

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014.



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, metanálises 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, metanálises, 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 metanálises e ensaios clínicos randomizados publicados em 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 encontrados por meio da análise das referências de artigos localizados pela estratégia de busca descrita, bem como consensos e diretrizes terapêuticas de sociedades médicas sobre o tema, nacionais e internacionais.

2 INTRODUÇÃO

2.1 ETIOPTOGENIA

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer associada tanto a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco (1).

No III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza em 2003, a HAP foi subdividida em cinco grupos, dos quais o primeiro recebeu a designação de HAP (2). Em 2008, no IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, realizado em Dana Point, Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Veneza e corrigir alguns tópicos específicos (3). A expressão HAP (Grupo 1) especifica situações que guardam semelhanças fisiopatológicas e que têm sido estudadas em conjunto quanto às possibilidades terapêuticas. Foi abandonada a expressão HAP familiar, substituindo-a por HAP hereditária (HAPH); foi

Consultores: Maria Angélica Pires Ferreira, Hugo Goulart de Oliveira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Paulo Dornelles Picon, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders

Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

proposta uma nova classificação clínica para as doenças cardíacas congênitas; foi introduzida a esquistossomose pulmonar nesse 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 reuniu um conjunto heterogêneo de doenças que cursam com HAP, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifatorial. Durante o V Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizado em 2013, em Nice, na França, foi mantida a disposição geral de classificação de 2008, com algumas modificações e atualizações, especialmente para o Grupo 1, de acordo com novos dados publicados nos últimos anos, além de terem sido adicionados alguns itens específicos relacionados com a HAP pediátrica, a fim de se estabelecer uma classificação comum para adultos e crianças.

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico. Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença rara, e dados franceses mostraram ocorrência de 1,7 mulher: 1 homem e incidência de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes/ano (4). Compromete principalmente indivíduos jovens. Entre as mulheres, a prevalência é maior na terceira década de vida e, entre os homens, na quarta década. A transmissão hereditária é descrita em aproximadamente 6%-10% dos pacientes com HAP; em 50%-90% desses indivíduos foi identificada a mutação no BMPR2 (5, 6). O fenótipo não se expressa em todas as gerações, mas, quando o faz, a doença ocorre em idade mais precoce e se associa a 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 desses casos. O desenvolvimento de HAP e a reversão de um *shunt* esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente associados a defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do tronco arterial.

HAP é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, com uma prevalência de 12% (9). Também pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. Nesses pacientes, doença intersticial pulmonar e HAP correspondem hoje às principais causas de morte. HAP é uma complicação rara da infecção por HIV, com prevalência estimada de 0,5%, mas relativamente bem documentada (10, 11). O advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) não diminuiu a ocorrência de HAP. Diante do importante aumento da sobrevida desses pacientes, 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 estimaram uma prevalência de HAP de 2%-6% em pacientes com cirrose (13). O mecanismo dessa associação ainda é desconhecido, porém costuma estar relacionado à presença de hipertensão portal.

A esquistossomose também é relevante causa de HAP no Brasil, onde se estima que existam entre 8-10 milhões de indivíduos parasitados. A prevalência varia de 1%-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 (Nice, 2013) Simonneau, 2013.

Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

1.1 Idiopática (HAPI)

1.2 Hereditária

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3 Desconhecida

1.3 Induzida por drogas e toxinas

1.4 Associada a:

1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo

1.4.2 Infecção por HIV

1.4.3 Hipertensão portal

1.4.4 Doenças cardíacas congênitas (DCC)

1.4.5 Esquistossomose

- 1' Doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar
- 1''. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

Grupo 2. Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda

- 2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
- 2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
- 2.3 Doença valvular
- 2.4 Obstrução congênita/adquirida da via de saída do ventrículo esquerdo e miocardiopatias congênitas

Grupo 3. Hipertensão Pulmonar a 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 por Doença Tromboembólica Crônica (HPTEC)

Grupo 5. Hipertensão Pulmonar por Mecanismo Multifatorial Desconhecido

- 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes mieloproliferativas, esplenectomia.
- 5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose.
- 5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias.
- 5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar.

A associação de fármacos e HAP foi inicialmente observada com anorexígenos, tais como aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina. Estudos epidemiológicos também associaram HAP a 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%-40% (13-19). Doença tromboembólica, doença pulmonar restritiva e de câmara cardíaca esquerda são alguns dos fatores que contribuem para sua ocorrência. A mortalidade nesses pacientes é de aproximadamente 50% (13-19).

Independentemente da etiologia, HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte. A história natural da 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 na suplementação com oxigênio. O tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro foi de 2,8 anos a partir do diagnóstico (20).

A taxa de mortalidade atual de pacientes tratados é de aproximadamente 15% em 1 ano, de 33% em 3 anos e de 42% em 5 anos, com sobrevida média de 3,6 anos (21). As diferenças de sobrevida entre classes funcionais (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.

Neste Protocolo, o tratamento da HAP (Grupo 1, da Classificação de Nice, 2013) inclui medidas/cuidados não medicamentosos, tratamento específico (bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana) e tratamento adjuvante. Ressalta-se que, devido a particularidades fisiopatológicas e clínicas, a doença veno-oclusiva pulmonar e a HAP persistente do recém-nascido devem ser tratadas conforme condutas específicas.



A tadalafila é um fármaco inibidor reversível e seletivo do monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) - fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5). A comparação entre tadalafila e sildenafil não foi avaliada por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. A falta de evidência de superioridade da primeira em relação à segunda no tratamento da HAP, somada à similaridade dos resultados clínicos obtidos com o uso desses fármacos, serviram de base para que o Ministério da Saúde não incluísse tadalafila no Sistema Único de Saúde nem nesse Protocolo.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Encontra-se 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 estimaram a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15-26 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 HAPI ou familiar.

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

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

À exceção da HAPI e familiar, todas as demais enfermidades devem ser acompanhadas de CID secundário, que especifique a situação associada à HAP.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 HISTÓRIA CLÍNICA

Os sintomas iniciais da HAP (tais como dispneia, vertigem e fadiga) são frequentemente leves e comuns a várias outras condições (1). Habitualmente a doença não é reconhecida até que esteja relativamente avançada. A natureza inespecífica dos sintomas associados à HAP indica que o diagnóstico não pode ser feito apenas com base neles. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o grau da HAP dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores 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 - 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):

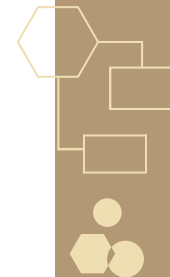
Classificação Funcional da HAP:

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. Esses 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. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas 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. Esses 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 alterações cutâneas, telangiectasias e esclerodactilia, o que determina a investigação de doenças do tecido conjuntivo.

4.3 EXAMES COMPLEMENTARES

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

- ecocardiografia transtorácica;
- eletrocardiografia;
- radiografia de tórax;
- espirometria com prova broncodilatadora;
- polissonografia ou oximetria noturna (reservada aos pacientes com sintomatologia da síndrome da apneia e hipoapneia obstrutiva do sono (SAHOS));
- cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar;
- ultrassonografia abdominal;
- exames laboratoriais: aminotransferases/transaminases (alanino-aminotransferase – ALT e aspartato-aminotransferase – AST), 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 (apenas em pacientes com HAPI).

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

A exclusão de HAP 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) e polissonografia (exclusão de SAHOS em pacientes sintomáticos).

Cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar é o exame de escolha para o diagnóstico de HPTEC (Grupo 4), devido a sua elevada sensibilidade e especificidade. Angiotomografia de tórax deve ser reservada para a avaliação de possibilidade cirúrgica dos pacientes com HPTEC.

Teste agudo de reatividade vascular para a identificação de respondedores aos bloqueadores de canais de cálcio só é recomendado para pacientes com HAPI. Para as outras formas de HAP, esse teste não está recomendado.

Os exames laboratoriais são importantes na confirmação diagnóstica de doenças relacionadas com 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 e anticorpo anti-HCV. Ultrassonografia abdominal é utilizada para avaliação da hipertensão portal (Grupo 1.4.3); exame parasitológico de fezes, na avaliação da esquistossomose (Grupo 1.4.5).



