



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 2171/2019

Vitória, 23 de dezembro de 2019

Processo nº [REDACTED] im-
petrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Iconha – MM. Juíza de Direito Dra. Daniela de Vasconcelos Agapito – sobre o medicamento: **Bosentana 62,5 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial a Requerente, encontra-se acometida pela Hipertensão Arterial Pulmonar CID 10 127.0. Por essa razão, diante o quadro clínico e pela intolerância a medicamento similar, fora receitado à mesma o medicamento Bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante quatro semanas, elevando-se, posteriormente, para 125 mg, duas vezes ao dia (dose de manutenção). Relata que o medicamento Bosentana 62,5 mg foi solicitado junto a Secretaria de Saúde do Estado-ES desde o dia 17/06/2019, porém, até o presente momento a requerente não obteve resposta do requerido.
2. Às fls. 21 à 42, constam resultados de exames com diversas informações, dentre elas: hipertensão arterial pulmonar idiopática moderada a grave PSAP 84mmHg (cor pulmonale crônico), classe funcional III e limitação moderada, sem resposta vasodilatadora ao NO.
3. De acordo com laudo médico mais atual juntado às fls. 16, emitido em 31/10/19, trata-se de paciente com 54 anos, portador de Hipertensão Arterial Pulmonar (CID10: 127.0), em acompanhamento ambulatorial com pneumologista no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). Realizado cateterismo cardíaco direito, evidenciando pressão da artéria pulmonar de 63 mmHg, sem resposta ao óxido nítrico,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

com RAP 6,52 Wood. Teste de Caminhada de 6 minutos com 380m e saturação de 94% (pré) e 90% (pós); apresentando angina e tonteira durante realização do exame. Sorologias virais e colagenose negativas, descartado TEP crônico pela Angiotomografia de Tórax. Atualmente queixa-se de dispneia, dor torácica, tonteira e tosse seca (mMRC 3-4) e intolerância medicamentosa com sildenafil 20mg/dia, queixando-se de náuseas, vômitos e cefaleia. Solicita oferta de bosentana 62,5 mg 2 vezes ao dia.

4. Consta Decisão Judicial concedendo a tutela antecipada para fornecimento do medicamento.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

- objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
 5. **Portaria Nº 35 do Ministério da Saúde, 16 de janeiro de 2014 – publicada no DOU de 17/01/2014 (nº 12, seção 1, pág. 91), que aprova o Protocolo Clínico Diretrizes terapêuticas da Hipertensão arterial Pulmonar.**
 6. **A Portaria Nº 399 de 22 de fevereiro de 2006** divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do referido pacto. Em seu Anexo II , item III – Pacto pela Gestão, item 2 – Regionalização, define que um dos Objetivos da Regionalização é garantir a integralidade na atenção à saúde, ampliando o conceito de cuidado à saúde no processo de reordenamento das ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação com garantia de acesso a todos os níveis de complexidade do sistema.
 7. **A Resolução nº 1451/95 do Conselho Federal de Medicina** define urgência e emergência:
 - Artigo 1º – Os estabelecimentos de Prontos Socorros Públicos e Privados deverão ser



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

estruturados para prestar atendimento a situações de urgência-emergência, devendo garantir todas as manobras de sustentação da vida e com condições de dar continuidade à assistência no local ou em outro nível de atendimento referenciado. Parágrafo Primeiro – Define-se por **URGÊNCIA** a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata. Parágrafo Segundo – Define-se por **EMERGÊNCIA** a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo portanto, tratamento médico imediato.

