dana Point, Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Veneza e corrigir alguns tópicos específicos (3). Foi abandonado o termo HAP familiar, substituindo-o por HAP hereditária (HAPH); foi proposta uma nova classificação clínica para as doenças cardíacas congênitas; a esquistossomose pulmonar foi introduzida neste grupo; e foram retiradas, para um subgrupo específico designado 1, a doença veno-oclusiva e a hemangiomatose capilar pulmonar. Os grupos 2 e 3 não sofreram alterações substanciais. O grupo 5 se constituiu de um conjunto heterogêneo de doenças que cursam com hipertensão pulmonar, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifatorial. O termo HAP (grupo 1) especifica um conjunto de situações que guardam semelhanças fisiopatológicas e que têm sido estudadas em conjunto quanto às possibilidades terapêuticas.

Recentemente foi realizado o V Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, em Nice, sendo, de forma geral, mantida a estrutura de classificação do IV Simpósio, mas ainda não está disponível a publicação oficial do evento. Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico. A HAP idiopática é uma doença rara, e dados franceses mostram ocorrência entre mulheres (1,7 mulheres:1 homem) e incidência de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes por ano (4). Compromete principalmente indivíduos jovens. Entre as mulheres, a prevalência é maior na terceira década e, entre os homens, na quarta década de vida. A transmissão hereditária é descrita em aproximadamente 6%-10% dos pacientes com HAP; em 50%-90% destes indivíduos foi identificada a presença da mutação no BMPR2 (5,6). O fenótipo não se expressa em todas as gerações, mas, quando se expressa, a doença ocorre em idade mais precoce e se associa com quadros mais graves e rapidamente progressivos (7,8). As cardiopatias congênitas são relativamente comuns, e a presença de HAP é considerada um dos maiores desafios no tratamento nesses casos. O desenvolvimento de HAP e a reversão de um shunt esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente associado ao defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do tronco arterial.

A HAP é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, na qual apresenta uma prevalência de 12% (9). Também pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. Nestes pacientes, as complicações pulmonares tais como doença intersticial pulmonar e HAP são hoje as principais causas de morte. A HAP é uma complicação rara da infecção por HIV, com prevalência estimada de 0,5% nesses casos, mas relativamente bem documentada (10,11). O advento da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) não diminuiu a ocorrência de HAP. Frente ao importante aumento da sobrevivência desses pacientes, a HAP e outras manifestações não infecciosas da infecção por HIV são, cada vez mais, responsáveis pela morbidade associada ao HIV e pelo mau prognóstico (12). Estudos hemodinâmicos estimam uma prevalência de HAP de 2%-6% em pacientes com cirrose (13). O mecanismo desta associação ainda é desconhecido, porém costuma estar associado à presença de hipertensão portal. A esquistossomose também é relevante causa de hipertensão pulmonar no Brasil, onde se estima que existam entre 8-10 milhões de indivíduos parasitados. A prevalência varia de 1% a 11,7%, sendo maior em pacientes com a forma hepatoesplênica e em regiões endêmicas (14-16).

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

Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Danna Point, 2008):

GRUPO 1 - Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

1.1 Idiopática (HAPI)

1.2 Hereditária (HAPF)

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK-1 (activin receptor-like kinase 1 gene), endoglin (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)

1.2.3 Desconhecida

1.3 Induzida por drogas e toxinas

1.4 Associada a

1.4.1 Doenças do Tecido Conjuntivo (DTC)

1.4.2 Infecção HIV

1.4.3 Hipertensão portal (HTPP)

1.4.4 Doenças cardíacas congênitas (DCC)

1.4.5 Esquistossomose

1.4.6 Anemia hemolítica crônica

1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

1.6 Doença veno-oclusiva pulmonar ou Hemangiomatose capilar pulmonar

GRUPO 2 -Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda

2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

2.3 Doença valvular

GRUPO 3 - Hipertensão pulmonar devida à doença pulmonar ou hipoxemia

3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

3.2 Doença intersticial pulmonar

3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo

3.4 Doença respiratória do sono

3.5 Hipoventilação alveolar

3.6 Exposição crônica a alta altitude

3.7 Anomalias do desenvolvimento

GRUPO 4 - Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

GRUPO 5 - Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial ou desconhecido.

5.1 Doenças hematológicas: síndromes mieloproliferativas, esplenectomia.

5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites.

5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher.

5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em hemodiálise compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor).

A associação de fármacos e HAP foi inicialmente observada com anorexígenos, tais como aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina.

Estudos epidemiológicos também associaram a HAP ao óleo de colza, anfetaminas, triptofano e drogas ilícitas como as metanfetaminas e cocaína (17,18). A prevalência de HAP em pacientes com anemia falciforme é de 20% a 40% (13,19). Alguns fatores contribuem para a ocorrência de hipertensão pulmonar na anemia falciforme, incluindo a doença tromboembólica, doença pulmonar restritiva e de câmara cardíaca esquerda. A mortalidade nestes pacientes é de aproximadamente 50% (13,19).

Independente da etiologia, a HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física e pode levar a insuficiência cardíaca direita e morte. A história natural da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) não tratada foi bem caracterizada pelo National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension dos Estados Unidos da América, na época em que o tratamento consistia no uso de diuréticos e suplementação com oxigênio.

O tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro foi de 2,8 anos do momento do diagnóstico (20).

A taxa de mortalidade atual em paciente tratados é de aproximadamente 15% em um ano, 33% em 3 anos e 42% em 5 anos, com uma sobrevida média de 3,6 anos (21). As diferenças de sobrevida em classes funcionais diferentes [6 anos para classe funcional II da Organização Mundial da saúde (OMS) e 6 meses para classe funcional IV da OMS]

evidenciam a estreita relação entre os sintomas e o prognóstico (22). Os principais marcadores utilizados para avaliação do prognóstico dos pacientes com HAP são classe funcional da New York Heart Association (NYHA)/OMS, avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecocardiográficas e medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito.

O tratamento da HAP neste Protocolo inclui medidas/cuidados não medicamentosos, tratamento específico (bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana) e tratamento adjuvante.

Em relação à tadalafila, é um medicamento inibidor reversível e seletivo do monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) – fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5). A comparação entre sildenafil e tadalafila não foi avaliada por meio de ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado. A falta de evidência de superioridade da tadalafila frente à sildenafil no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, somada à similaridade dos resultados clínicos obtidos com o uso destes medicamentos, serviram de base para que o Ministério da Saúde não incluísse a tadalafila no Sistema Único de Saúde e neste Protocolo.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Está em andamento o Registro Nacional de Hipertensão Pulmonar, elaborado pelo Comitê Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, formado pelas sociedades brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Tisiologia e Reumatologia. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimam a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15 e 26 casos por milhão de habitantes (4,23). No registro francês observou-se que 75% dos pacientes apresentavam classes funcionais III ou IV no momento do diagnóstico e 40% dos pacientes apresentavam HAP idiopática ou familiar.

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

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

À exceção da hipertensão arterial pulmonar idiopática ou familiar, todas as demais enfermidades devem ser acompanhadas de CID secundário, que especifique a situação associada à hipertensão pulmonar.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. HISTÓRIA CLÍNICA

Os sintomas iniciais da HAP (tais como dispneia, vertigem e fadiga) são frequentemente leves e são comuns a várias outras condições (1). Habitualmente esta doença não é reconhecida até que esteja relativamente avançada. A natureza inespecífica dos sintomas associados com a HAP indica que o diagnóstico não pode ser feito apenas com base nos sintomas. Frente à possibilidade diagnóstica devem ser avaliados sintomas que traduzem o grau da HAP, como dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dor precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose e hemoptise, assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base, como manifestações articulares nas doenças do tecido conectivo. Devem ser sistematicamente avaliados e classificados os sintomas que traduzem o grau da HAP de acordo com a classificação da NYHA/OMS (1): Classificação funcional da HAP da Organização Mundial da Saúde (OMS):

CLASSE I	Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE II	Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE III	Pacientes com HAP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE IV	Pacientes com HAP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

4.2. EXAME FÍSICO

Os achados do exame clínico são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença. Devem ser avaliados sinais de sobrecarga às cavidades direitas do coração, como hiperfonese de segunda bulha cardíaca, turgência jugular, hepatomegalia, ascite e edema.