4.4 DETERMINAÇÃO DA GRAVIDADE

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

- teste de caminhada de 6 minutos: pior prognóstico quando a distância percorrida for menor ou igual a 250 m pré-tratamento ou inferior a 380 m após 3 meses de tratamento (25);
- cateterismo cardíaco: pior prognóstico se a pressão do átrio direito (PAD) estiver acima de 12 mmHg e o IC abaixo de 2 L/min/m² (20, 26);
- ecocardiografia: pior prognóstico se a área do átrio direito (AD) estiver acima de 27 cm², se o índice de excentricidade do ventrículo esquerdo estiver acima de 1,2, se o Índice Tei for superior a 0,83 e se houver derrame pericárdico (24). A pressão sistólica da artéria pulmonar não é considerada fator preditivo independente do prognóstico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com HAP cujas avaliações clínica e laboratorial complementares confirmem o diagnóstico de HAP (Grupo 1). É indispensável a apresentação dos resultados dos seguintes exames, que devem ser realizados de acordo com o diagnóstico da doença de base:

- cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg; não será aceito resultado de ecocardiografia para fins de comprovação de HAP;
- exames complementares que comprovem o diagnóstico de HAP (Grupo 1);
- exames que comprovem classes funcionais II, III ou IV; e
- resultado no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500 m.

O tratamento com sildenafila ou com iloprostá requer, adicionalmente, para pacientes com HAPI, 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 3 meses.

O tratamento com ambrisentana ou bosentana requer, adicionalmente, a ocorrência, mediante critérios objetivos, de falha terapêutica ao uso de sildenafila ou iloprostá, ou de eventos adversos que inviabilizem a continuidade do uso de sildenafila ou iloprostá.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento:

- pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HAP Grupo 1;
- pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar;
- pacientes com HTPRN;
- pacientes com HAP em decorrência de outras condições conforme o V Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar de Nice:
 - Grupo 2: HAP por Doença Cardíaca Esquerda;
 - Grupo 3: HAP por Doença Pulmonar e/ou Hipoxemia;
 - Grupo 4: HAP por Doença Tromboembólica crônica
 - Grupo 5: HAP por Mecanismo Multifatorial Desconhecido.
- pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento constante deste Protocolo.
- pacientes que fazem uso de iloprostá com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Tendo em vista a complexidade do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com HAP, os gestores estaduais e municipais do SUS deverão propiciar-lhes o atendimento em serviço especializado ou centros de referência, onde já existam responsáveis pela avaliação dos casos suspeitos de HAP bem como pela prescrição e acompanhamento terapêuticos. Ressalta-se a importância de que os serviços especializados e os centros de referência tenham ampla experiência no atendimento de pacientes com HAP (refletido por número

mínimo de pacientes em acompanhamento), que disponham de equipe multiprofissional (pneumologista, cardiologista e reumatologista), que tenham acesso a serviços especializados como: unidade de terapia intensiva, atendimento de emergência, serviço de hemodinâmica com experiência em cateterismo direito e teste de reatividade pulmonar e serviços para realização de exames complementares específicos requeridos pelo Protocolo.

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.

8.1 TERAPIA NÃO MEDICAMENTOSA

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

A gestação deve ser evitada em pacientes com HAP devido à elevada taxa de mortalidade materna, variável de 30%-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 para mulheres em idade fértil, porém ainda não está claro qual o método ideal para essa população. Sabe-se que o uso de contraceptivos com 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 portadores de HAP, clinicamente estáveis, em tratamento regular, a maioria apresentando classe funcional III ou IV (80%) (28). Após 3 semanas de treinamento hospitalar supervisionado e mais 12 semanas de treinamento domiciliar, foi observada melhora no teste de caminhada de 6 minutos, na qualidade de vida, na classe funcional e no consumo de oxigênio. Idealmente, a realização de exercícios deve ser supervisionada (serviços de reabilitação pulmonar) devido ao risco de complicações como síncope ou arritmias com atividades físicas vigorosas.

Oxigenoterapia em pacientes com HAPI 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, do desequilíbrio entre ventilação/perfusão e do *shunt*. As indicações para o uso da oxigenoterapia contínua são: a) PaO_2 menor ou igual a 55 mmHg ou SaO_2 menor ou igual a 88% em repouso; b) PaO_2 entre 56 e 59 mmHg ou SaO_2 de 89% em repouso associado a *cor pulmonale* ou hematócrito igual ou acima de 56%; c) PaO_2 menor ou igual a 55 mmHg ou SaO_2 menor ou igual a 88% documentada durante o exercício.

8.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A partir da década de 1990, novos fármacos passaram a ser desenvolvidos, aumentando o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAP.

Bloqueadores dos canais de cálcio

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

São candidatos ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio pacientes com HAPI 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 10 mmHg, atingindo-se um valor absoluto inferior a 40 mmHg. O débito cardíaco deve permanecer inalterado ou aumentar (30-32).

Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10%-15%, possuem maior probabilidade de apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores dos canais

de cálcio em altas doses (33). Esses pacientes são os únicos que devem ser tratados seguramente dessa forma. No tratamento da HAP, indica-se nifedipino ou anlodipino. Verapamil deve ser evitado por seu efeito inotrópico negativo.

O nifedipino é contraindicado em casos de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipersensibilidade ao fármaco, gravidez, lactação e hipotensão; anlodipino, em casos de insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, estenose aórtica grave e 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. Os inibidores seletivos da fosfodiesterase-5 aumentam os níveis de cGMP, promovendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Seu mecanismo de ação baseia-se no prolongamento da ação do óxido nítrico, aumentando o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação.

Foram localizados 10 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que analisaram a eficácia de sildenafil em relação ao placebo ou bosentana em HAP (34-42), 1 seguimento em longo prazo (43), 2 metanálises (44, 45) e 1 revisão sistemática com dados de custo-efetividade (44).

O SUPER-1 foi o primeiro grande estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou sildenafil em 278 pacientes com HAP primária, associada a colagenose ou secundária a *shunt* sistêmico-pulmonar corrigido cirurgicamente, em classes funcionais II-IV (34). Foram utilizadas doses de 60 mg/dia, 120 mg/dia, 240 mg/dia, e os pacientes foram seguidos por 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média a favor do grupo sildenafil de +45 m com 60 mg/dia, de +46 m com 120 mg/dia e de +50 m com 240 mg/dia ($p < 0,0001$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo sildenafil na pressão arterial pulmonar (-2,1 mmHg com 60 mg/dia, -2,6 mmHg com 120 mg/dia e -4,7 mmHg com 240 mg/dia; $p < 0,05$), na resistência vascular pulmonar (-22 dyn.s.cm-5 com 60 mg/dia, -143 dyn.s.cm-5 com 120 mg/dia e -261 dyn.s.cm-5 com 240 mg/dia; $p < 0,01$) e no índice cardíaco. A diferença média na mudança de categoria funcional foi de 7% com placebo, de 28% com 60 mg/dia, de 26% com 120 mg/dia e de 42% com 240 mg/dia ($p < 0,01$).

Uma análise secundária do SUPER-1, publicada em 2008, demonstrou 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 de 1 paciente não estavam disponíveis. Ao final de 3 anos, havia 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, de 88% em 2 anos e de 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 inferior a 325 m no início do tratamento tiveram uma menor sobrevida (HR 0,241; IC95% 0,117-0,498).

Estudos menores, porém randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, com sildenafil no tratamento de HAP Grupo 1 (idiopática, associada a colagenose, cardiopatia congênita), encontraram um perfil de resposta muito semelhante. Foi observada 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 na classe funcional (37).

A comparação entre sildenafil e bosentana foi avaliada em 1 único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (39). Foi estudado o uso de bosentana (250 mg/dia) e sildenafil (100 mg/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 fármacos. Isoladamente ambas melhoraram a capacidade de exercício.

Também não há benefício demonstrado no uso de sildenafil em pacientes com HAP secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

foi publicado em 2012 e avaliou o efeito do uso de sildenafil por 4 semanas de forma cruzada, com 1 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 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 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 HAP tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo não demonstrou efeito do fármaco no teste de caminhada de 6 minutos, no escore de dispneia de Borg, na pressão de artéria pulmonar ou na 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 da Cochrane realizada por Kanthapillai em 2004 sobre sildenafil teve a última atualização em outubro de 2005, antes da publicação do estudo SUPER-1 (44). Foram incluídos 4 trabalhos, totalizando 77 pacientes com HAP primária ou secundária. Foi observada significativa melhora na capacidade de exercício, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, na redução da pressão de artéria pulmonar, na melhora na qualidade de vida e no escore de dispneia de Borg. Outra metanálise incluiu 5 estudos randomizados, totalizando 190 pacientes (45). Sildenafil, em comparação com placebo, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada, reduziu a pressão de artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar e melhorou o escore de dispneia e a classe funcional. Em comparação com bosentana, 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), a qual incluiu 20 estudos clínicos randomizados de diferentes fármacos para o tratamento da HAP, sendo que 5 tinham sildenafil em um 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, sildenafil foi o tratamento mais custo-efetivo.

Sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos e alfabloqueadores, portanto a coadministração com esses fármacos está contraindicada.

