

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO CEARÁ

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Nota Técnica 007/2017

Título: Bosentana para tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar

SOLICITANTE	Joriza Magalhães Pinheiro JUÍZA DE DIREITO
NO DO PROCESSO	0081178-48.2008.8.06.0001
VARA DE ORIGEM	9ª Vara da Fazenda Pública, Comarca de Fortaleza
DATA DA SOLICITAÇÃO	23/03/2017
SOLICITAÇÃO	<p><i>"Tratam os presentes autos ... de Ação proposta por [REDACTED] [REDACTED] visando obter a condenação do Estado do Ceará na obrigação de fornecer-lhe o medicamento BOSENTAN, na dose de 62,5 mg de 12/12hs por 04 semanas e depois na dose de 125 mg de 12/12hs, enquanto perdurar a enfermidade. Sustenta a parte autora que é portadora de hipertensão pulmonar. Por fim, noticia que não possui condições financeiras para arcar com o valor da medicação em destaque.</i></p> <p><i>Assim, solicito esclarecimentos sobre o medicamento prescrito, benefícios e indicação para a doença que acomete a parte autora, evidência científica de sua eficácia, possibilidade de sua substituição por outro de mesmo efeito e outras informações que entender relevantes para o presente caso."</i></p>
CONSIDERAÇÕES GERAIS	<p>SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</p> <p>Descrição da doença</p> <p>Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos na circulação pulmonar em decorrência de aumento da resistência vascular nesta rede circulatória também chamada pequena circulação. Pode ocorrer tanto associada a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença primária que afeta exclusivamente a circulação pulmonar.</p> <p>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.</p> <p>Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (OMS, 2013):</p> <p>Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1 Idiopática (HAPI)1.2 Hereditária<ul style="list-style-type: none">1.2.1 BMPR21.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK31.2.3 Desconhecida1.3 Induzida por drogas e toxinas1.4 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

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 por 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.

Classificação pelo 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)

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico da HAP.

Classificação Funcional da HAP (Classificação NYHA/OMS):

CLASSE I - Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II - Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. 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.

A maioria dos pacientes diagnostica sua doença tardiamente (Classe Funcional III ou IV). A história natural da HAP idiopática não tratada está bem caracterizada. O tempo médio de sobrevida destes pacientes sem tratamento adequado é de 2,8 anos a partir do diagnóstico.

Prevalência/incidência

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimaram a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15-26 casos por milhão de habitantes.

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 medicamentoso específico.

Tratamento medicamentoso específico

A partir da década de 1990, novos fármacos passaram a ser desenvolvidos, aumentando o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAP. As seguintes drogas compõem este arsenal terapêutico: bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina ou anlodipina); inibidores seletivos da enzima fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila); análogo sintético das prostaglandinas (iloprostá); antagonista do receptor de endotelina seletivo (ambrisentana); antagonista duplo dos receptores A e B da endotelina (bosentana).

Apresentação dos fármacos disponíveis para tratamento de HAP:

Nifedipina: cápsula ou comprimidos de 10 mg.

Anlodipina: 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.

ESCLARECIMENTOS
SOBRE A TECNOLOGIA

SOBRE O BOSENTANA

Tipo de tecnologia: medicamento

Nome da tecnologia: Bosentana

Princípio ativo: Bosentana (antagonista duplo dos receptores A e B da endotelina).

Mecanismo de ação: Bosentana reduz a resistência vascular pulmonar e sistêmica, resultando em aumento do rendimento cardíaco sem aumentar o ritmo cardíaco.

Registro na ANVISA: Sim

Registro para qual indicação?

Bosentana é indicado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (WHO - Grupo I) em pacientes de classe funcional II, III e IV, segundo classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) para melhorar a habilidade ao exercício e reduzir a taxa de piora clínica.

Marcas disponíveis no Brasil e respectivas validades dos Registros

Nome comercial	Registro	Validade do Registro
BOSENTANA	122140086	Out/2017
HAGIVAN	104920237	Out/2021
TRACLEER	155380001	Nov/2018
USENTA	122140087	Out/2017
bosentana	104920231	Jun/2021

Existência de genérico ou similar: Sim

Preço do medicamento (Fonte: SIGTAP – DATASUS)

Bosentana 62,5mg: R\$ 8,83 por comprimido revestido

Bosentana 125mg: R\$ 8,83 por comprimido revestido

Evidência de eficácia e segurança

Foram localizados 6 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e controlados por placebo que analisaram a eficácia de bosentana em relação do placebo ou sildenafil em HAP, e 1 metanálise da Cochrane. Bosentana mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial pulmonar em pacientes com HAP.

A comparação entre sildenafil e bosentana foi avaliada em 1 único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 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

	<p>estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos de eficácia entre os fármacos. Isoladamente ambas melhoraram a capacidade de exercício.</p> <p>As reações adversas mais comumente relatadas com o uso de bosentana foram: alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido. As menos frequentes foram: anemia, refluxo gastroesofágico e hemorragia retal. A bosentana é contraindicada na gravidez. Os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e implantados, também podem não ser seguros quando administrados concomitantemente com o bosentana. Dessa forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil adotem um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro.</p> <p>Recomendações da CONITEC Em setembro de 2013, a CONITEC emitiu recomendação de incorporação da bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar como segunda linha de tratamento (falha ou contraindicação da sildenafil). Em novembro de 2013, o MS emitiu Portaria acatando recomendação da CONITEC e decidindo pela incorporação da bosentana no SUS.</p> <p>Indicação de uso na bula: indicado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (WHO - Grupo I) em pacientes de classe funcional II, III e IV, segundo classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) para melhorar a habilidade ao exercício e reduzir a taxa de piora clínica.</p> <p>Disponível no SUS para tratamento de HAP? Sim</p>
<p>CONCLUSÃO</p>	<p>À luz do conhecimento científico atual, considerando os estudos científicos disponíveis até o momento, bosentana é droga eficaz para tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, todavia deve ser empregada em pacientes que tiveram falha ou contraindicação para o uso de sildenafil.</p> <p>Sildenafil é a droga recomendada para terapia inicial de HAP.</p> <p>Ambas drogas, sildenafil e bosentana estão disponíveis no SUS.</p> <p>Na falha de sildenafil, ou diante de efeitos adversos significativos, bosentana pode ser utilizada.</p> <p>A seguir, apresenta-se a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo); • 2a opção: sildenafil; • 3a opção: bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil).

	<p>Os pacientes deverão ser avaliados quanto à resposta terapêutica em revisões periódicas em serviço especializado ou em centro de referência a cada 3 meses.</p> <p>Pelo exposto, sugiro considerar a ação judicial improcedente.</p>
REFERÊNCIAS	<p>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 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.</p> <p>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. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2005;171(11):1292-7.</p> <p>Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. <i>Lancet.</i> 2001;358(9288):1119-23.</p> <p>Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2002;346(12):896-903.</p> <p>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. <i>Circulation.</i> 2006;114(1):48-54.</p> <p>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. <i>Lancet.</i> 2008;371(9630):2093-100.</p> <p>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. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2008;52(25):2127-34.</p> <p>Liu C, Cheng J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;7:CD004434.</p>