Alguns achados ao exame físico podem contribuir para a identificação de possível causa associada à HAP, como a presença de alterações cutâneas, telangiectasias e esclerodactilia, que impõem à investigação de doenças do tecido conjuntivo.

4.3. EXAMES COMPLEMENTARES

Para confirmação diagnóstica da hipertensão arterial pulmonar é necessária a realização de cateterismo cardíaco direito com medida de pressão de artéria pulmonar sistólica, diastólica e média, pressão capilar pulmonar e resistência vascular pulmonar (1). A investigação complementar que se segue visa a avaliar as causas da hipertensão pulmonar, identificando as consideradas tratáveis (Grupo 1). Na investigação da hipertensão pulmonar, para confirmação diagnóstica e identificação de possíveis causas associadas, devem ser realizados os seguintes exames (24):

- Ecocardiografia transtorácica;
- Eletrocardiograma
- Radiografia de tórax;
- Espirometria com prova broncodilatadora;
- Polissonografia ou oximetria noturna (reservada aos pacientes com sintomatologia da síndrome da apneia, hipoapneia obstrutiva do sono (SAHOS));
- Cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar ou angiogramografia de tórax;
- Ultrassonografia abdominal;
- Exames laboratoriais: aminotransferases/transaminases (alaninoaminotransferase - ALT/TGP e aspartatoaminotransferase - AST/TGO), hemograma, gasometria arterial, exame parasitológico de fezes e pesquisa de anticorpo antinuclear, anticorpos anti-DNA, fator reumatoide, anticorpo anti-HIV, HbsAg, anticorpo anti-HBC (IgG),

anticorpo anti-HCV;

- Cateterismo cardíaco direito; e

- Teste agudo de reatividade vascular (exceto em pacientes com cardiopatia congênita).

A ecocardiografia e o eletrocardiograma permitem avaliar a presença de doença cardíaca esquerda, doença valvular ou doença pericárdica. A hipertensão pulmonar nestas doenças (Grupo 2) deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas e posterior envolvimento arterial pulmonar. Este exame também permite a confirmação de shunt cardíaco e de cardiopatia congênita (Grupo 1.4.4). Ressalta-se que o diagnóstico HAP associada a doença cardíaca congênita dispensa a realização de teste de reatividade vascular (teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador).

A exclusão de hipertensão pulmonar associada à doença pulmonar ou hipoxemia (Grupo 3) implica a realização de radiografia de tórax (ausência de sinais de doença pulmonar clinicamente significativa), espirometria (ausência de sinais de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva), polissonografia (exclusão de SAHOS em pacientes sintomáticos).

A cintilografia pulmonar ventilação/perfusão ou angiotomografia tem elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de HPTEC (Grupo 4), e um exame normal exclui o diagnóstico.

Os exames laboratoriais são importantes na confirmação diagnóstica de doenças associadas a HAP: anticorpo antinuclear, anticorpos anti-DNA, fator reumatoide na avaliação de HAP associada a doenças do tecido conjuntivo (Grupo 1.4.1); anticorpo anti-HIV na avaliação da infecção pelo HIV (Grupo 1.4.2), ALT, AST, HbsAg, anticorpo anti-HBC, anticorpo anti-HCV, ultrassonografia abdominal na avaliação da hipertensão portal (Grupo 1.4.3); exame parasitológico de fezes na avaliação da esquistossomose (Grupo 1.4.5); e hemograma na avaliação da anemia hemolítica crônica (Grupo 1.4.6).

4.4. DETERMINAÇÃO DA GRAVIDADE

Além da classe funcional da NYHA/OMS, a determinação da gravidade da hipertensão pulmonar é feita de acordo os seguintes exames:

- Teste de caminhada de seis minutos - pior prognóstico quando a distância percorrida é menor ou igual a 250m pré-tratamento ou menor que 380m após 3 meses de tratamento (25);

- Cateterismo cardíaco - pior prognóstico se a pressão do átrio direito (PAD) acima de 12mmHg e IC abaixo de 2 l/min/m² (20,26).

- Ecocardiograma - pior prognóstico se área do átrio direito (AD) acima de 27cm², índice de excentricidade do ventrículo esquerdo acima de 1,2, Índice Tei maior que 0,83 e presença de derrame pericárdico (24). A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) não é considerada fator preditivo independente do prognóstico.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes com hipertensão pulmonar cuja avaliação clínica e laboratorial complementar confirme o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1 da classificação de Danna Point). É indispensável a apresentação dos resultados dos exames descritos a seguir, que devem ser realizados de acordo com o diagnóstico da doença de base.

Serão candidatos ao tratamento aqueles que:

- apresentarem cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar (pressão capilar pulmonar) abaixo ou igual a 15mmHg - não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de hipertensão pulmonar;

- tiverem o diagnóstico comprovado de HAP (Grupo 1) conforme os exames complementares que caracterizem este grupo;

- apresentarem classe funcional II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS; e

- apresentarem distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500m.

O tratamento com sildenafil e iloprostá requer, adicionalmente:

- Teste de reatividade vascular negativo ou, no caso de teste de reatividade vascular positivo, comprovação de falha terapêutica com uso de bloqueadores de canal de cálcio por pelo menos três meses. O diagnóstico de HAP associada à doença cardíaca congênita dispensa a realização de teste de reatividade vascular.

O tratamento com ambrisentana ou bosentana requer, adicionalmente:

- Critérios objetivos de falha terapêutica ao uso de sildenafil ou iloprostá.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HAP Grupo 1.

- Pacientes com hipertensão pulmonar em decorrência de outras condições conforme o IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Danna Point:

- Grupo 2: Hipertensão Pulmonar por doença do coração esquerdo.

- Grupo 3: Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar ou hipóxia.

- Grupo 4: Hipertensão Pulmonar por doença trombótica ou embólica crônica.

- Grupo 5: Miscelânea.

- Hipersensibilidade ou contra-indicação a medicamento constante deste Protocolo.

- Para uso de iloprostá: pressão arterial sistólica menor que 85mmHg.

7. CENTRO DE REFERENCIA (CR)

Tendo em vista a complexidade do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos doentes de HAP, os gestores estaduais e municipais do SUS deverão organizar o atendimento dos doentes em serviços especializados, que fiquem responsáveis pela avaliação dos casos suspeitos de HAP bem como pela prescrição e acompanhamento terapêuticos.

8. TRATAMENTO

A conduta terapêutica da HAP divide-se em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados (trombose in situ, hipoxemia, insuficiência cardíaca direita) e tratamento específico da hipertensão arterial pulmonar.

8.1 TERAPIA NÃO MEDICAMENTOSA

- A restrição de sódio na dieta (menos de 2,4g/dia) é aconselhada, em especial nos pacientes com disfunção ventricular direita.

- A gestação deve ser evitada em pacientes com HAP devido a elevada taxa de mortalidade materna, variável de 30% a 50% (27).

A mortalidade está associada a variações hemodinâmicas decorrentes da gestação, trabalho de parto e período pós-parto. É importante discutir a utilização de um método anticoncepcional efetivo em mulheres de idade fértil, porém ainda não é claro qual o método ideal nesta população. Sabe-se que o uso de contraceptivos que contêm estrogênio pode aumentar o risco de fenômenos tromboembólicos e que a esterilização cirúrgica está associada a elevado risco operatório.

Recomenda-se, assim, principalmente, o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos (1).

- O efeito do exercício físico foi avaliado em um estudo randomizado com 30 pacientes portadores de HAP, clinicamente estáveis, em tratamento regular, a maioria apresentando classe funcional III ou IV (80%) (28). Após três semanas de treinamento supervisionado hospitalar e mais 12 semanas de treinamento domiciliar, foi observada melhora no teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida, classe funcional e consumo de oxigênio. Idealmente, a realização de exercícios deve ser supervisionada (serviços de reabilitação pulmonar), sendo evitadas, por risco de síncope, atividades físicas vigorosas e exercícios isométricos.