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 nesses pacientes não é recomendado.

Iloprost

A iloprost é um análogo sintético das prostaglandinas, substâncias produzidas pelo endotélio vascular com propriedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetárias e citoprotetoras. Seus efeitos farmacológicos 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).

Foram localizados 1 ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que analisou a eficácia de iloprost isolada em relação a placebo no tratamento da HAP (47), 1 metanálise da Cochrane (48) e 1 revisão sistemática com análise de custo-efetividade, já citada anteriormente (46).

O único grande estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou iloprost inalatória foi publicado por Olschewskie e colaboradores em 2002 (47). Foram incluídos 203 pacientes com HAPI e HAP secundária a esclerodermia, uso de anorexígeno e tromboembolia pulmonar crônica, em classes funcionais III e IV. Os pacientes foram tratados durante 12 semanas com iloprost 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, 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 iloprostá na variação da resistência vascular pulmonar ($-335 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ $p < 0,001$), na pressão arterial pulmonar ($-4,4 \text{ mmHg}$; $p = 0,015$) e no débito cardíaco ($+0,74 \text{ l.min}^{-1}$; $p < 0,001$). Ocorreram 1 óbito no grupo iloprostá e 4 no grupo placebo ($p = 0,37$). Nenhum paciente foi transplantado no período. Mais pacientes do grupo placebo apresentaram o desfecho combinado de piora clínica e morte em relação a iloprostá (11,8% *versus* 4,9%; $p = 0,09$). Outros desfechos secundários foram mudança na classe funcional ($p = 0,03$), na qualidade de vida ($p = 0,026$) e no índice de dispneia de Mahler ($p = 0,015$).

Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada por Paramothayan sobre as prostaciclina no tratamento de HAP (48). Essa metanálise foi inicialmente publicada em 2002; atualizada em 2005, considerou o uso de prostaciclina (intravenosa, oral ou inalatória). O único estudo incluído com prostaciclina inalatória foi o de Olschewski e colaboradores, cujos resultados foram citados anteriormente (47).

Na revisão sistemática que avaliou diversos tratamentos para HAP, foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados com iloprostá (46). A conclusão dessa revisão é que o tratamento com esse fármaco 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 3 ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia de iloprostá em associação com sildenafil ou bosentana no tratamento da HAP.

O uso combinado de iloprostá e sildenafil foi avaliado em um único estudo randomizado, controlado e aberto, publicado em 2002 por Ghofrani e colaboradores (49). O estudo avaliou a eficácia e a segurança de sildenafil isolada ou combinada com iloprostá inalatória no tratamento de HAP. Trinta pacientes com HAP grave em classes funcionais III e IV foram incluídos. Os pacientes foram randomizados para os seguintes grupos: sildenafil 12,5 mg, sildenafil 50 mg, sildenafil 12,5 mg + iloprostá 2,8 mcg ou sildenafil 50 mg + iloprostá 2,8 mcg. 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 fármacos. A combinação de sildenafil 50 mg + iloprostá 2,8 mcg foi a mais efetiva em reduzir a resistência pulmonar e aumentar o débito cardíaco. A potência vasodilatadora dessa combinação foi $-44,2\%$ (IC 95% $-49,5\%$ a $-38,8\%$), comparada com sildenafil 12,5 mg ($-14,7\%$, IC 95% $-6,6\%$ a $-22,7\%$) e sildenafil 50 mg ($-24,3\%$, IC 95% $-16,7\%$ a $-31,8\%$). O estudo, com pequeno tamanho amostral, demonstrou apenas o efeito sinérgico na associação dos fármacos 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, randomizado, controlado e aberto avaliou a adição de iloprostá (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (50). Foram incluídos 30 pacientes com HAP 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 ao exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprostá (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (51). Foram incluídos 67 pacientes com HAP Grupo 1 (idiopática ou não), em classes funcionais II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ajustada para placebo, foi de $+26 \text{ m}$ 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 ($-83 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$; $p = 0,007$). A análise *post hoc* do desfecho combinado (aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado a melhora de pelo menos uma classe funcional, 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 sildenafil ou bosentana no tratamento de HAP.

O uso de 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 6 meses, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias graves, acidente vascular cerebral ocorrido nos últimos 3 meses, HAP devido a doença veno-oclusiva e defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clinicamente relevantes da função do miocárdio não relacionadas à HAP.

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. Esse fármaco 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 2 ensaios clínicos idênticos randomizados, duplo-cegos e 1 controlado por placebo, que analisaram a eficácia de ambrisentana em relação a placebo (52) e 1 estudo de seguimento a longo prazo (53).

O AIRES-1 e o AIRES-2 foram ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que avaliaram o uso de ambrisentana em 393 pacientes com HAPI ou associada a collagenose, HIV ou uso de anorexígenos, a maioria em classes funcionais II e III (52). Esses estudos tiveram desenhos idênticos, com exceção das doses de ambrisentana (AIRES-1 5 mg e 10 mg e AIRES-2 2,5 mg e 5 mg/dia). Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos) com relação à dose-resposta observada após 12 semanas de tratamento, com uma diferença média a favor do grupo ambrisentana no AIRES-1 de +59,4 m com 5 mg ($p < 0,001$), de +32,3 m com 2,5 mg ($p = 0,022$), e no AIRES-2 de +51,4 m com 10 mg ($p < 0,001$) e de +30,6 m com 5 mg ($p = 0,008$). Foi observado um retardo no tempo até o agravamento clínico de HAP com o uso de ambrisentana ($p < 0,001$), com razão de risco de 0,29 (IC 95% 0,14-0,59). O uso do fármaco também levou a melhora geral na classe funcional na semana 12 em comparação ao grupo 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 funcional em comparação ao grupo placebo. Houve melhora no índice de dispneia de Borg na semana 12 em relação ao placebo, tanto na análise do grupo combinado de ambrisentana de ambos os estudos como em cada grupo de dose. Os maiores efeitos foram observados no grupo de 10 mg do 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 em ambos os ensaios clínicos (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, os percentuais de pacientes que permaneciam em dose de randomização foram de 89%, de 87% e de 97% para os grupos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg respectivamente. Em 2 anos, os percentuais foram de 71%, de 72% e de 97% respectivamente. As melhoras observadas no teste de caminhada, na classe funcional e no índice de dispneia se mantiveram no tratamento de longo prazo. O risco anual de alterações de aminotransferases 3 vezes acima do limite superior da normalidade foi de aproximadamente 2% ao ano, mas apenas 2 dos 12 pacientes necessitaram interromper o tratamento.

O uso de ambrisentana não foi avaliado na HAP tromboembólica, na HAP secundária à doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença cardíaca esquerda. Esse fármaco está contraindicado para pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) com ou sem HAP secundária. Um estudo de ambrisentana na FPI, em que 11% dos pacientes apresentavam HAP secundária, foi encerrado precocemente por aumento das taxas de hospitalização por causas respiratórias, mortes e redução na função respiratória no grupo ambrisentana *versus* grupo placebo (54).

Bosentana

A bosentana é um antagonista duplo 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), principais



responsáveis pela vasoconstrição, e os receptores B (ETB), que promovem a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. HAP está associada a níveis elevados de ET-1 e, quanto mais elevados esses níveis, maior é a gravidade da doença e menor a sobrevivência dos pacientes (55). A endotelina também apresenta efeito mitógeno e fibrogênico. Bosentana atua como vasodilatador e também pode inibir a ativação e proliferação de células musculares lisas, reduzindo o remodelamento vascular (56, 57).

Foram localizados 6 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e controlados por placebo que analisaram a eficácia de bosentana em relação do placebo ou sildenafila em HAP (39, 58-62), e 1 metanálise da Cochrane (63).

O primeiro, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi publicado por Channick e colaboradores em 2001 (58). Foram incluídos 32 pacientes com HAPI e HAP secundária à esclerodermia (Grupo 1), em classe funcional III, tratados durante 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média de +76 m a favor do grupo bosentana ($p = 0,021$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo bosentana na variação da resistência vascular pulmonar (-415 dyn.s.cm elevado a -5 ; $p \leq 0,001$), na pressão arterial pulmonar ($-6,7 \text{ mmHg}$; $p = 0,013$) e no índice cardíaco ($+1,0 \text{ l.min}$ elevado a -1 m^2 elevado a -2 ; $p < 0,001$). Outros desfechos secundários foram: mudança de categoria funcional ($p = 0,019$) 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 semelhantes ao anterior (59). Dessa vez, foram utilizadas doses de 250 mg/dia e 500 mg/dia de bosentana, e os pacientes foram seguidos por 16 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média de +44 m a favor do grupo 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 encontradas diferenças nos desfechos de eficácia entre as doses de bosentana. Houve maior disfunção hepática (níveis séricos superiores a 8 vezes o valor normal de ALT e AST) com o uso de 500 mg/dia (7%) quando comparado com o de 250 mg/dia (3%).