DA PATOLOGIA

1. A **hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou hipertensão pulmonar (HP)** compreende um conjunto de doenças que têm achados patológicos comuns, porém apresentam diferenças fisiopatológicas e prognósticas, sendo caracterizada por elevação persistente da resistência vascular pulmonar decorrente de três mecanismos básicos: vasoconstrição, remodelamento vascular e fenômenos trombóticos, que sem tratamento pode progredir para disfunção ventricular direita e óbito.
2. Esta doença é hemodinamicamente definida por meio da pressão média de artéria pulmonar >25 mmHg em repouso ou >30 mmHg durante exercício, com pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão de átrio esquerdo menor que 15mmHg, sendo essas pressões medidas por meio de cateterismo cardíaco direito. Uma pressão sistólica da artéria pulmonar superior a 35 mmHg é sugestiva de hipertensão pulmonar, quando definida por ecocardiografia. Muitos pacientes apresentam um longo intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de HP, o que retarda o seu tratamento e abrevia ainda mais o seu prognóstico, sendo a mortalidade associada à HP extremamente elevada. Entretanto, uma vez firmado o diagnóstico, a sobrevida média entre os adultos é de 2,8 anos e inferior a 1 ano entre as crianças.
3. Vários distúrbios patológicos podem causar hipertensão pulmonar, visto que provocam alterações da função circulatória pulmonar, aumentando a pressão



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

pulmonar. Certos eventos fisiológicos normais também podem elevar as pressões pulmonares, tais como, o aumento do débito cardíaco induzido pelo exercício físico que resulta em elevação moderada de pressão arterial pulmonar (PAP). A viscosidade sanguínea aumentada, secundária a aumento da massa de hemácias (policitemia vera), também pode causar hipertensão pulmonar. Ademais, a resistência aumentada em qualquer uma das várias zonas vasculares da circulação pulmonar pode acarretar em hipertensão pulmonar. A resistência arteriolar pulmonar aumentada em um paciente com cardiopatia congênita pode causar hipertensão pulmonar crônica grave. Finalmente, a pressão venosa pulmonar (PVP) elevada, em um quadro de insuficiência do ventrículo esquerdo ou estenose mitral, produz o aumento imediato da PAP, para manter o fluxo anterógrado através dos pulmões apesar da pressão venosa pulmonar aumentada.

4. Classificação da hipertensão pulmonar: Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- Idiopática(HAPI);
- Familiar (HAPF);
- Relacionada: a doenças do tecido conectivo (DIC); a cardiopatias congênitas (Ccg) a hipertensão portal; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); drogas/ toxinas; outras (hemoglobinopatias, telangectasia familiar hereditária);
- HAP com significativo envolvimento venoso e/ou capilar;
- Hipertensão Pulmonar persistente do recém-nascido;
- Hipertensão Pulmonar por doença do coração esquerdo;
- Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia;
- Hipertensão Pulmonar por doença trombótica e/ou embólica crônica;
- Miscelânea.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

DO TRATAMENTO

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

1.1 TERAPIA NÃO MEDICAMENTOSA

- A restrição de sódio na dieta (menos de 2,4g/dia) é aconselhada, em especial nos pacientes com disfunção ventricular direita.
- A gestação deve ser evitada em pacientes com HAP devido a elevada taxa de mortalidade materna, variável de 30% a 50% (27).
- A mortalidade está associada a variações hemodinâmicas decorrentes da gestação, trabalho de parto e período pós-parto. É importante discutir a utilização de um método anticoncepcional efetivo em mulheres de idade fértil, porém ainda não é claro qual o método ideal nesta população. Sabe-se que o Recomenda-se, assim, principalmente, o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos.
- O efeito do exercício físico foi avaliado em um estudo randomizado com 30 pacientes portadores de HAP, clinicamente estáveis, em tratamento regular, a maioria apresentando classe funcional III ou IV (80%) (28). Após três semanas de treinamento supervisionado hospitalar e mais 12 semanas de treinamento domiciliar, foi observada melhora no teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida, classe funcional e consumo de oxigênio. Idealmente, a realização de exercícios deve ser supervisionada (serviços de reabilitação pulmonar), sendo evitadas, por risco de síncope, atividades físicas vigorosas e exercícios isométricos.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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