- A oxigenoterapia em pacientes com HAP idiopática mostrou benefício apenas entre aqueles com hipoxemia em repouso ou durante exercício. A hipoxemia presente em pacientes com HAP pode decorrer da diminuição do débito cardíaco, desequilíbrio entre ventilação/perfusão e shunt. As indicações para o uso da oxigenoterapia contínua são: a) PaO₂ menor ou igual a 55mmHg ou SaO₂ menor ou igual a 88% em repouso; b) PaO₂ entre 56 e 59mmHg ou SaO₂ = 89% em repouso associado a cor pulmonale ou hematócrito igual ou maior que 56%; c) PaO₂ menor ou igual a 55mmHg ou SaO₂ menor ou igual a 88% documentada durante o exercício.

8.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A partir da década de 1990, novos medicamentos passaram a ser desenvolvidos, aumentando o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Estudos não controlados demonstraram que em torno de 10% dos pacientes com HAP apresentam aumento da sobrevida com o uso prolongado de bloqueadores de canais de cálcio (29). A identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico destes medicamentos é feita pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório).

São candidatos ao uso de bloqueadores de canais de cálcio aqueles pacientes com HAP, idiopática ou não, que apresentem teste de reatividade vascular positivo. A resposta positiva ao teste de vasodilatação é caracterizada por uma redução na pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 10mmHg, atingindo-se um valor absoluto inferior a 40mmHg. O débito cardíaco deve permanecer inalterado ou aumentar (30-32).

Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10% a 15% (33), possuem maior probabilidade de apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores de canais de cálcio em altas doses. Estes pacientes são os únicos que devem ser tratados seguramente desta forma. No tratamento da HAP, indica-se o nifedipino ou anlodipino. O verapamil deve ser evitado devido ao seu efeito inotrópico negativo.

O nifedipino é contra-indicado em caso de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipersensibilidade ao medicamento, gravidez, lactação e hipotensão.

O anlodipino é contra-indicado em caso de insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, estenose aórtica grave, gravidez.

Sildenafil

A sildenafil é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5. As fosfodiesterases são enzimas que inativam o monofosfato

de guanosina cíclica (cGMP), que serve de segundo mensageiro do óxido nítrico (NO). Os inibidores seletivos da fosfodiesterases do tipo 5 aumentam os níveis de cGMP, promovendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Seu mecanismo de ação baseia-se no prolongamento da ação de NO, aumentando o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação.

Foram localizados dez ensaios clínicos controlados randomizados duplo-cegos que analisaram a eficácia da sildenafil em relação ao placebo ou bosentana em hipertensão pulmonar (34-42), e um seguimento em longo prazo (43), duas meta-análises (44, 45) e uma revisão sistemática com dados de custo-efetividade (44).

O SUPER-1 foi o primeiro grande estudo multicêntrico randomizado duplo-cego controlado com placebo, que avaliou a sildenafil em 278 pacientes com HAP primária, associada a colagenose ou secundária a shunt sistêmico-pulmonar corrigido cirurgicamente, em classe funcional II-IV (34). Foram utilizadas as doses de 60mg/dia, 120mg/dia, 240mg/dia de sildenafil, e os pacientes foram seguidos por 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada em 6 minutos), com uma diferença média a favor do grupo da sildenafil de +45m com 60mg/dia, +46m com 120mg/dia e +50m com 240mg/dia ($p < 0,0001$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da sildenafil na pressão arterial pulmonar (-2.1mmHg com 60mg/dia, -2.6mmHg com 120mg/dia e -4.7mmHg com 240mg/dia; $p < 0,05$), da resistência vascular pulmonar (-22 dyn.s.cm-5 com 60mg/dia, -143 dyn.s.cm-5 com 120mg/dia e -261 dyn.s.cm-5 com 240mg/dia;

$p < 0,01$), e no índice cardíaco. A diferença média na mudança de categoria funcional da OMS foi de 7% com placebo, 28% com 60mg/dia, 26% com 120mg/dia e 42% com 240mg/dia ($p < 0,01$).

Uma análise secundária do SUPER-1 foi publicada em 2008 e demonstrou uma melhora da qualidade de vida avaliada pela aplicação de questionários validados para esse desfecho (35).

Uma publicação posterior avaliou o seguimento por 3 anos de 259 dos 277 pacientes incluídos no SUPER-1 (43). A maioria dos 183 pacientes que completaram 3 anos de estudo (71%) mantiveram sildenafil em monoterapia, com doses de 60mg/dia a 240mg/dia. Dos 183 pacientes que completaram o estudo, a distância percorrida no teste de caminhada em relação aos níveis pós-término do SUPER-1 aumentou em 127 pacientes e diminuiu em 49, e em 7 os dados não estavam disponíveis. A classe funcional melhorou em 81 pacientes, manteve-se igual em 86 e piorou em 15, e os dados não estavam disponíveis em 1 paciente. Ao final de 3 anos, haviam 187 pacientes vivos, 53 mortos e 37 com perda de seguimento. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento. A sobrevida por análise de Kaplan-Meier, baseada nos 277 pacientes incluídos no SUPER-1 foi, de 94% em 1 ano, 88% em 2 anos e 79% em 3 anos. A taxa de sobrevida, considerando que todas as perdas de seguimento foram óbitos, foi de 68%. Aqueles pacientes com distância percorrida menor do que 325m no início do tratamento tiveram uma menor sobrevida (HR 0.241; IC95% 0,117-0,498). Estudos menores, porém randomizados, placebo controlados, duplo-cegos com sildenafil no tratamento de HAP grupo 1 (idiopática, associada a colagenose, cardiopatia congênita), encontraram um perfil de reposta muito semelhante. Foi observado melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (36,37), no tempo de exercício (38), na pressão de artéria pulmonar (36,37), na qualidade de vida (38) e melhora da classe funcional (37).

A comparação entre sildenafil e bosentana foi avaliada em um único ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado (39).

Foi avaliado o uso de bosentana (250mg/dia) e sildenafil (100mg/dia) por 16 semanas em 26 pacientes com HAP primária ou secundária a colagenose, em classe funcional III. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa por intenção de tratar em nenhum dos desfechos de eficácia entre os dois medicamentos. Isoladamente ambas melhoraram a capacidade de exercício.

Também não há benefício demonstrado no uso de sildenafil em pacientes com hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica. O único ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado, foi publicado em 2012 e avaliou o efeito de 4 semanas de sildenafil de forma cruzada, com uma semana de washout (40). Não houve melhora do teste de caminhada de 6 minutos com o uso da sildenafil, e ocorreu uma significativa piora no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, nos sintomas e na qualidade de vida.

Tampouco existe evidência científica que justifique o uso de sildenafil na insuficiência cardíaca diastólica. Em um estudo recente, randomizado, duplo cego e placebo controlado, com 216 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não houve melhora significativa da capacidade de exercício ou sintomas nos pacientes tratados com sildenafil ou placebo por 24 semanas (41).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado, não demonstrou efeito da sildenafil no teste de caminhada de 6 minutos, escore de dispneia de Borg, pressão de artéria pulmonar ou qualidade de vida (42). A melhora observada na classe funcional a favor do grupo sildenafil tem a limitação de não ter sido ajustada para diferenças basais encontradas entre os grupos.

A revisão sistemática Cochrane realizada por Kanthapillai em 2004 sobre a sildenafil teve a última atualização em outubro de 2005, antes da publicação do estudo SUPER-1 (44). Foram incluídos 4 estudos, totalizando 77 pacientes com HAP primária ou secundária.

Foi observada significativa melhora da capacidade de exercício, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, redução da pressão de artéria pulmonar, melhora na qualidade de vida e no escore de dispneia de Borg. Outra meta-análise incluiu 5 estudos randomizados, totalizando 190 pacientes (45). A sildenafil, em comparação com placebo, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada, reduziu a pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar, melhorou o escore de dispneia e a classe funcional. Em comparação com a bosentana, a sildenafil não levou a diferenças significativas nos desfechos avaliados.