Os estudos que se seguiram, avaliando pacientes com HAP Grupo 1 (primária, associada a colagenose, cardiopatia congênita, HIV, drogas e doença autoimune), mostraram um perfil de resposta muito semelhante. Foram encontradas diferenças médias de distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos de +53,1 m (60), de pressão de artéria pulmonar de $-5,5 \text{ mmHg}$ (60) e de $-5,7 \text{ mmHg}$ (61) e de resistência vascular pulmonar de $-14,7\%$ (60) e $-22,6\%$ (61). Outro desfecho favorável a bosentana foi o tempo até a piora clínica durante o estudo ($p = 0,011$) (61).

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 HAPI associada à doença do tecido conjuntivo ou doença cardíaca congênita (63, 64). Os revisores realizaram análise isolada do efeito de bosentana em relação ao uso de antagonistas seletivos dos receptores da endotelina (sitaxsentana e ambrisentana). Bosentana pode melhorar a capacidade de exercício (efeito +34,8 m IC95% 19,3-50,4 no teste de caminhada), classe funcional (OR 1,9 IC95% 1,2-3,1), escore de dispnéia de Borg (efeito -0,67, IC95% -1,24 a -0,11) e variáveis hemodinâmicas (efeito na pressão de artéria pulmonar de $-5,8 \text{ mmHg}$ IC95% -8,6 a -3,1, efeito no índice cardíaco de $+0,52 \text{ l/min/m}^2$ IC95% 0,11-0,93). Os dados sobre mortalidade não mostraram benefício de 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 HAP tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo não demonstrou efeito de bosentana na capacidade de exercício, na melhora da classe funcional ou no tempo até piora clínica (62).

Tampouco há evidência de benefício do uso de bosentana em pacientes com HAP secundária à doença pulmonar crônica (64). Um pequeno estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 30 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou muito grave com HAP com exercício, os quais foram randomizados para receber bosentana ou placebo por 12 semanas. Não houve melhora no teste de caminhada (desfecho principal), na função pulmonar, na pressão arterial pulmonar, no consumo máximo de oxigênio ou no padrão de perfusão pulmonar regional. Houve piora dos parâmetros de oxigenação e da qualidade de vida.

O uso de bosentana no tratamento da HAP secundária à doença cardíaca esquerda também foi avaliado em 2 estudos randomizados com resultados negativos (65). No primeiro, que avaliou 94 pacientes com fração de ejeção abaixo de 35%, em classes funcionais IIIb e IV, o uso do fármaco não melhorou os parâmetros hemodinâmicos e aumentou o risco de eventos adversos. No outro, desenhado para incluir 370 pacientes com

fração de ejeção abaixo 35%, em classes funcionais III e IV, houve interrupção precoce por questões de segurança e ausência de benefício (66).

Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprostá e bosentana (50, 51). O primeiro, randomizado, aberto e controlado por placebo, avaliou a adição de iloprostá (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (50). Foram incluídos 30 pacientes com HAPI, em classe funcional III. Ao final de 12 semanas, não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância percorrida no teste de caminhada de 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, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprostá (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (51). Foram incluídos 67 portadores de HAP Grupo 1 (idiopática ou não), em classes funcionais II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26m com a associação ($p = 0,051$). Associação de bosentana com iloprostá mostrou melhora na classe funcional e no 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 associação bosentana com 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 percorrida no teste de caminhada de 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional sem deterioração clínica) foi favorável ao grupo associação (25% *versus* 0%, $p = 0,002$).

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

Em resumo, os medicamentos sildenafil, iloprostá, ambrisentana e bosentana, até o presente momento, não demonstraram alterar a sobrevida dos pacientes com HAP. A evidência aponta para benefícios em desfechos intermediários, sendo as melhoras clínica e funcional justificativas para seu uso.

8.3 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ADJUVANTE

O uso de anticoagulante oral fundamenta-se no resultado de 3 estudos não controlados, que evidenciaram melhora na sobrevida dos pacientes em uso efetivo de anticoagulação (29, 67, 68). Deve-se também considerar que grande parte dos pacientes incluídos nos principais estudos publicados referentes aos novos tratamentos são usuários de anticoagulantes. O maior risco de trombose *in situ* em pacientes com HAP é atribuído à disfunção endotelial associada à diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar. Anticoagulação oral (cumarínico) está indicada para HAP com o objetivo de manter o tempo de protrombina (razão normalizada internacional - INR) entre 2 e 3.

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

O uso de digitálicos na HAPI 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 (69), porém a efetividade em longo prazo ainda não foi avaliada.

Inexistem estudos específicos de imunização em pacientes com HAP. A recomendação de aplicação anual de vacina antigripal e a cada 5 anos de vacina antipneumocócica é extrapolada a partir do benefício conhecido em pacientes cardiopatas e pneumopatas crônicos (31).

8.4 LINHAS DE TRATAMENTO

Inexistem estudos de comparação direta entre os fármacos incluídos neste Protocolo. Portanto, as linhas de tratamento propostas foram baseadas em fatores como conhecimento sobre o fármaco, perfil de eventos adversos e custo.

Caso o paciente apresente efeitos adversos que limitem o uso de um dos fármacos ou não apresente resposta terapêutica adequada conforme protocolado, será adequada a utilização de uma classe terapêutica diferente.



O tratamento inicial com bloqueador do canal de cálcio será pré-requisito para a instituição de tratamento específico apenas para pacientes com HAPI com demonstração de teste de reatividade pulmonar positivo. Para os demais, uma vez cumpridos os critérios de inclusão deste Protocolo, sildenafil ou iloprostá podem ser prescritas como terapia inicial. Na falha de uma ou de outra, ou diante de efeitos adversos significativos, ambrisentana ou bosentana podem ser utilizadas.

A seguir, apresenta-se a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):

- 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2a opção: iloprostá ou sildenafil;
- 3a opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprostá).

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/ml) de solução para nebulização.
- Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.

8.6 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Bloqueadores dos canais de cálcio

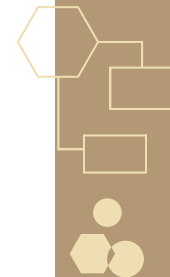
O nifedipino pode ser iniciado com 30 mg/dia, devendo a dose ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (de 30-240 mg/dia). A dose inicial de anlodipino é de 5 mg, podendo ser aumentada até 20 mg/dia. As doses devem ser ajustadas com elevações progressivas, conforme a tolerância do paciente,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

Sildenafil

A dose recomendada é de 60 mg/dia (em 3 administrações de 20 mg). Um grande número de estudos utilizou doses maiores, sendo a máxima, em alguns estudos clínicos, de 240 mg/dia (3 administrações de 80 mg) (34, 37, 38). Todos os esquemas 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. Existe embasamento científico para o uso de dose de sildenafil superior a 60 mg/dia, conforme a decisão da equipe assistente; entretanto, não é necessário que se chegue a 240 mg/dia para definição de falha terapêutica.

Em pacientes de 1-17 anos de idade com HAP (Grupo 1), a dose recomendada é de 10 mg, 3 vezes/dia, para os com menos de 20 kg; ou de 20 mg, 3 vezes/dia, para os com mais de 20 kg. Os estudos STARTS-1 e STARTS-2 avaliaram três doses de sildenafil *versus* placebo em crianças e adolescentes (1-17 anos, com peso maior ou igual a 8 kg) com HAPI, herdada ou secundária a doenças cardíacas e reumatológicas. Verificou-se que os pacientes que faziam uso de dose alta de sildenafil tiveram maior risco de morte do que os em uso de baixa dose. Doses médias e altas se associaram à melhora de parâmetros hemodinâmicos e de capacidade de exercício. Os resultados desses estudos levaram a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a recomendar que doses superiores às acima citadas sejam evitadas. Da mesma forma, a agência norteamericana *Federal Drugs Administration* (FDA) recomendou evitar o uso crônico do fármaco em pacientes pediátricos, o que foi interpretado como uma contraindicação ao uso da sildenafil nessa faixa etária. Em 31/3/2014, a FDA esclareceu que o objetivo da recomendação não foi sugerir que a sildenafil não deva ser utilizada em menores, e, sim, alertar quanto a potenciais riscos, reforçando a importância do tratamento individualizado com acompanhamento clínico rigoroso pelas equipes assistentes.

Não é necessário ajuste de dose para idosos ou para pacientes com insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados do uso de sildenafil em mulheres grávidas.