1.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

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

Estudos não controlados demonstraram que em torno de 10% dos pacientes com HAP apresentam aumento da sobrevida com o uso prolongado de **bloqueadores de canais de cálcio**. A identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico destes medicamentos é feita pelo teste pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório). São candidatas ao uso de bloqueadores de canais de cálcio aqueles pacientes com HAP, idiopática ou não, que apresentem teste de reatividade vascular positivo. A resposta positiva ao teste de vasodilatação é caracterizada por uma redução na pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 10mmHg, atingindo-se um valor absoluto inferior a 40mmHg. O débito cardíaco deve permanecer inalterado ou aumentar. Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10% a 15%, possuem maior probabilidade de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores de canais de cálcio em altas doses. Estes pacientes são os únicos que devem ser tratados seguramente desta forma. No tratamento da HAP, **indica-se o nifedipino ou anlodipino**. O verapamil deve ser evitado devido ao seu efeito inotrópico negativo. O nifedipino é contraindicado em caso de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós infarto, hipersensibilidade ao medicamento, gravidez, lactação e hipotensão. O anlodipino é contraindicado em caso de insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, estenose aórtica grave, gravidez.

Outras opções de tratamento disponíveis são: sildenafil, Iloprosta, bosentana e a ambrisentana.

Ordem de escolha do tratamento da HAP (grupo 1):

- Teste de reatividade pulmonar positivo:
 - 1ª linha: bloqueador de canal de cálcio
 - 2ª linha: sildenafil ou iloprosta
 - 3ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica ao fármaco de 2ª linha)
- Teste de reatividade pulmonar negativo ou cardiopatia congênita:
 - 1ª linha: sildenafil ou iloprosta
 - 2ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica a fármacos de 1ª linha).

DO PLEITO

1. **Bosentana:** A bosentana é um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina (ET-1), que causa o estreitamento dos vasos sanguíneos. Consequentemente, a bosentana provoca a dilatação dos vasos sanguíneos, que ao dilatar, reduzem a pressão sanguínea e os sintomas melhoram. Sua forma de apresentação é em comprimidos de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

62,5 e 125 mg. Possui registro na ANVISA para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (OMS - grupo I), em pacientes com classe funcional II, III e IV de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) para melhorar a capacidade física e diminuir a taxa de agravamento clínico. Bosentana também é indicada para a redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente, devemos esclarecer que para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, patologia que acomete a requerente, a rede pública de Saúde conta com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, construído baseado nas melhores evidências científicas disponíveis dispondo de **vasto arsenal terapêutico para o tratamento desta patologia**. Desta forma, estão padronizados no Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF, de responsabilidade Municipal, os medicamentos: **Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg e Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg**. Já no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de responsabilidade da rede Estadual de saúde por meio das Farmácias Cidadãs Estaduais, os medicamentos: **Sildenafil: comprimidos de 20 mg, Iloprosta: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização, Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg e Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg**.
2. Portanto, o medicamento pleiteado **Bosentana** encontra-se **padronizado** no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da Hipertensão pulmonar, nas apresentações comprimido revestido 62,5 mg e 125 mg, para atendimento aos pacientes em tratamento da referida doença e que se enquadrem nos critérios de inclusão que descrevemos a seguir.
3. A Portaria Nº 35 do Ministério da Saúde, 16 de janeiro de 2014 – publicada em



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

- 17/01/2014 aprova o **Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar e prevê como critérios de inclusão:** 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.
4. O tratamento com sildenafil 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 sildenafil ou iloprostá, ou de eventos adversos que inviabilizem a continuidade do uso de sildenafil ou iloprostá.**
 5. **Portanto, resumidamente, de acordo com o referido Protocolo, o tratamento com bosentana requer, adicionalmente aos demais critérios de inclusão, critérios objetivos de falha terapêutica ou de eventos adversos ao uso de sildenafil ou iloprostá.**
 6. Inexistem estudos de comparação direta entre os fármacos incluídos no Protocolo, portanto, as linhas de tratamento propostas foram baseadas em fatores como conhecimento sobre o fármaco, perfil de eventos adversos e custo.
 7. **O tratamento inicial com bloqueador do canal de cálcio será pré-requisito**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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 iloprosta 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: iloprosta ou sildenafil;**
- **3a opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprosta).**