Em 2009 foi publicada uma revisão sistemática com análise de custo efetividade no sistema de saúde do Reino Unido (46). Esta revisão incluiu 20 estudos clínicos randomizados (ECR) de diferentes medicamentos para o tratamento da HAP, sendo que 5 tinham a sildenafil em dos grupos de comparação. Todos os tratamentos, quando comparados com o uso de tratamento de suporte, demonstraram benefício em desfechos clínicos e hemodinâmicos. Além disso,

a comparação entre os diferentes tratamentos ativos ou uso de tratamento combinado não pode ser recomendada pela falta de evidências conclusivas. Em relação à análise de custo-efetividade, a sildenafil foi o tratamento mais custo-efetivo.

A sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos e alfabloqueadores, portanto a coadministração com estes medicamentos é contra-indicada.

A segurança da sildenafil não foi estudada em pacientes com hipotensão, história recente de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio e distúrbios da retina degenerativos hereditários, como retinite pigmentosa. O uso de sildenafil nestes pacientes não é recomendado.

Iloprostá

A iloprostá é um análogo sintético da prostaglandina. As prostaglandinas são substâncias produzidas pelo endotélio vascular com propriedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetárias e citoprotetoras.

Os efeitos farmacológicos da iloprostá são dilatação das arteríolas e vênulas, aumento da densidade capilar e redução da permeabilidade vascular aumentada devido a mediadores como serotonina ou histamina, inibição da agregação e adesão plaquetária, estimulação do potencial fibrinolítico endógeno e efeitos anti-inflamatórios, tais como inibição da adesão de leucócitos após lesão endotelial e do acúmulo de leucócitos em tecidos lesionados e diminuição da liberação do fator de necrose tumoral. (31,46,47)

Foi localizado um ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego que analisou a eficácia da iloprostá isolada em relação a placebo no tratamento da hipertensão pulmonar (47), uma meta-análise Cochrane (48) e uma revisão sistemática com análise de custo efetividade, já citada anteriormente (46).

O único grande estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo que avaliou a iloprostá inalatória foi publicado por Olschewski et al em 2002 (47). Foram incluídos 203 pacientes com HAP idiopática e HAP secundária a esclerodermia, uso de anorexígeno e tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico, com classe funcional IIIIV.

Estes pacientes foram tratados durante 12 semanas com iloprostá após titulação inicial ou placebo. Houve diferença no desfecho primário (desfecho combinado de aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional de NYHA, sem deterioração clínica), com uma razão de chances de 3,97 (IC95% 1,47-10,75, $p=0,007$) favorável a iloprostá.

A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da iloprostá na variação da resistência vascular pulmonar (-335 dyn.s.cm-5 $p<0,001$), na pressão arterial pulmonar (-4,4 mmHg, $p=0,015$) e no débito cardíaco (+0,74 L.min-1 $p<0,001$). Ocorreu um óbito no grupo iloprostá e quatro no grupo placebo ($p=0,37$). Nenhum paciente foi transplantado do período.

Mais pacientes do grupo placebo apresentaram o desfecho combinado piora clínica e morte em relação à iloprostá (11,8% versus 4,9%, $p=0,09$). Outros desfechos secundários foram mudança na classe funcional da NYHA ($p=0,03$), qualidade de vida ($p=0,026$) e no índice de dispneia de Mahler ($p=0,015$).

Uma revisão sistemática Cochrane foi realizada por Paramothayan sobre as prostaciclina no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (48). Esta meta-análise foi inicialmente publicada em 2002 e atualizada em 2005 e teve sua análise de acordo com o uso de prostaciclina utilizada (endovenosa, oral ou inalatória). O único estudo incluído com uso de prostaciclina inalatória foi o de Olschewski et al, cujos resultados são citados anteriormente (47).

Na revisão sistemática que avaliou diversos tratamentos para HAP, foram incluídos 2 ECRs com iloprostá (46). A conclusão desta revisão é que o tratamento com este medicamento é efetivo em desfechos clínicos e laboratoriais, quando comparado com tratamento de suporte, além de parecer ser custo efetivo no sistema de saúde do Reino Unido. Foram localizados três ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia da iloprostá em associação com sildenafil ou bosentana no tratamento da hipertensão pulmonar.

O uso combinado de iloprostá e sildenafil foi avaliado em um único estudo randomizado, controlado, porém aberto, publicado em 2002 por Ghofrani e colaboradores (49). Este estudo avaliou a eficácia e segurança de sildenafil isolada ou combinada com iloprostá inalatória no tratamento de hipertensão pulmonar. Trinta pacientes com HAP grave e classe funcional III e IV foram incluídos.

Os pacientes foram randomizados para os seguintes grupos: sildenafil 12,5mg, sildenafil 50mg, sildenafil 12,5mg + iloprostá 2,8mcg ou sildenafil 50mg + iloprostá 2,8mcg. Foram avaliadas as medidas de pressão de artéria pulmonar e oxigenação através de um cateter de Swan-Ganz nos intervalos de 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após o uso dos medicamentos. A combinação de sildenafil 50mg + iloprostá 2,8mcg foi a mais efetiva em reduzir a resistência pulmonar e aumentar o débito cardíaco. A potência vasodilatadora desta combinação foi -44,2% (IC 95% -49,5% to -38,8%), comparada com sildenafil 12,5mg (-14,7%, IC 95% -6,6% a -22,7%) e sildenafil 50mg (-24,3%, IC 95% -16,7% a -31,8%). Este estudo com pequeno tamanho amostral demonstra apenas o efeito sinérgico na associação destes dois medicamentos sobre parâmetros da circulação pulmonar, sem comprovar benefício e segurança em longo prazo do seu uso associado.

Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprostá e bosentana (50,51): O primeiro estudo randomizado, controlado e aberto avaliou a adição de iloprostá 5mcg seis vezes ao dia ou placebo em pacientes em uso de bosentana 125mg duas vezes ao dia (50). Foram incluídos 30 pacientes com hipertensão pulmonar idiopática em classe funcional III. Ao final de 12 semanas não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância caminhada em 6 minutos, classe funcional, pico de consumo de oxigênio e pico de pressão sistólica no exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo estudo, randomizado, controlado e duplo-cego, com

12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprostá 5mcg seis vezes ao dia ou placebo em pacientes sob o uso de bosentana 125mg duas vezes ao dia (51).

Foram incluídos 67 pacientes com HAP grupo 1 (idiopática ou não), em classe funcional II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26m com a associação ($p=0,051$). O uso de bosentana + iloprostá se associou a melhora na classe funcional e aumento do tempo até piora clínica, em relação à monoterapia com bosentana (34% versus 6%, $p=0,002$ e 0% versus 5%, $p=0,022$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana + iloprostá na pressão arterial pulmonar (-4mmHg; $p=0,001$) e na resistência vascular pulmonar (-83 dyn.s.cm-5; $p=0,007$). A análise post hoc do desfecho combinado (aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional de NYHA, sem deterioração clínica) foi favorável à associação (25% versus 0%, $p=0,002$).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de iloprostá com bosentana ou sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar.

O uso da iloprostá está contraindicado nas seguintes situações:

gravidez, lactação, úlcera péptica ativa, trauma, hemorragia intracraniana, doença coronariana grave ou angina instável, infarto do miocárdio ocorrido nos últimos seis meses, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias graves, acidente vascular cerebral ocorrido nos últimos três meses, HAP devido a doença venosa oclusiva e defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clinicamente relevantes da função do miocárdio não relacionadas à hipertensão pulmonar.

Ambrisentana

A ambrisentana é um antagonista do receptor de endotelina seletivo para o receptor de endotelina tipo A (ETA), da classe do ácido propanoico e ativo por via oral. A ambrisentana bloqueia o subtipo de receptor ETA localizado, predominantemente, nas células musculares lisas vasculares e nos miócitos cardíacos, prevenindo a ativação mediada por endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas.

Foram localizados dois ensaios clínicos idênticos controlados randomizados duplo-cegos que analisaram a eficácia da ambrisentana em relação a placebo (52) e um estudo de seguimento a longo prazo (53).