**Iloprost**

A dose inicial recomendada é de 2,5 mcg por nebulização, podendo ser aumentada para 5 mcg de acordo com a necessidade e a tolerabilidade individual. A dose máxima é de 45 mcg/dia. Em decorrência da meia-vida curta do fármaco, deve ser administrado em nebulizações de 6-9 vezes/dia; por sua baixa estabilidade, é necessário que seja utilizada uma nova ampola a cada dose.

A iloprost na forma de solução para inalação por nebulização não deve entrar em contato com a pele e os olhos. Durante a sessão de nebulização, deve-se evitar a máscara facial, utilizando-se apenas um aplicador bucal. O fármaco deve ser usado com nebulizador ultrassônico comprovadamente eficaz para sua administração.

A eliminação de iloprost é reduzida em pacientes com disfunção hepática. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5 mcg, com intervalos de pelo menos 3 horas (máximo 6 vezes/dia). Posteriormente, os intervalos poderão ser diminuídos com precaução, com base na tolerabilidade individual. Se for indicado aumento da dose, até um máximo de 5 mcg, 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 para pacientes com depuração de creatinina acima de 30 ml/min. Para pacientes com depuração inferior a 30 ml/min, recomenda-se seguir a orientação para o tratamento da insuficiência hepática.

Ambrisentana

A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, podendo ser aumentada para 10 mg/dia, se 5 mg forem bem tolerados. Porém, quando coadministrada com ciclosporina A, a dose de ambrisentana deve ser limitada a 5 mg, 1 vez/dia.

Não é necessário ajuste de dose para idosos. O mínimo metabolismo e a excreção renal do fármaco tornam improvável a necessidade de ajuste para insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de ambrisentana em mulheres grávidas e crianças. Está contraindicada na gravidez, em mulheres em idade fértil que não estão utilizando método contraceptivo seguro, em lactantes, em indivíduos com menos de 18 anos, se as concentrações de aminotransferases (ALT ou AST) estiverem 3 vezes acima do limite superior da faixa normal, e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Bosentana

A dose inicial recomendada é de 62,5 mg, 2 vezes/dia, durante 4 semanas, elevando-se posteriormente para 125 mg, 2 vezes/dia (dose de manutenção). 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). Bosentana deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C).

Em pacientes com 3-15 anos de idade, a dose é baseada no peso. Para peso corpóreo entre 10 e 20 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg, 1 vez/dia, e a de manutenção, de 31,25 mg, 2 vezes/dia. Para peso corpóreo entre 21 e 40 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg, 2 vezes/dia, e a de manutenção, de 62,5 mg, 2 vezes/dia. Para peso corpóreo acima de 40 kg, a dose inicial deve ser de 62,5 mg, 2 vezes/dia, e a de manutenção, de 125 mg, 2 vezes/dia.

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO, CRITÉRIOS DE RESPOSTA E DE FALHA TERAPÊUTICA

Os pacientes deverão ser avaliados quanto à resposta terapêutica em revisões periódicas em serviço especializado ou em centro de referência a cada 3 meses. Por ser uma doença crônica, a HAP exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos.

Atualmente a resposta terapêutica é classificada em 3 níveis (70):

- estável e satisfatório, caracterizado por ausência de sinais de insuficiência ventricular direita, classes funcionais I ou II, ausência de síncope, teste de caminhada de mais de 400-500 metros, consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico) acima de 15 ml/min/kg, peptídeos



natriuréticos cerebrais (BNP/NT) ou pro-BNP normais ou quase normais, ausência de derrame pericárdico e excursão sistólica do plano anular da válvula tricúspide (TAPSE) acima de 2 cm ao ecocardiograma, cateterismo direito com pressão de átrio direito abaixo de 8 mmHg e índice cardíaco acima de 2,5 l/min/m²;

- estável, mas não satisfatório, caracterizado por condições que não se deterioraram, mas ainda não atingiram o estágio estável e satisfatório, requerendo, assim, a reavaliação periódica dos pacientes;
- instável e deteriorando, caracterizado por presença de insuficiência ventricular direita, progressão de sinais e sintomas, piora na classe funcional, teste de caminhada de menos de 300-400 metros, VO₂ pico abaixo de 12 ml/min/kg, aumento de peptídeo natriurético cerebral (BNP/NT) ou pró-BNP, presença de derrame pericárdico, TAPSE abaixo de 1,5 cm, cateterismo direito com pressão de átrio direito acima de 15 mmHg e índice cardíaco inferior a 2 l/min/m². Os critérios clínicos de alerta são progressão de edema (não relacionado a efeito colateral do tratamento), início ou aumento na frequência de angina e síncope.

Serão considerados critérios de falha terapêutica à sildenafil ou iloprost com indicação de terapia com antagonista do receptor da endotelina a persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A reavaliação clínica para eficácia e segurança deve ser realizada após 3 meses de terapia (71). Mesmos pacientes com HAPI que responderam positivamente ao teste de vasodilatação pulmonar podem não apresentar melhora com o tratamento com bloqueador do canal de cálcio. Não ocorrendo melhora na classe funcional, deve-se tentar a dose máxima tolerável do fármaco (ver Esquema de Administração). Se não forem atingidos os objetivos do tratamento (nível estável e satisfatório), deve ser indicado o uso de iloprost ou sildenafil.

Sildenafil ou iloprost

A reavaliação clínica deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento com sildenafil ou iloprost. Caso não tenha havido resposta terapêutica adequada, pode-se aumentar progressivamente a dose do fármaco, sempre com reavaliação trimestral a cada modificação com especialistas em serviço especializado ou em centro de referência. Na avaliação da resposta terapêutica, deverão ser levadas em consideração a melhora clínica, a da capacidade de exercício e a dos parâmetros ecocardiográficos/ hemodinâmicos, para se estabelecer o alcance do nível estável e satisfatório.

Ambrisentana ou bosentana

A reavaliação clínica deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento com ambrisentana ou bosentana. Na presença de resposta terapêutica adequada, o fármaco deverá ser mantido, com reavaliações periódicas com especialistas em serviço especializado ou em centro de referência. Na avaliação da resposta terapêutica, deverão ser levadas em consideração a melhora clínica, a da capacidade de exercício e a dos parâmetros ecocardiográficos/hemodinâmicos, 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 HAP são melhora da capacidade de exercício, da classe funcional e dos parâmetros hemodinâmicos (redução da pressão de artéria pulmonar, aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar).

8.9 COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS

Apesar da gravidade da doença e da possibilidade de atuar em vias terapêuticas distintas (prostaciclina, endotelina, óxido nítrico) incentivando a prescrição combinada de fármacos, atualmente a terapia combinada para tratamento da HAP encontra subsídio apenas em análises de subgrupos de estudos randomizados. Os estudos

desenhados especificamente para avaliar o benefício da terapia combinada falharam em demonstrar benefício inequívoco de seu uso (49-51). Foi divulgado um alerta sobre os resultados negativos do COMPASS-2, estudo que avaliou o uso de bosentana em pacientes com HAP previamente tratados com sildenafil. O desfecho primário, tempo até o primeiro evento de morbidade ou mortalidade, não foi atingido. Esse estudo não se destinou a avaliar a associação em pacientes não responsivos a sildenafil (72).

A avaliação da CONITEC foi contrária à utilização dos fármacos deste Protocolo em terapia combinada, por falta de estudos comprobatórios de eficácia e pelos riscos de eventos adversos potencialmente graves ainda não avaliados adequadamente. Tampouco existe evidência científica sólida acerca da suspensão de fármacos. O único estudo que avaliou a retirada de sildenafil em 9 pacientes (73), com vistas à utilização posterior de bosentana como parte de um ensaio clínico, demonstrou piora sintomática e de parâmetros de exercício. Nos pacientes com HAP do Grupo 1, a condição clínica foi estabilizada com o início do uso de bosentana. A bula da sildenafil também alerta quanto aos riscos de suspensão abrupta, sendo orientada uma redução gradual da dose até sua retirada.

Assim, com base na opinião de especialistas (ou seja, de baixo nível de evidência), recomenda-se que, nos 30%-40% dos casos que progridem na vigência do uso da sildenafil em dose máxima, não haja modificação na dose deste medicamento até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafil com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à redução gradual da dose de sildenafil até sua retirada completa.

9 MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com HAP devem ser submetidos à avaliação clínica periódica com equipe de serviço especializado ou de centro de referência (pneumologistas, cardiologistas e reumatologistas, em caso de HAP associada a doenças do tecido conjuntivo), para consideração dos sinais de insuficiência ventricular direita e síncope, da classe funcional, do teste de caminhada de 6 minutos e de ecocardiografia.

