

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 1ª Unidade Jurisdicional - 1º JD

COMARCA: MontesClaros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003974

IDADE: 62 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: I 73.0 e M 34.9

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento BOSENTANA NA DOSE DE 125 mg , na quantidade para uso de 12/12 horas, de forma contínua.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Esclerose sistêmica

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 45.753

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre os medicamentos pretendidos, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento. Tendo em vista o tema 793 do STF, ressalte-se aos núcleos de atendimento a necessidade de indicar a quem pertence a competência para fornecimento do fármaco ou tratamento pretendido

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a **documentação médica reumatológica**, datada de 13/02/2023, trata-se de paciente AWMS, **62 anos e diagnóstico de esclerose sistêmica com fenótipo muito grave**. Apresenta **comprometimento pulmonar e fenômeno de Raynaud importante favorecendo a úlceras necroses digitais e em membros**. **Cursou com perda dos segundos e terceiros pododáctilos**. **Fez uso de AAS, estatina, bloqueador do canal de Cácio, vasodilatador sem resposta**. **Segue em uso de AAS 100mg, anlodipina 50mg de 8/8h, rosuvastatina 20mg, sildenafil 50mg**. **Necessita do uso de Bosentana, 125mg, 1 comp, de 12/12 horas, de forma contínua, por refrariedade da doença, de modo a não correr risco de novas**

amputações.

A esclerose sistêmica (**ES**), também chamada de esclerose múltipla ou esclerodermia **é uma doença rara, sistêmica, imunomediada e crônica.** Assim, caracteriza-se por **um processo autoimune crônico difusa do tecido conjuntivo, destacando a presença de auto anticorpos que incorre com autoimunidade acometendo a pele e órgãos internos, graus variáveis de fibrose e vasculopatia generalizada de pequenos vasos.** Compromete principalmente **além da pele, os vasos sanguíneos, o trato gastrointestinal, o sistema musculoesquelético, os pulmões, os rins e o coração.** É **3:1 a 8:1 mais comum nas mulheres** que nos homens e o **diagnóstico ocorre geralmente entre 30 e 50 anos.** Sua **etiologia é desconhecida e a patogênese complexa, desafiadora e envolve a tríade: disfunção imune, vasculopatia e fibrose.** A ativação imunológica, o dano vascular e a síntese excessiva de matriz extracelular com deposição de quantidades aumentadas de colágeno são variáveis importantes no desenvolvimento e evolução desta doença. Assim, **a expressão fenotípica é heterogênea e deriva, principalmente do acometimento de vários órgãos, com destaque para pele, pulmão, coração, rins e trato gastrointestinal e a heterogeneidade nas características clínicas é provavelmente um reflexo das variáveis contribuições que resultam de interações célula-célula, célula-citocina e célula-matriz.** Pelo acometimento cutâneo e de órgãos internos, pacientes com ES apresentam importante redução da qualidade de vida e na expectativa média de vida. **A sobrevida cumulativa desde o diagnóstico da ES é de 74,9% em 5 anos e 62,5% em 10 anos,** sendo que o acometimento pulmonar representa a principal causa de mortalidade. Está associada à utilização substancial de serviços de saúde e a um importante impacto econômico. O prognóstico é determinado pelo acometimento visceral predominante, com morbi-mortalidade elevada e risco de óbito **3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral.**

Tem como **manifestações clínicas:**

- **Cutâneas:** caracterizada por **três fases: edematosa** (puffy fingers), a fase **indurativa** e a **atrófica**, de **pele seca, descamativa e aderida a planos profundos**; leucomelanoderma e calcinoses também são frequentes;
- **Vasculares:** o **fenômeno de Raynaud** é a **primeira manifestação** **úlceras isquêmicas digitais**; **telangiectasias**;
- **Musculoesqueléticas:** **artrite, tendinite, atrito de tendão e contraturas articulares**;
- **Gastrointestinais:** **refluxo gastroesofágico, dismotilidade esofágica e intestinal, síndrome disabsortiva, supercrescimento bacteriano**;
- **Pulmonares:** **pneumopatia intersticial, fibrose e hipertensão pulmonar**;
- **Cardíaco:** **todo o coração** pode ser afetado, incluindo o **miocárdio, pericárdio e sistema de condução**;
- **Renais:** **crise renal esclerodérmica**;
- **Neuromuscular:** **fraqueza e atrofia muscular (sarcopenia)**, e **miopatia**, principais contribuintes para a morbidade da ES;
- **Geniturinários:** associada à **disfunção erétil em homens**, que pode ser uma manifestação precoce e até inicial da doença.

