



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1329/2019

Vitória, 22 de agosto de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 3º Juizado Especial Cível Justiça Volante Vila Velha – MM. Juiz de Direito Dr. Helimar Pinto – sobre os medicamentos: **Sildenafil 25 mg e Bosentana 125 mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico às fls. 16 não proveniente do SUS, emitido em 13 de agosto de 2019, trata-se de paciente com hipertensão arterial pulmonar grave (CID I 27.2) devido à cardiopatia congênita grave – defeito de septo interatrial com drenagem anômala de veias pulmonares (CID Q 21.1). Segundo profissional emissor do laudo a grave patologia foi comprovada pelos estudos: ecocardiograma, cateterismo cardíaco, ressonância magnética nuclear e tomografia computadorizada. Paciente submetida à cirurgia cardíaca em 22/07/19 para correção da cardiopatia congênita. Faz uso do medicamento sildenafil associado ao Bosentana para tratamento químico da hipertensão pulmonar grave. Necessita urgentemente do uso do medicamento Bosentana 125 mg (2 tomadas ao dia) para diminuição da hipertensão arterial pulmonar.
2. Às fls. 17 consta receituário médico, não proveniente do SUS, emitido em 13 de agosto de 2019, com prescrição de Sildenafil 25 mg e Bosentana 125 mg, Somalgin cardio 100 mg e Dipirona 500mg.



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

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 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



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

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 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 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)**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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 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.



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

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.

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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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.
- 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.



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

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 candidatos ao uso de bloqueadores de canais de cálcio aqueles pacientes com HAP, idiopática ou não, que apresentem teste de reatividade vascular positivo. A resposta positiva ao teste de vasodilatação é caracterizada por uma redução na pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 10mmHg, atingindo-se um valor absoluto inferior a 40mmHg. O débito cardíaco deve permanecer inalterado ou aumentar. Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10% a 15%, possuem maior probabilidade de apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores de canais de cálcio em altas doses. Estes pacientes são os únicos que devem ser tratados seguramente desta forma. No tratamento da HAP, **indica-se o nifedipino ou anlodipino**. O verapamil deve ser evitado devido ao seu efeito inotrópico negativo. O nifedipino é 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, Iloprost, bosentana e a ambrisentana.

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



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

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

DO PLEITO

1. **Sildenafil 25 mg:** é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5, atua como vasodilatador, sendo responsável pela degradação do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), promovendo, assim, o aumento da concentração do GMPc, relaxando as células musculares lisas, com consequente vasodilatação pulmonar. Essa atuação provoca melhora sintomática da capacidade hemodinâmica e de exercícios, em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, sendo possivelmente efetivo também quando empregado com óxido nítrico para reduzir a pressão arterial e aumentar a tensão de oxigênio em mulheres com hipertensão pulmonar.

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



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

efeito mitógeno e fibrogênico. A bosentana atua como vasodilatador e também pode inibir a ativação e proliferação de células musculares lisas, reduzindo o remodelamento vascular.

- Segundo a bula registrada na Anvisa é indicado para Hipertensão Arterial Pulmonar que é o aumento da pressão sanguínea nos vasos sanguíneos arteriais dos pulmões (OMS – grupo I) em pacientes com a 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 uma vez que reduz a pressão arterial, dilatando os vasos sanguíneos arteriais. Bosentana também atua reduzindo o aparecimento de novas úlceras nos dedos (úlceras digitais), que muitas vezes surgem em pessoas com uma doença chamada esclerodermia.