8. Os estudos que analisaram a eficácia da bosentana em relação a placebo ou sildenafil em hipertensão pulmonar chegaram à conclusão que houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada em 6 minutos), com uma diferença média de +76m a favor do grupo da bosentana. A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana na variação da resistência vascular pulmonar, na pressão arterial pulmonar e no índice cardíaco. Outros desfechos secundários foram: mudança de categoria funcional da OMS e tempo até a piora clínica. Outros estudos que se seguiram, avaliando pacientes com hipertensão arterial pulmonar grupo 1 (primária, associada a colagenose, cardiopatia congênita, HIV, drogas e doença autoimune), encontraram um perfil de reposta muito semelhante. Foram encontradas diferenças médias de distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, da pressão de artéria pulmonar e de resistência vascular pulmonar. Outro desfecho favorável a bosentana foi o tempo até a piora clínica durante o estudo.
9. Em resumo, a iloprosta, sildenafil, ambrisentana e bosentana, até o presente momento, não demonstraram alterar a sobrevida na HAP. A evidência aponta para



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

- benefícios em desfechos intermediários, sendo a melhora clínica e funcional a justificativa para o seu uso.
10. A dose inicial recomendada da sildenafil é de 60 mg/dia (em três administrações de 20 mg) e após início do tratamento, deve-se proceder à reavaliação clínica após três meses. 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.
 11. De acordo com laudo médico mais atual juntado aos autos, emitido em 31/10/19 por pneumologista do HUCAM, a requerente queixa-se de dispneia, dor torácica, tonteira e tosse seca (mMRC 3-4) e intolerância medicamentosa com sildenafil 20mg/dia, queixando-se de náuseas, vômitos e cefaléia. Solicita oferta de bosentana 62,5 mg 2 vezes ao dia. **Entretanto, devemos ressaltar que não consta relato pormenorizado do tempo de uso com o medicamento sildenafil e os resultados obtidos.**
 12. **Ademais, apesar de constar relato na inicial de que o medicamento foi solicitado pela via administrativa junto à Secretaria Estadual de Saúde, não consta nos autos documento comprobatório da solicitação administrativa prévia ou a negativa de fornecimento do mesmo.**
 13. Frente as fatos acima expostos, considerando que o medicamento bosentana encontra-se **padronizado** na rede pública estadual; considerando que o mesmo é fornecido mediante critérios de inclusão definidos de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da Hipertensão arterial pulmonar; considerando que de acordo com o referido protocolo, além de se enquadrar nos critérios de inclusão, para o uso de bosentana, deve ficar caracterizada a falha terapêutica ou a presença de efeitos adversos a sildenafil ou iloprostá;



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

considerando que não consta documento comprobatório da solicitação administrativa prévia ou a negativa de fornecimento juntada aos autos, **conclui-se que não foram contemplados os quesitos técnicos como justificativa para sua disponibilização por esfera diferente da administrativa, neste momento.**

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Novembro de 2013. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/AmbrisentanaBosentana-HAP-final.pdf>>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 35, de 16 de janeiro de 2014.** Aprova o Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Disponível em <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hipertensao-arterial-pulmonar-2014.pdf>>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.

CONITEC. Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014. Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.

MICAELA CARVALHO CRUZ, SAMYRA SARAH SOUZA MARQUES, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA. **Tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar: associação de sildenafil e bosentana ou monodroga.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Vol.19,n.1,pp.112-114 (Jun – Ago 2017). Disponível em <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170605_151712.pdf>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.

LOPES, A.A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Setembro / 2005. Disponível em <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.

BOSENTANA. **Bula do medicamento registrada na Anvisa.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=793302015&pIdAnexo=2425380>. Acesso em: 23 de dezembro 2019.