O AIRES-1 e AIRES-2 foram ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo, que avaliaram a ambrisentana em 393 pacientes com HAP idiopática ou associada a colagenose, HIV ou uso de anorexígenos, a maioria em classe funcional II e III (52). Os dois estudos tiveram desenhos idênticos, com exceção das doses de ambrisentana (AIRES-1 5mg e 10 mg e AIRES-2 2,5mg e 5 mg por dia). Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada em 6 minutos), com relação dose-resposta observada após 12 semanas de tratamento, com uma diferença média a favor do grupo da ambrisentana no AIRES-1 de +59,4m com 5mg ($p<0,001$), +32,3m com 2,5mg ($p=0,022$), e no AIRES-2 de +51,4m com 10mg ($p<0,001$) e +30,6m com 5mg ($p=0,008$). Foi observado um retardo no tempo até o agravamento clínico de HAP, com uso da ambrisentana ($p<0,001$), com razão de riscos de 0,29 (IC 95%: 0,14 a 0,59). O uso de ambrisentana também levou a melhora geral na classe funcional da OMS basal na semana 12 em comparação a placebo ($p=0,009$), e houve uma redução de 5 vezes no percentual de indivíduos do grupo ambrisentana que apresentaram deterioração de pelo menos uma classe OMS em comparação ao grupo placebo.

Houve melhora no índice de dispneia de Borg na semana 12 em relação a placebo, tanto na análise do grupo combinado de ambrisentana de ambos os estudos, como em cada grupo de dose. Os maiores efeitos foram observados para o grupo de 10 mg no AIRES-1 (-0,9 IC 95%, -1,6 a -0,2, $P = 0,002$).

Uma publicação posterior avaliou o seguimento por 2 anos dos 383 pacientes incluídos do AIRES 1 e 2 (53). Ao final do primeiro ano, a sobrevida foi de 94%, e 91% dos pacientes persistiam em monoterapia com ambrisentana. Na avaliação de 2 anos, a sobrevida foi de 88%, e 82% dos pacientes persistiam em monoterapia com ambrisentana. Em 1 ano, o percentual de pacientes que permaneciam em sua dose de randomização foi de 89%, 87% e 97% para os grupos de 2,5mg, 5mg e 10 mg, respectivamente. Em 2 anos, os percentuais eram de 71%, 72% e 97%, respectivamente. As melhorias observadas no teste de caminhada, classe funcional da OMS e índice de dispneia se mantiveram no tratamento de longo prazo. O risco anual de alterações de aminotransferases acima de 3 vezes o limite superior da normalidade foi de aproximadamente 2% ao ano, mas apenas 2 dos 12 pacientes necessitaram interrupção do medicamento.

O uso de ambrisentana não foi avaliado na hipertensão pulmonar tromboembólica, na hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença cardíaca esquerda. A ambrisentana é contraindicada para pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) com ou sem hipertensão pulmonar secundária. Um estudo da ambrisentana na FPI, em que 11% apresentavam hipertensão pulmonar secundária, foi encerrado precocemente por aumento das taxas de hospitalizações por causas respiratórias, mortes e redução na função respiratória no grupo ambrisentana versus placebo (54).

Bosentana

A bosentana é um antagonista não seletivo dos receptores A e B da endotelina. A endotelina 1 (ET-1) é um potente vasoconstritor que induz proliferação das células endoteliais e musculares lisas da parede vascular pulmonar. São conhecidos dois tipos de receptores da ET-1: os receptores A (ETA), os principais responsáveis pela vasoconstrição, e os receptores B (ETB), que promovem a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. A HAP está associada a níveis elevados de endotelina-1 e, quanto mais elevados forem esses níveis, maior é a gravidade da

doença e menor a sobrevida dos doentes (55). A endotelina também apresenta efeito mitogênico e fibrogênico. A bosentana atua como vasodilatador e também pode inibir a ativação e proliferação de células musculares lisas, reduzindo o remodelamento vascular (56,57).

Foram localizados seis ensaios clínicos controlados randomizados duplo-cegos que analisaram a eficácia da bosentana em relação a placebo ou sildenafil em hipertensão pulmonar (58-63) e uma meta-análise da Cochrane (64).

O primeiro foi estudo um multicêntrico randomizado duplocego controlado com placebo que avaliou a bosentana, publicado por Channick et al em 2001 (58). Foram incluídos 32 pacientes com HAP idiopática e HAP secundária a esclerodermia (Grupo 1), com classe funcional III e tratados durante 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada em 6 minutos), com uma diferença média de +76m a favor do grupo da bosentana ($p=0,021$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana na variação da resistência vascular pulmonar (-415 dyn.s.cm elevado a -5, p menor ou igual a 0,001), na pressão arterial pulmonar (-6,7 mmHg, $p=0,013$) e no índice cardíaco (+1.0 L.min elevado a -1.m2 elevado a -2, $p<0,001$). Outros desfechos secundários foram: mudança de categoria funcional da OMS ($p=0,019$) e tempo até a piora clínica ($p=0,033$).

No ano seguinte foi publicado um estudo mais robusto, envolvendo 213 pacientes, com delineamento e perfil de população semelhante ao anterior (59). Desta vez, foram utilizadas as doses de 250mg/dia e 500mg/dia de bosentana, e os pacientes foram seguidos por 16 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada em 6 minutos) com uma diferença média de +44m a favor do grupo da bosentana ($p<0,001$). O tempo até a piora clínica foi favorável a bosentana ($p<0,05$). Não foi confirmada diferença significativa na melhora da classe funcional observada no primeiro estudo.

Não foram encontrados diferenças nos desfechos de eficácia entre as doses de bosentana. Houve maior disfunção hepática (níveis séricos superiores a oito vezes valor normal de ALT e AST) com uso de 500mg/dia (7%) comparado a 250mg/dia (3%).

Os estudos que se seguiram, avaliando pacientes com hipertensão arterial pulmonar grupo 1 (primária, associada a colagenose, cardiopatia congênita, HIV, drogas e doença autoimune), encontraram um perfil de resposta muito semelhante. Foram encontradas diferenças médias de distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos de +53.1 m (61), da pressão de artéria pulmonar de -5,5mm-Hg (61) e -5,7mmHg (62) e de resistência vascular pulmonar de -14,7% (61) e -22,6% (62). Outro desfecho favorável a bosentana foi o tempo até a piora clínica durante o estudo ($p=0,011$) (62).

Revisão sistemática da Cochrane realizada por Liu em 2005 e atualizada em 2012 que avaliou o efeito dos antagonistas de receptores da endotelina incluiu estudos com pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, associada a doença do tecido conjuntivo ou doença cardíaca congênita (64). Os revisores realizaram análise isolada do efeito da bosentana em relação ao uso de inibidores seletivos dos receptores da endotelina (sitaxsentana e ambrisentana). A bosentana pode melhorar a capacidade de exercício (efeito +34.8m IC95% 19,3-50,4 no teste de caminhada), classe funcional (OR 1,9 IC95% 1,2-3,1), escore de dispneia de Borg (efeito= -0,67, IC95% -1,24 a -0,11) e variáveis hemodinâmicas (efeito na pressão de artéria pulmonar de -5,8 mmHg IC95% -8,6 a -3,1, efeito no índice cardíaco de +0,52 L/min/m² IC95% 0,11-0,93). Os dados sobre mortalidade não mostram benefício da bosentana nesse desfecho (OR 1,34 IC95% 0,29-4,55).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de bosentana no tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado duplo cego e placebo controlado não demonstrou efeito da bosentana na capacidade de exercício, melhora da classe funcional ou tempo até piora clínica (63). Tampouco há evidência de benefício do uso de bosentana em pacientes com hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar crônica (65). Este pequeno estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, incluiu 30 pacientes com DPOC grave ou muito grave com hipertensão pulmonar com exercício, que foram randomizados para receber bosentana ou placebo por 12 semanas. Não houve melhora no teste de caminhada (desfecho principal), na função pulmonar, pressão arterial pulmonar, consumo máximo de oxigênio ou padrão de perfusão pulmonar regional. Houve piora dos parâmetros de oxigenação e piora da qualidade de vida com uso da bosentana.