A primeira avaliação deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento, tendo em vista que a maioria dos estudos utilizou esse prazo para confirmar a resposta ao tratamento medicamentoso. Não se preconiza aumento da posologia dos fármacos antes desse período.

Para os pacientes que se mantêm em nível estável e satisfatório após início do tratamento, preconiza-se manter acompanhamento semestral ou anual em serviço especializado. Pacientes em nível estável, mas não satisfatório, devem manter acompanhamento trimestral em serviço especializado ou centro de referência para otimização terapêutica. Pacientes em nível instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar, independentemente do início do tratamento; devem ser reavaliados pelo menos trimestralmente em serviço especializado ou em centro de referência e mantidos sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar.

9.1 MONITORIZAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

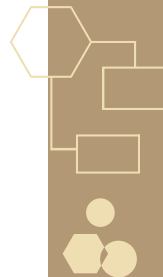
Bloqueadores dos canais de cálcio

As reações adversas mais comumente relatadas são edema, cefaleia, náusea, tontura, astenia, reações cutâneas, distúrbio gastrointestinal, bloqueio atrioventricular e bradicardia; as menos frequentes, *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 laboratorial. Deve ser realizado controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca.

Sildenafil

As reações adversas mais comumente relatadas são cefaleia, rubor, dispepsia, diarreia e dor



nos membros; as menos frequentes, insônia, distúrbios visuais, visão turva, tosse, epistaxe e congestão nasal.

Esse fármaco é bem tolerado e não obriga a monitorização laboratorial. Entretanto, deve ser realizado controle quanto a alterações retinianas e a sinais de neuropatia periférica.

Iloprosta

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

Esse fármaco é bem tolerado e não obriga a realização de acompanhamento laboratorial. Os sinais vitais devem ser monitorizados quando se inicia o tratamento. Em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg, a administração do fármaco, deve ser interrompida imediatamente se houver sinais de edema pulmonar.

Ambrisentana

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

Devido ao potencial de hepatotoxicidade do fármaco, é obrigatório o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros 12 meses. Após o primeiro ano, esse controle deve ser trimestral. Se as concentrações das aminotransferases estiverem 3 vezes acima do limite superior da faixa normal, a introdução da ambrisentana não é recomendada. Se os pacientes desenvolverem elevações clinicamente significativas das aminotransferases ou se essas elevações 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 4 primeiros meses e, após, a cada 3 meses.

Bosentana

As reações adversas mais comumente relatadas são alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido; as menos frequentes, anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal.

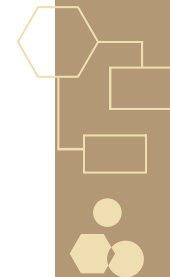
A metabolização pelas isoenzimas do citocromo P-450 faz com que a bosentana interfira na farmacodinâmica da varfarina, diminuindo a concentração de S-varfarina e R-varfarina. Recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o início do tratamento e o período de aumento da dose. Os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e implantados, também podem não ser seguros quando administrados concomitantemente com o fármaco. Dessa forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil adotem um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro. Devido ao potencial de hepatotoxicidade do fármaco, é obrigatório o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros 12 meses. Após o primeiro ano, esse controle deve ser trimestral.

Em razão das alterações persistentes ou progressivas das concentrações séricas das aminotransferases, pode-se inicialmente optar por redução da dose diária de bosentana. Caso não haja melhora das concentrações séricas e na presença de níveis 3 vezes acima do valor normal ou basal (em caso de níveis basais anormais), o uso de fármaco deve ser interrompido.

Preconiza-se, também, a realização de hemograma para avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os 4 primeiros meses e, após, a cada 3 meses.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso. Os medicamentos aqui preconizados encontram-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente. Doentes de HAP devem ser atendidos em serviço especializado com equipe multidisciplinar e multiprofissional ou centro de referência, para seu adequado diagnóstico, inclusão no Protocolo de tratamento e acompanhamento.



11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos preconizados 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, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, 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*. 2009;53(17):1573-619.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5s-12s.
3. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S1-2.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
5. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA, 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med*. 2005;7(3):169-74.
6. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*. 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*. 1995;152(1):93-7.
8. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1377-83.
9. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1088-93.
10. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):990-5.
11. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):108-13.
12. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000;118(4):1133-41.
13. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood*. 2003;101(4):1257-61.
14. Barbosa MM, Lamounier JA, Lambertucci J. [Cardiopulmonary involvement in schistosomiasis]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65(4):343-8.
15. Goncalves EC, Fonseca AP, Pittella JE. 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 Hyg*. 1995;98(5):289-95.
16. Guimaraes AC. [Present state of knowledge of cardiopulmonary involvement in schistosomiasis mansoni]. *Arq Bras Cardiol*. 1982;38(4):301-9.
17. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest*. 1995;108(4):1140-9.
18. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest*. 2006;130(6):1657-63.
19. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):886-95.
20. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23.
21. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gombert-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1103-10.



22. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest*. 2006;130(4):1198-202.
23. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104-9.
24. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63 Suppl 2:ii1-ii41.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780-8.
26. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
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*. 1998;31(7):1650-7.
28. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482-9.
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*. 1992;327(2):76-81.
30. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 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*. 2007;131(6):1917-28.
32. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, 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*. 2004;25(24):2243-78.
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*. 1995;75(3):55a-62a.
34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
35. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;133(1):183-9.
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*. 2003;55(1):55-9.
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*. 2006;151(4):851.e1-5.
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*. 2004;43(7):1149-53.
39. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
40. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Copd*. 2012;9(3):268-75.
41. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(12):1268-77.
42. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-36.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;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*. 2008;46(12):644-51.

46. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(49):1-320.
47. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9.
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, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):515-22.
50. 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;28(4):691-4.
51. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1257-63.
52. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. 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;117(23):3010-9.
53. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1971-81.
54. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):641-9.
55. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):227-37.
56. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;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;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 randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;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. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896-903.
60. 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;114(1):48-54.
61. Galie N, Rubin L, Hoeper 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;371(9630):2093-100.
62. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127-34.
63. Liu C, Cheng J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD004434.
64. 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;32(3):619-28.
65. 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.



66. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005;11(1):12-20.
67. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7.
68. 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*. 1997;112(3):714-21.
69. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787-92.
70. Hoeper MM. Goal-oriented therapy in pulmonary arterial hypertension. In: Humbert M, Joseph P, editors. *Pulmonary hypertension*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. p. 377-87.
71. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosif V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
72. Actelion. Actelion provides an update on the bosentan study - compass 2 2014 [29 August 2014]. Available from: <http://www1.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1769001>.
73. Keogh AM, Jabbour A, Hayward CS, Macdonald PS. Clinical deterioration after sildenafil cessation in patients with pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(5):1111-3.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
SILDENAFILA, ILOPROSTA, AMBRISENTANA, BOSENTANA

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

Os termos médicos foram explicados e todas as 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 os seguintes benefícios:

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

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

- **sildenafil**: inexistem estudos bem adequados para grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais na gravidez; seu uso está condicionado à orientação médica;
- **iloprost**: não se sabe ao certo os riscos do uso na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **ambrisentana ou bosentana**: não existem estudos bem adequados para grávidas; entretanto, estudos em animais demonstraram efeitos prejudiciais para reprodução (teratogenicidade, embriotoxicidade);
- **efeitos adversos mais comuns da sildenafil**: vermelhidão, dores de cabeça, dificuldade de digestão, diarreia e dor em braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;
- **efeitos adversos mais comuns da iloprost**: vasodilatação, dores de cabeça, tosse e insônia; eventos adversos sérios: dor no peito (uma taxa de menos de 3%), aumento dos batimentos cardíacos, falta de ar, inchaço em braços e pernas e problemas nos rins;
- **efeitos adversos mais comuns da ambrisentana**: 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), dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico;
- **efeitos adversos mais comuns da bosentana**: alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido; reações adversas menos frequentes: anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal; e
- riscos de eventos adversos potencialmente graves com o uso de combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar ainda não foram adequadamente avaliados.