III – DISCUSSÃO

1. Os medicamentos **Sildenafil 25 mg e Bosentana 125 mg** encontram-se padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2018) – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – assim como no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da Hipertensão pulmonar, devendo estar disponíveis na rede estadual de saúde para atendimento a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem.
2. **Todavia, não foi remetido a este Núcleo documento comprobatório da solicitação administrativa prévia, tampouco há documento comprobatório da negativa de fornecimento.**
3. Além do **Sildenafil 25 mg e Bosentana 125 mg**, ainda estão padronizados para tratamento da HAP, os medicamentos **nifedipino 10 mg e anlodipino 5 e 10 mg**, sob responsabilidade de fornecimento **municipal**, e os medicamentos **iloprost 10mcg/ml, ambrisentana 5 e 10 mg e a própria bosentana na dose de 62,5 mg**, sob competência de fornecimento **estadual**.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

4. Serão **incluídos** no Protocolo supracitado 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;
 - resultado no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500 m.
 - 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. Mediante os documentos remetidos a esse Núcleo se trata de paciente com diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar secundária a Cardiopatia congênita grave – defeito de septo interatrial com drenagem anômala de veias pulmonares (CID Q 21.1). Segundo profissional emissor do laudo a grave patologia foi comprovada pelos estudos: ecocardiograma, cateterismo cardíaco, ressonância magnética nuclear e tomografia computadorizada, vem fazendo uso do medicamento sildenafil associado ao Bosentana para tratamento químico da hipertensão pulmonar grave. **Entretanto,**



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

tais exames comprobatórios não foram juntados aos autos encaminhados a este Núcleo.

6. Conforme explicitado nos critérios de inclusão citados acima, o início do tratamento com bosentana requer, adicionalmente ao demais critérios de inclusão, **critérios objetivos de falha terapêutica ao uso de sildenafila ou iloprosta. O que não é possível afirmar que tenha ocorrido no caso em tela.**
7. Quanto ao uso combinado de bosentana e sildenafila para o tratamento da hipertensão pulmonar, é possível observar que a literatura disponível é muito escassa, sendo necessário um número maior de estudos para definir se de fato a associação dessas drogas é benéfica. **Assim, em virtude da falta de estudos comprobatórios de eficácia e pelos riscos de eventos adversos potencialmente graves ainda não avaliados adequadamente, o Protocolo do Ministério da Saúde para o tratamento da Hipertensão arterial pulmonar não indica a associação entre sildenafila e bosentana.**
8. 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 sildenafila em 9 pacientes, 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 sildenafila também alerta quanto aos riscos de suspensão abrupta, sendo orientada uma redução gradual da dose até sua retirada.
9. 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 sildenafila **em dose máxima**, não haja modificação na dose deste medicamento até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de



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

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.

10. Quanto ao tempo de tratamento e critérios de resposta terapêutica o Protocolo afirma que, sendo uma doença crônica, a HAP exige tratamento contínuo e o paciente deverá ser avaliado quanto a resposta terapêutica em revisões periódicas com especialista, no serviço especializado, a cada 3 meses e não há tempo máximo de uso dos medicamentos. **Os critérios considerados para interrupção de sildenafil ou de iloprostá e indicação de inibidor da endotelina são a persistência de nível instável e deteriorando, apesar das doses máximas daqueles medicamentos por, pelo menos, três meses.**
11. O mesmo Protocolo frisa que, após início do tratamento com sildenafil, 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.
12. **Assim devem ser consideradas as evidências atualmente disponíveis na literatura científica acerca da associação entre sildenafil e bosentana.**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando o preconizado no Protocolo do Ministério da Saúde para o tratamento da Hipertensão arterial pulmonar (que é construído com base nas melhores evidências científicas disponíveis), considerando que apesar de os medicamentos pleiteados estarem padronizados na rede pública de saúde não foi



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

remetido a este Núcleo documento comprobatório da solicitação administrativa prévia, tampouco há documento comprobatório da negativa de fornecimento e por fim considerando as evidências científicas acerca da associação de sildenafil com bosentana, entende-se que a tomada de decisão clínica da utilização do esquema farmacoterapêutico sildenafil + bosentana é de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.

2. Por fim considerando que os medicamentos pleiteados são padronizados sugere-se que seja realizada a abertura de processo administrativo junto à Farmácia Cidadã Estadual para solicitação.

[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: 22 de ago. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 35, de 16 de**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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: 22 de ago. 2019.

CONITEC. Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. 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: 22 de ago. 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: 22 de ago. 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: 22 de ago. 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: 22 de ago. 2019.