O uso de bosentana no tratamento da hipertensão pulmonar secundária a doença cardíaca esquerda também foi avaliada em dois estudos randomizados com resultados negativos (66). No primeiro estudo, que avaliou 94 pacientes com fração de ejeção abaixo de 35%, em classe funcional IIIb e IV, o uso da bosentana não melhorou os parâmetros hemodinâmicos e aumentou o risco de eventos adversos.

Outro estudo, desenhado para incluir 370 pacientes com fração de ejeção abaixo 35% em classe funcional III e IV, foi interrompido precocemente por questões de segurança e ausência de benefício com uso da bosentana (67).

Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprostá e bosentana (68,69). O primeiro estudo randomizado, controlado e aberto avaliou a adição de iloprostá 5mcg seis vezes ao dia ou placebo em pacientes em uso de bosentana 125mg duas vezes ao dia (68). Foram incluídos 30 pacientes com hipertensão pulmonar idiopática em classe funcional III. Ao final de 12 semanas não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância caminhada em 6 minutos, classe funcional, pico de consumo de oxigênio e pico de pressão sistólica no exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo estudo, randomizado, controlado e duplo-cego, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprostá 5mcg seis vezes ao dia ou placebo em pacientes em uso de bosentana 125mg duas vezes ao dia (69). Foram incluídos 67 pacientes portadores de HAP grupo 1 (idiopática ou

nao), em classe funcional II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26m com a associação (p=0,051). O uso de bosentana + iloprostá se associou a melhora na classe funcional e aumento do tempo até piora clínica, em relação à monoterapia com bosentana (34% versus 6%, p=0,002 e 0% versus 5%, p=0,022). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana + iloprostá na pressão arterial pulmonar (-4 mmHg; p=0,001) e na resistência vascular pulmonar (-83 dyn.s.cm-5; p=0,007). A análise post hoc do desfecho combinado (aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional de NYHA, sem deterioração clínica) foi favorável à associação (25% versus 0%, p=0,002).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de iloprostá com bosentana no tratamento de hipertensão pulmonar.

Em resumo, a iloprostá, sildenafil, ambrisentana e bosentana, até o presente momento, não demonstraram alterar a sobrevida na HAP. A evidência aponta para benefícios em desfechos intermediários, sendo a melhora clínica e funcional a justificativa para o seu uso.

8.3 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ADJUVANTE

O uso de anticoagulante oral em pacientes com HAP é fundamentado pelo resultado de três estudos não controlados que evidenciaram melhora na sobrevida dos pacientes em uso efetivo de anticoagulação (29,70,71). Deve-se também considerar que a maior parte dos pacientes incluídos nos principais estudos publicados referentes aos novos tratamentos faz uso de anticoagulantes. O maior risco de trombose in situ em pacientes com hipertensão pulmonar é atribuído à disfunção endotelial, associado à diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar. A anticoagulação oral (cumarínico) é indicada na HAP com o objetivo de manter o tempo de protrombina (razão normalizada internacional - INR) entre 2,0 e 3,0.

O uso de diuréticos visa controlar a retenção hídrica secundária a disfunção ventricular direita grave. Deve-se evitar a diminuição rápida da volemia por risco de redução excessiva da pré-carga e o aumento da viscosidade sanguínea.

O uso de digitálicos na HAP idiopática ainda é controverso, embora algumas evidências o sustentem. Estudo de administração aguda em pacientes com HAP e disfunção ventricular direita demonstrou melhora do débito cardíaco (72), porém a efetividade em longo prazo ainda não foi estudada.

Inexistem estudos específicos de imunização em pacientes com hipertensão pulmonar. A recomendação de aplicação anual de vacina anti-gripal e a cada 5 anos de vacina anti-pneumocócica é extrapolada a partir do benefício conhecido em pacientes cardiopatas e pneumopatas crônicos (31).

8.4 LINHAS DE TRATAMENTO

Os medicamentos devem ser utilizados conforme especificado a seguir. Caso o paciente apresente efeitos adversos que limitem o uso de um dos medicamentos ou não apresente resposta terapêutica adequada conforme protocolado, será adequada a utilização de uma diferente classe terapêutica. A associação terapêutica não é reconhecida neste Protocolo. Ordem de escolha do tratamento da HAP (grupo 1):

- Teste de reatividade pulmonar positivo

1ª linha: bloqueador de canal de cálcio

2ª linha: sildenafil ou iloprostá

3ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica ao fármaco de 2ª linha)

- Teste de reatividade pulmonar negativo ou cardiopatia congênita 1ª linha: sildenafil ou iloprostá

2ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica a fármacos de 1ª linha)

8.5 FÁRMACOS

Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg.

Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg.

Sildenafil: comprimidos de 20 mg.

Iloprostá: ampola com 1 ml (10 mcg) de solução para nebulização.

Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.

Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo para o tratamento adjuvante da HAP, como a varfarina em comprimidos de 1 e 5 mg.

8.6 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Bloqueadores dos canais de cálcio

O nifedipino pode ser iniciado na dose de 30 mg/dia, devendo a dose ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (de 30 a 240 mg/dia). A dose inicial da anlodipino é de 5mg, podendo aumentar até 20mg por dia. As doses devem ser ajustadas com elevações progressivas, conforme a tolerância do paciente, monitorando-se a melhora clínica, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e eventos adversos.

Sildenafil

A dose inicial recomendada da sildenafil é de 60 mg/dia (em três administrações de 20 mg). A dose máxima utilizada em alguns estudos clínicos e preconizada neste Protocolo Clínico é de 240 mg/dia (três administrações de 80 mg) (34, 37, 38). Todas os esquemas de doses demonstraram melhora da capacidade de exercício.

As doses mais altas produziram maior impacto nos parâmetros hemodinâmicos, entretanto carecem de estudos de segurança de longo prazo. Não é necessário ajuste de dose para idosos ou para pacientes com insuficiência renal. Em crianças, a dose indicada é de 250 a 500 mcg/kg/dose administrada 3 a 6 vezes ao dia (ou seja, de 4/4 horas a

8/8 noras). Inexistem estudos adequados e bem controlados do uso de sildenafil em mulheres grávidas.

Iloprostá

A dose inicial recomendada da iloprostá é de 2,5 mcg por nebulização. A dose pode ser aumentada para 5,0 mcg de acordo com a necessidade e tolerabilidade individual. A dose máxima recomendada é de 45 mcg/dia. Em decorrência da meia vida curta do fármaco, deve ser administrado em nebulizações de 6 a 9 vezes ao dia.

A iloprostá na forma de solução para inalação por nebulização não deverá entrar em contato com a pele e os olhos. Durante a sessão de nebulização deve evitar-se a máscara facial e utilizar-se apenas um aplicador bucal. A iloprostá deve ser usada com nebulizador ultrassônico comprovadamente eficaz para a administração desse medicamento. A eliminação de iloprostá é reduzida em pacientes com disfunção hepática. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5mcg, com intervalos de pelo menos 3 horas entre as doses (máximo 6 vezes ao dia). Posteriormente os intervalos entre as doses poderão ser diminuídos com precaução, com base na tolerabilidade individual. Se for indicado um novo aumento da dose, até um máximo de 5mcg, inicialmente deve-se optar por intervalos de pelo menos 3 horas entre as doses, que serão diminuídos posteriormente de acordo com a tolerabilidade individual.

Não há necessidade de adaptar a dose em pacientes com depuração de creatinina acima de 30ml/min. Em pacientes com depuração inferior a 30ml/min se recomenda seguir a orientação da insuficiência hepática.

Ambrisentana

A dose inicial recomendada da ambrisentana é de 5 mg/dia.

A dose poderá ser aumentada para 10 mg/dia, se a dose de 5 mg for bem tolerada. Porém, quando coadministrada com ciclosporina A, a dose de ambrisentana deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia.