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 a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não



Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

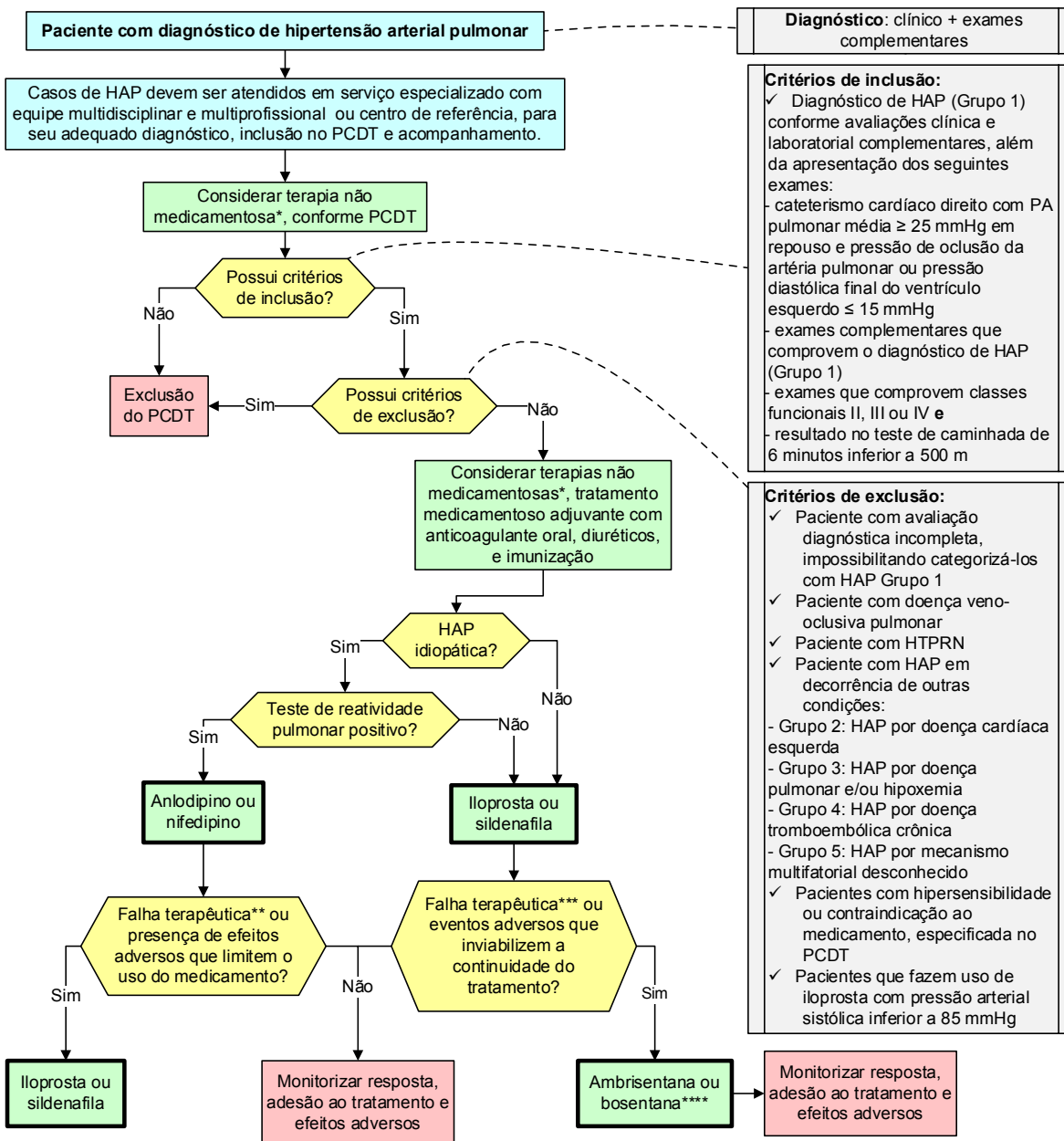
- () sildenafil
- () iloprost
- () ambrisentana
- () bosentana

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: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a 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.

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR



* Terapia não medicamentosa:

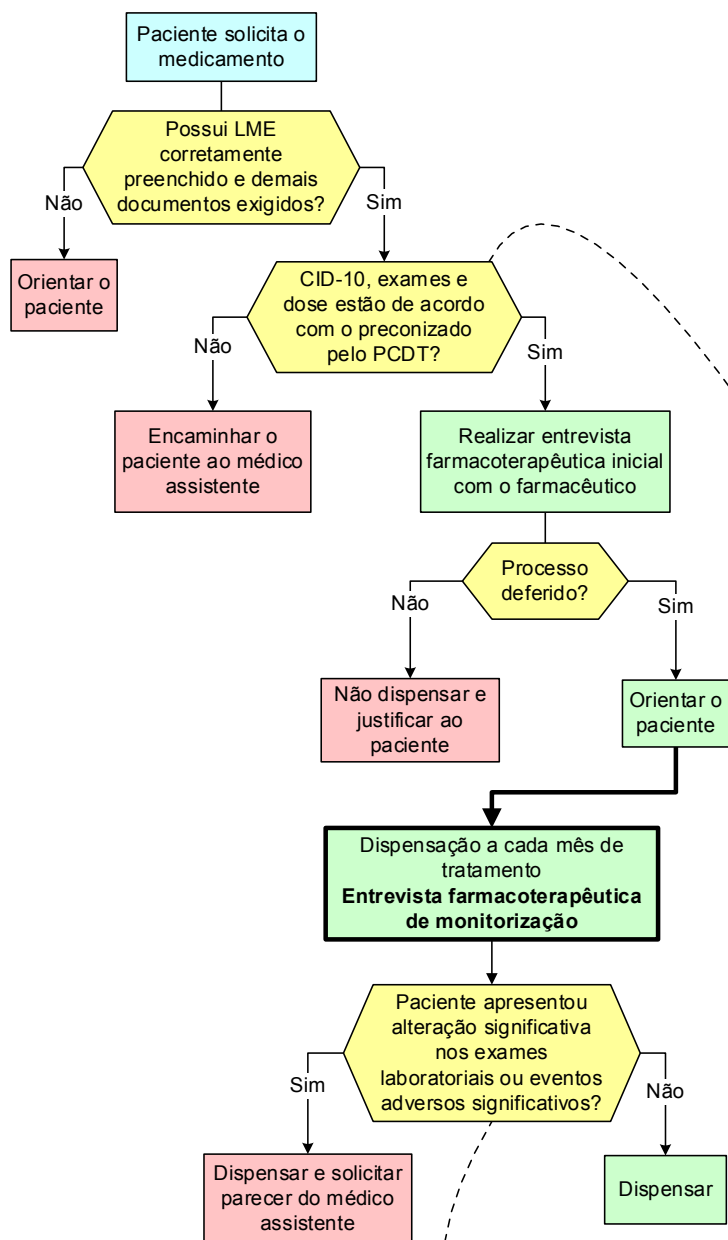
- ✓ restriçao de sódio na dieta (menos de 2,4 g/dia)
- ✓ utilizar um método anticoncepcional efetivo para mulheres em idade fértil
- ✓ recomenda-se a realizaçao de exercício físico supervisionada (em serviços de reabilitaçao pulmonar)
- ✓ oxigenioterapia em pacientes com HAP idiopática com hipoxemia em repouso ou durante exercício.

** Não obtençao de nível estável e satisfatório de HAP após 3 meses de terapia. Para os casos de não melhora na classe funcional deve-se tentar utilizar a dose máxima tolerável do fármaco.

*** Persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.

**** Para os casos de progressao com uso de sildenafilã em dose máxima terapêutica tolerada, não deve-se alterar a dose até que se alcance a estabilizaçao clínica com a introduçao de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafilã com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à reduçao gradual da dose de sildenafilã até sua retirada completa.

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AMBRISENTANA, BOSENTANA, ILOPROSTA E SILDENAFILA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR



CID-10: I27.0, I27.2 e I27.8

Exames:

- ✓ cateterismo cardíaco direito
- ✓ teste de caminhada de 6 minutos
- ✓ exames complementares (somente para portadores de HAP Grupo 1)

Para iloprost, também:

- ✓ B-HCG sérico para mulheres em idade fértil

Para ambrisentana e bosentana, também:

- ✓ B-HCG sérico para mulheres em idade fértil
- ✓ ALT e AST
- ✓ hemograma

Dose:

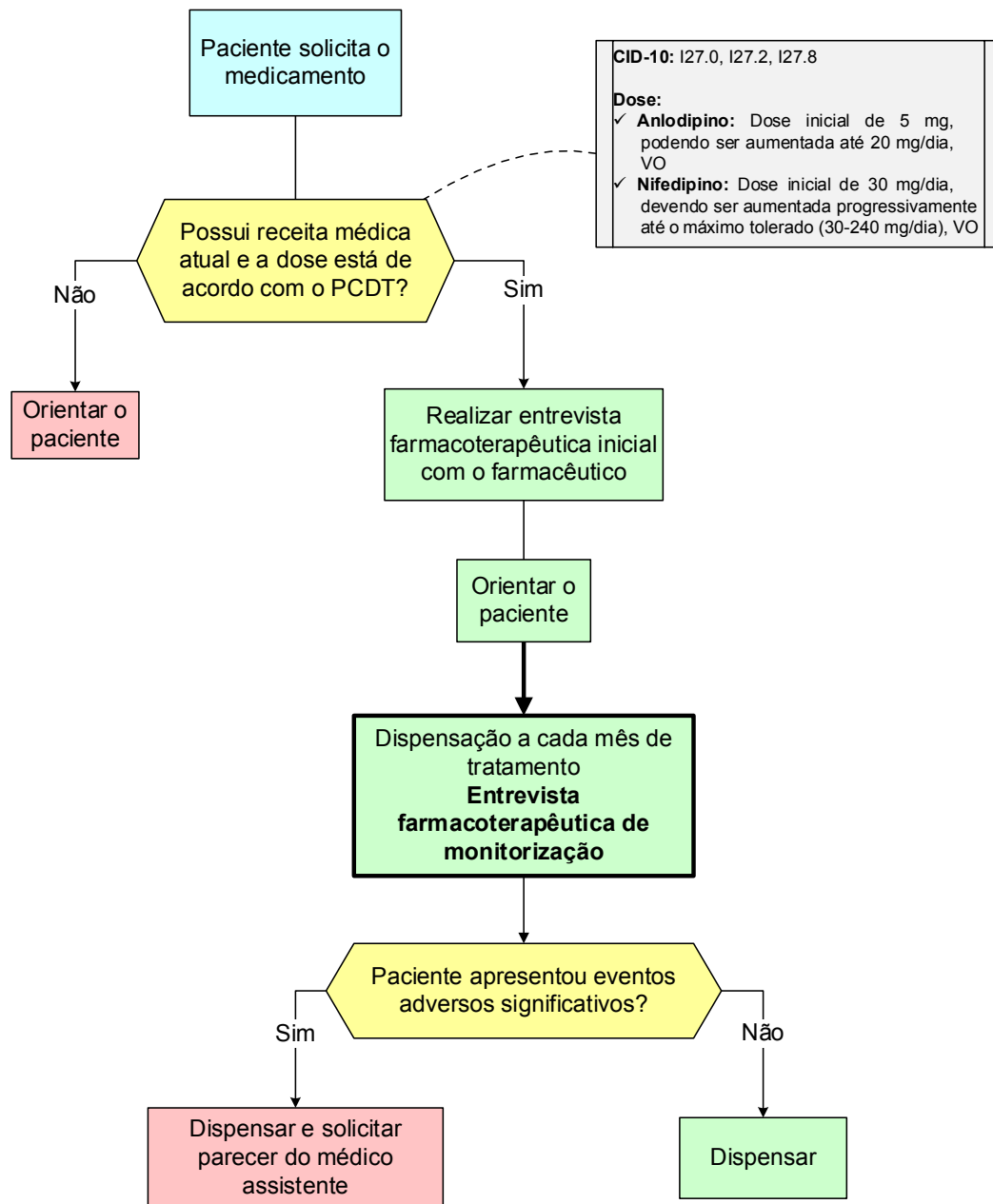
- ✓ **Sildenafil:** em adultos 20 - 80 mg, 3 vezes/dia, VO. Em crianças e adolescentes: 10 mg, 3 vezes/dia para os com menos de 20 kg; ou 20 mg, 3 vezes/dia, para os com mais de 20 kg, VO
- ✓ **Iloprost:** iniciar com 2,5 mcg, 6 - 9 vezes/dia, e aumentar caso necessário para 5 mcg até o máximo de 45 mcg/dia, via inalatória por nebulização. Em caso de disfunção hepática, inicialmente deve haver intervalos de pelo menos 3 horas (máximo 6 vezes/dia). Posteriormente, os intervalos poderão ser diminuídos
- ✓ **Ambrisentana:** iniciar com 5 mg/dia, podendo ser aumentada para 10 mg/dia, VO
- ✓ **Bosentana:** em adultos com peso superior a 40 kg, iniciar com 62,5 mg, 2 vezes/dia, por 4 semanas, e após, aumentar para 125 mg, 2 vezes/dia, VO. Para pacientes com 3-15 anos de idade ou maiores de 15 anos com peso inferior a 40kg:
 - Peso entre 10 e 20 kg: iniciar com 31,25 mg, 1 vez/dia, e após 31,25 mg, 2 vezes/dia, VO
 - Peso entre 21 e 40 kg: iniciar com 31,25 mg, 2 vezes/dia, e após 62,5 mg, 2 vezes/dia, VO
 - Peso acima de 40 kg: iniciar com 62,5 mg, 2 vezes/dia, e após 125 mg, 2 vezes/dia, VO

Exames necessários para monitorização:

Para ambrisentana e bosentana:

- ✓ ALT e AST. **Periodicidade:** mensal nos primeiros 12 meses, após trimestralmente
- ✓ hemograma. **Periodicidade:** mensal nos primeiros 4 meses, após trimestralmente

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ANLODIPINO E NIFEDIPINO HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Diagnóstico de HAPI ou HAP familiar?

☐ sim

☐ não → Especifique as enfermidades associadas: _____

2.2 Classificação Funcional da HAP:

☐ Classe I

☐ Classe II

☐ Classe III

☐ Classe IV

2.3 Realiza as medidas não medicamentosas indicadas no PCDT?

☐ não → Orientar dieta com restrição de sódio, realização de exercícios físicos supervisionados, oxigenioterapia (pacientes com HAP idiopática com hipoxemia em repouso ou durante exercício).

☐ sim → Quais? _____

2.4 Se mulher em idade fértil, utiliza algum método anticoncepcional?

☐ não → Orientar o uso.

☐ sim → Qual o método anticoncepcional utilizado? _____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ sim → Quais? _____

☐ não

2.6 Faz uso de outros medicamentos?

☐ não

☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____
- ☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

PARA AMBRISENTANA E BOSENTANA

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemograma							
ALT							
AST							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data realizada						
Hemograma						
ALT						
AST						

3.1 Para ambrisentana e bosentana: apresentou transaminases alteradas?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar

3.2 Para ambrisentana e bosentana: apresentou hemoglobina alterada?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

não → Dispensar

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?

não → Dispensar

sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.3.1

3.3.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?

não

sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

☐ SILDENAFILA ☐ ILOPROSTA ☐ BOSENTANA ☐ AMBRISENTANA

☐ ANLODIPINO ☐ NIFEDIDIPINO

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- A hipertensão arterial pulmonar (HAP) ocorre quando a pressão das artérias dos pulmões é alta, o que leva a uma dificuldade para realizar exercícios físicos e também a falhas do coração.
- Os principais sintomas são encurtamento gradual da respiração (que pode piorar com exercícios), dor ou desconforto no peito, cansaço, inchaço nas pernas, tosse persistente, palpitações, tom azulado da pele (principalmente nas mãos, pés e face), tontura, desmaios.

2 MEDICAMENTO

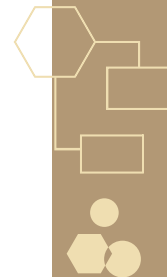
- Estes medicamentos não curam a doença, mas controlam os sintomas e a sua evolução.

3 GUARDA DOS MEDICAMENTOS

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação da temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Tome os comprimidos, cápsulas ou drágeas (sem mastigar ou abrir), com água, de preferência junto às refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Iloprosta solução para nebulização:**
 - Este medicamento deverá ser administrado por via inalatória, por nebulização.
 - Procure informações sobre todos os passos para a nebulização, observando as instruções que acompanham o nebulizador e também converse com o médico, farmacêutico ou profissional de enfermagem para esclarecer suas dúvidas.
 - Para cada nebulização coloque o conteúdo de uma ampola tem que ser transferido na totalidade para a câmara do nebulizador imediatamente antes da utilização. Após cada nebulização, qualquer solução que tenha ficado no nebulizador deve ser eliminada.
 - As instruções de higiene e limpeza dos nebulizadores fornecidas pelos fabricantes dos dispositivos devem ser cuidadosamente observadas.
 - Na hora da nebulização não misture a iloprosta com outros medicamentos.
 - Evite ingerir alimentos ou beber líquidos durante a nebulização.



5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, desmaios, pressão baixa, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- **Anlodipino e Nifedipino:** faça controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca periodicamente.
- **Sildenafil:** este medicamento podem causar problemas na visão. Faça acompanhamento com médico oftalmologista a cada ano.
- **Iloprost:** principalmente no início do tratamento deve-se tomar cuidado ao dirigir e utilizar máquinas, até terem sido determinados os efeitos que o medicamento sobre o seu organismo, pois pode levar a tonturas.
- **Bosentana:** os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e implantados, podem não prevenir a gestação quando administrados concomitantemente com este medicamento. Dessa forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil adotem um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