Não é necessário ajuste de dose para idosos. O mínimo metabolismo e a excreção renal da ambrisentana torna improvável a necessidade de ajuste para insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados do uso de ambrisentana em mulheres grávidas e crianças. A ambrisentana é contraindicada na gravidez, em mulheres em idade fértil que não estão utilizando método contraceptivo seguro, em lactantes, em indivíduos menores de 18 anos, se as aminotransferases hepáticas (ALT ou AST) estiverem acima de três vezes o limite superior da faixa normal e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Bosentana

A dose inicial recomendada da bosentana é de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, elevando-se posteriormente para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. A posologia para pacientes com peso corpóreo abaixo de 40 kg deve seguir a orientação pediátrica. Não é necessário ajuste de dose para idosos nem para pacientes com insuficiência renal, em hemodiálise, ou com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). A bosentana deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, Child-Pugh classe B ou C. Em crianças entre 3 e 15 anos de idade, a dose é baseada no peso. Peso corpóreo entre 10 e 20 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg uma vez ao dia e a manutenção de 31,25 mg duas vezes ao dia.

Se o peso corpóreo estiver entre 21 e 40 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg duas vezes ao dia e a manutenção, de 62,5 mg duas vezes ao dia. Se o peso corpóreo estiver acima de 40 kg, a dose inicial deve ser de 62,5 mg duas vezes ao dia e a manutenção, de 125 mg duas vezes ao dia.

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO E CRITÉRIOS DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

Sendo uma doença crônica, a HAP exige tratamento contínuo.

O paciente deverá ser avaliado quanto a resposta terapêutica em revisões periódicas com especialista, no serviço especializado, a cada 3 meses. Não há tempo máximo de uso dos medicamentos.

Atualmente se classifica a resposta terapêutica em três níveis (73):

Estável e satisfatório - As características relevantes são: ausência de sinais de insuficiência ventricular direita, classe funcional I ou II, ausência de síncope, teste de caminhada maior que 400-500 metros, cateterismo direito com pressão de átrio direito abaixo de 8mmHg e índice cardíaco acima de 2,5 L/min/m².

Estável mas não satisfatório - Neste nível, os pacientes, apesar de não se deteriorarem, ainda não atingiram o estágio de estável e satisfatório, requerendo, assim, reavaliação periódica.

Instável e deteriorando - As características mais relevantes são: presença de insuficiência ventricular direita, progressão de sinais e sintomas, piora na classe funcional, teste de caminhada menor do que 300-400 metros, cateterismo direito com pressão de átrio direito acima de 15mmHg e índice cardíaco abaixo de 2,0 L/min/m². Critérios clínicos de alerta são a progressão de edema (não relacionado a efeito colateral do tratamento), início ou aumento na frequência de angina e síncope.

Serão considerados critérios de interrupção de sildenafil ou de iloprostá e indicação de inibidor da endotelina a persistência de nível instável e deteriorando, apesar das doses máximas daqueles medicamentos por pelo menos três meses.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A reavaliação clínica para eficácia e segurança deve ser realizada após três meses de terapia (74). Mesmos pacientes que responderam positivamente ao teste de vasodilatação pulmonar podem não apresentar melhora com o tratamento com bloqueador de canal de cálcio. Não ocorrendo uma melhora na classe funcional, deve-se tentar a dose máxima tolerável do medicamento (ver esquema de administração). Se não forem atingidos os objetivos do tratamento (nível estável e satisfatório), o bloqueador deve ser substituído por sildenafil ou iloprostá.

Sildenafil ou Iloprostá

Após início do tratamento com sildenafil ou iloprost, deve-se proceder a reavaliação clínica após três meses. Após este período e caso não haja resposta terapêutica adequada, deve-se proceder ao aumento progressivo da dose do medicamento em uso, sempre com reavaliação trimestral a cada modificação. Na avaliação da resposta terapêutica deve ser levada em consideração a melhora clínica, de exercício e ecocardiográfico/hemodinâmico, para se estabelecer o alcance do nível estável e satisfatório.

Ambrisentana ou Bosentana

Após início do tratamento com ambrisentana ou bosentana, deve-se proceder à reavaliação clínica após três meses. Na presença de resposta terapêutica adequada, o medicamento deverá ser mantido, com reavaliações periódicas com pneumologista. Após este período, caso não haja resposta terapêutica adequada é recomendada a interrupção do medicamento. Na avaliação da resposta terapêutica deve ser levada em consideração a melhora clínica, de exercício e ecocardiográfico/hemodinâmico, para se estabelecer o alcance do nível estável e satisfatório.

8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não foi demonstrada modificação da mortalidade em ensaios clínicos randomizados com o uso de sildenafil, iloprost, ambrisentana ou bosentana no tratamento da HAP. Os benefícios esperados ao tratamento da hipertensão pulmonar são melhora na capacidade de exercício, melhora da classe funcional, melhora dos parâmetros hemodinâmicos (redução da pressão de artéria pulmonar, aumento do índice cardíaco e resistência vascular pulmonar).

8.9 COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS

Em virtude da ausência de evidências de literatura, este Protocolo não indica a associação entre sildenafil, iloprost, ambrisentana ou bosentana. O único estudo randomizado com uso combinado de iloprost e sildenafil, apenas avaliou resposta fisiológica após 120 a 180 minutos de uso do medicamento (49). Os estudos publicados em 2006, sobre o uso combinado de iloprost e bosentana, apresentaram resultados discordantes (50,51).

9. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com HAP devem submeter-se à avaliação clínica periódica por pneumologista, considerando: sinais de insuficiência ventricular direita e síncope, classe funcional NYHA/OMS, resultado do teste de caminhada de 6 minutos e ecocardiograma.

A primeira avaliação após o início do tratamento deve ser realizada após três meses, tendo em vista que a maioria dos estudos utilizou este prazo para confirmar resposta ao tratamento medicamentoso.

Não se preconiza aumento da posologia dos medicamentos antes deste período.

Para aqueles pacientes que se mantêm em nível estável e satisfatório após início do tratamento, preconiza-se manter acompanhamento anual em serviço especializado. Pacientes em nível estável, mas não satisfatório com tratamento devem manter acompanhamento trimestral no SE ou CR, para otimização terapêutica. Aqueles pacientes com quadro instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar independentemente do início do tratamento, devem ser reavaliados trimestralmente no serviço especializado e manter-se sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar.

9.1 MONITORIZAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

Bloqueadores dos canais de cálcio

As reações adversas mais comumente relatadas com o uso desses medicamentos são: edema, cefaleia, náusea, tontura, astenia, reações cutâneas, distúrbio gastrointestinal, bloqueio atrioventricular e bradicardia. As reações adversas menos frequentes são: flush facial, hipotensão clinicamente significativa, arritmia, insuficiência cardíaca, parestesia, sonolência, tremor, poliúria, nictúria, anorexia, vômitos, aumento de peso, petéquias, prurido, fotossensibilidade e urticária. Não há necessidade de monitorização por exames laboratoriais.

Deve ser realizado controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca.

Sildenafil

As reações adversas mais comumente relatadas com a sildenafil são: cefaleia, rubor, dispepsia, diarreia e dor nos membros.

As reações adversas menos frequentes são insônia, distúrbios visuais, visão turva, tosse, epistaxe e congestão nasal.

A sildenafil é um fármaco bem tolerado e que não obriga a monitorização de dados laboratoriais. Entretanto, deve ser realizado controle quanto a alterações retinianas e a sinais de neuropatia periférica.

Iloprost

As reações adversas mais comumente relatadas da iloprost são: rubor (vasodilatação), cefaleia, dor mandibular, trismo, aumento da tosse e insônia. Eventos adversos sérios relatados em uma taxa de menos de 3% incluíram insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, taquicardia supraventricular, dispneia, edema periférico e insuficiência renal.

É um fármaco bem tolerado e que não obriga a monitorização laboratorial. Os sinais vitais devem ser monitorados enquanto se inicia o tratamento com iloprost. O medicamento não deve ser iniciado em pacientes com pressão arterial sistólica menor que 85mm-Hg e deve ser interrompido imediatamente se ocorrerem sinais de edema pulmonar.

Ambrisentana

As reações adversas da ambrisentana mais comumente relatadas são: anemia (diminuição de hemoglobina ou do hematócrito), cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia com a ambrisentana), dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico.

É recomendada a monitorização das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros doze meses, depois passando a ser trimestral. Se as aminotransferases estiverem acima de três vezes o limite superior da faixa normal, a introdução da ambrisentana não é recomendada. Se os pacientes desenvolverem elevações clinicamente significativas de aminotransferases ou se as elevações dessas enzimas forem acompanhadas por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, icterícia), a terapia com ambrisentana deve ser suspensa. Recomenda-se também a realização de hemograma para avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os quatro primeiros meses e, após, a cada três meses.

Bosentana

As reações adversas da bosentana mais comumente relatadas são: alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido.

As reações adversas menos frequentes são: anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal.

É recomendada a monitorização das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros doze meses, depois passando a ser trimestral.

A metabolização pelas isoenzimas do citocromo p-450 fazem com que a bosentana possa interferir com a farmacodinâmica da varfarina, diminuindo a concentração de S-varfarina e R-varfarina.

Recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o início do tratamento com bosentana e o período de aumento da dose deste medicamento. Os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e formas de implante, também podem não ser seguros quando administrados concomitantemente com a bosentana. Desta forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil devem adotar um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro, quando administrados concomitantemente à bosentana.

Devido à hepatotoxicidade da bosentana, é obrigatório o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros doze meses. Após o primeiro ano, esse controle deve ser trimestral. Frente a alterações persistentes ou progressivas das concentrações séricas de aminotransferase hepática, pode-se inicialmente optar por redução da dose diária de bosentana.

Caso não haja melhora das concentrações séricas e na presença de níveis acima de três vezes o valor normal ou basal (em caso de níveis basais anormais), o medicamento deve ser interrompido.

Preconiza-se também a realização de hemograma para avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os quatro primeiros meses e, após, a cada três meses.

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso. Doentes de hipertensão devem ser atendidos em serviços especializados que contem com equipe multidisciplinar e multiprofissional, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* Apr 28 2009;53(17):1573-1619.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Jun 16 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
3. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* Jun 30 2009;54(1 Suppl):S1-2.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* May 1 2006;173(9):1023-1030.
5. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA, 3rd, et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med.* Mar 2005;7(3):169-174.
6. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet.* Jan 2001;68(1):92-102.
7. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1995;152(1):93-97.
8. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 15 2008;177(12):1377-1383.

9. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. Nov 2003;62(11):1088-1093.
10. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1997;155(3):990-995.
11. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2008;177(1):108-113.
12. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. Oct 2000;118(4):1133-1141.
13. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood*. Feb 15 2003;101(4):1257-1261.
14. Barbosa MM, Lamounier JA, Lambertucci J. [Cardiopulmonary involvement in schistosomiasis]. *Arq Bras Cardiol*. Oct 1995;65(4):343-348.
15. Gonçalves E FA, Pittella J. Frequency of schistosomiasis mansoni, of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. *J Trop Med and Hyg*. 1995;98:289-295.
16. Guimaraes AC. [Present state of knowledge of cardiopulmonary involvement in schistosomiasis mansoni]. *Arq Bras Cardiol*. Apr 1982;38(4):301-309.
17. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest*. Oct 1995;108(4):1140-1149.
18. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest*. Dec 2006;130(6):1657-1663.
19. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. Feb 26 2004;350(9):886-895.
20. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. Aug 1987;107(2):216-223.
21. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gombert-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. Dec 2007;30(6):1103-1110.
22. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest*. Oct 2006;130(4):1198-1202.
23. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. Jul 2007;30(1):104-109.
24. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. Mar 2008;63 Suppl 2:ii1-ii41.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. Aug 21 2002;40(4):780-788.
26. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. Sep 1 1991;115(5):343-349.
27. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*. Jun 1998;31(7):1650-1657.
28. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. Oct 3 2006;114(14):1482-1489.
29. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. Jul 9 1992;327(2):76-81.
30. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jul 2004;126(1 Suppl):35S-62S.
31. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jun 2007;131(6):1917-1928.
32. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. Dec 2004;25(24):2243-2278.
33. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. Jan 19 1995;75(3):55A-62A.
34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. Nov 17 2005;353(20):2148-2157.
35. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. Jan 2008;133(1):183-189.
36. Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J*. Jan-Feb 2003;55(1):55-59.
37. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. Apr 2006;151(4):851 e851-855.
38. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. Apr 7 2004;43(7):1149-1153.

39. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1 2005;171(11):1292-1297.
40. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012 Jun;9(3):268-75.
41. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Mar 27;309(12):1268-77.
42. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Longterm use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. Aug 2008;134(2):229-236.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1274-83.
44. Kanthapillai P, Lasserson T, Walters E. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD003562.
45. Shafiq N, Reddy S, Pandhi P, Manoj R, Talwar KK, Malhotra S. Sildenafil for pulmonary hypertension: need for evidence generation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. Dec 2008;46(12):644-651.
46. Chen YF, Jowett S, Barton P, et al. Clinical and costeffectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. Oct 2009;13(49):1-320.
47. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. Aug 1 2002;347(5):322-329.
48. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002994.
49. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. Apr 2 2002;136(7):515-522.
50. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. Oct 2006;28(4):691-694.
51. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2006;174(11):1257-1263.
52. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.
53. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Harrison BC, Despaigne D, Dufton C, Rubin LJ; ARIES Study Group. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1971-81
54. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, Costabel U, Richeldi L, de Andrade J, Khalil N, Morrison LD, Lederer DJ, Shao L, Li X, Pedersen PS, Montgomery AB, Chien JW, O'Riordan TG; ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Ambrisentan: A Parallel, Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641-649
55. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular research*. 2004 Feb 1;61(2):227-37.
56. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):62S-7S.
57. Cohen H, Chahine C, Hui A, Mukherji R. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Jun 1;61(11):1107-19.
58. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
59. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
60. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jun 1;171(11):1292-7.
61. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):48-54.
62. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.

63. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Deicroix M, Ghorrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Dec 16;52(25):2127-34.
64. Liu C, Cheng J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. CD004434.
65. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):619-28.
66. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008;109(4):273-80.
67. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlton V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005 Feb;11(1):12-20.
68. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Oct;28(4):691-4.
69. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Dec 1;174(11):1257-63.
70. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. Oct 1984;70(4):580-587.
71. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. Sep 1997;112(3):714-721.
72. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. Sep 1998;114(3):787-792.
73. Hoeper MM. Goal-oriented therapy in pulmonary arterial hypertension. In: Humbert MaL, J.P., ed. *Pulmonary hypertension*. Clamart, France.: Informa Healthcare; 2009:377-387.
74. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. Jun 14 2005;111(23):3105-3111.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Iloprost, sildenafil, ambrisentana e bosentana.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) iloprost, sildenafil, ambrisentana e bosentana, indicados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

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

Assim declaro que:

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

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

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso de iloprost na gravidez, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- não existem estudos bem adequados da sildenafil em mulheres grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais do uso deste medicamento na gravidez, não deve ser usado em mulheres grávidas sem orientação médica;
- não existem estudos bem adequados sobre a ambrisentana ou bosentana em mulheres grávidas; entretanto estudos realizados em animais demonstraram efeitos prejudiciais para reprodução (teratogenicidade, embriotoxicidade);
- os efeitos adversos mais comumente relatados para iloprost incluem vasodilatação, dores de cabeça, tosse e insônia. Eventos adversos sérios relatados em uma taxa de menos de 3% incluíram dor no peito, aumento dos batimentos do coração, falta de ar, inchaço nas pernas e braços e problemas nos rins;
- os efeitos adversos mais comumente relatados para sildenafil incluem vermelhidão, dores de cabeça, dificuldade de digestão de alimentos, diarreia e dor nos braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;
- os efeitos adversos mais comumente relatados para ambrisentana incluem anemia (diminuição de hemoglobina ou do hematócrito);

cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante o tratamento com a ambrisentana), dor abdominal, constipação;

retenção hídrica e edema periférico;

- os efeitos adversos mais comumente relatados para bosentana incluem alteração da função hepática, nasoraringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido. As reações adversas menos frequentes são anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal.

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() sildenafil

() iloprosta

() ambrisentana

() bosentana

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável: CRM: UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data: _____

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

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