Vale destacar que, **classicamente sua primeira manifestação clínica é o chamado fenômeno de Raynaud, que ocorre em cerca de 95% dos pacientes.** Esse fenômeno constitui-se em alterações da coloração dos dedos quando expostos ao frio ou ao stress, tornando-se pálidos ou azulados quando exposto a baixas temperaturas, ou avermelhados se aquecidos. Acomete **preferencialmente as mãos e os pés**, mas pode também **afetar as orelhas, língua e nariz.** **Associadas as alterações cutâneas, observa-se o acometimento pulmonar com fibrose ou hipertensão pulmonar; as alterações gastrointestinalis** com doença do refluxo gastroesofágico, dismotilidade, síndrome de má absorção; assim como **alterações renais e cardíacas.**

Com base no **extensão do acometimento cutâneo a ES é classificada em 3 subtipos** associados a manifestações clínicas e laboratoriais e a histórias

naturais distintas:

- **Esclerose sistêmica cutânea limitada:** ocorre em 80% dos casos. Caracterizada por espessamento cutâneo distal aos cotovelos e joelhos, principalmente de face e mãos. É associada a uma evolução mais lenta e melhor prognóstico. Clinicamente determina hipertensão arterial pulmonar tardia e as manifestações anteriormente denominadas CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Raynaud FRy, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias). Os dedos edemaciados distais às articulações metacarpofalângicas, e tipicamente associado à presença de anticorpos anticentrômero.
- **Esclerose sistêmica cutânea difusa:** presente em 20% dos casos. Caracterizada por espessamento cutâneo proximal aos cotovelos e joelhos, principalmente do tronco e extremidades proximais. Esta associada a presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70). Tem evolução mais agressiva, secundária ao acometimento precoce de órgãos internos com destaque do pulmão, com doença pulmonar intersticial fibrosante, principal causa de mortalidade da ES.
- **cutânea difusa:** mãos edemaciadas e espessamento da pele que se estende proximalmente à parte superior do braço, coxas ou tronco, geralmente com evolução progressiva e rápida, associada à presença de acometimento pulmonar intersticial precoce; risco elevado de desenvolverem crise renal esclerodérmica e acometimento cardíaco; predominância de anticorpos anti-topoisomerase I (antiScl70) e RNA polimerase III;
- **Sine escleroderma:** caracterizada por acometimento visceral exclusivo, sem acometimento cutâneo detectável, mas com características clínicas como Raynaud grave, úlceras digitais e hipertensão arterial pulmonar, a presença de autoanticorpos específicos e padrão capilaroscópico associado à ES.

Apesar de haver estes três subtipos conhecidos de ES e de suas manifestações serem bem conhecidas, **não existe um teste diagnóstico**

único para a doença. O diagnóstico é geralmente baseado em características clínicas, presença de autoanticorpos e nos achados da capilaroscopia periungueal. Os grupos European League Against Rheumatism (EULAR) e EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) em 2013 formularam **critérios considerados mais sensíveis e específicos que permitem o diagnóstico da doença e a necessidade de abordagem por especialista**. Os critérios baseiam-se em **score de pelo menos 9 em 19 pontos da pontuação total, conforme a presença de:** Espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas (9ptos - critério suficiente); espessamento cutâneo dos dedos: puffy fingers (2ptos) ou esclerodactilia (4ptos); lesões nas pontas dos dedos: úlceras digitais (2ptos) ou pitting scar (3ptos); Telangiectasia (2ptos); Capilaroscopia anormal (2ptos); Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar (2ptos); **Fenômeno de Raynaud - FRy (3ptos)**; Autoanticorpos associados à ES (3ptos): anticentrômero ou antitopoisomerase I ou anti-RNA polimerase III.

O **tratamento de** pacientes com **ES visa reduzir sintomas, incapacidades e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e depende das características do acometimento multissistêmico, sendo sintomático e suportado**. Entretanto, a baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, conseqüentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada. **Ainda não existe cura para a ES, já que cada manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica, já que depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica)**. O tratamento deve ser **individualizado e orientado por equipa médica com experiência na doença**, existindo dificuldades de se estabelecer a condução de

ensaios clínicos randomizados bem delineados que culminem em padronização de conduta terapêutica específica.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da ES é **preconizado** conforme Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Esclerose Sistêmica (PCDT ES), em **conformidade com os consensos clássicos da literatura. Programas de reabilitação, terapia ocupacional, treinamento aeróbico e programas educacionais são capazes de reduzir as limitações físicas e melhorar a força de preensão manual**, sendo uma etapa importante na otimização do cuidado desses pacientes. Fisioterapia, isolada ou em combinação com exercício físico, também pode melhorar o estado funcional e a qualidade de vida dos pacientes. Outros acometimentos, como o **fenômeno de Raynaud**, também **devem ser controlados com medidas não medicamentosas, incluindo medidas gerais para evitar fatores precipitantes, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo e cafeína. Refluxo gastroesofágico devem ser orientados a realizar dieta antirrefluxo.** Além disso, a ES está associada ao **maior risco de desenvolvimento de depressão e desordens psicológicas.** Portanto, o acompanhamento psicológico se faz necessário. O protocolo **preconiza e disponibiliza** o uso das seguintes drogas: **Metotrexato (MTX), Ciclofosfamida (CCF), Azatioprina (AZA), Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol, Prednisona**, que são empregados conforme o manejo desejado. **Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada, mas é preciso um acompanhamento periódico, tri ou semestre do paciente, por Reumatologista**, afim de detectar manifestações precoces da doença em órgãos-alvo, ou efeitos adversos do medicamentos. **Os pacientes com ES devem ser tratados de acordo com as suas necessidades**

individuais e condições física, psicológica e social. No tratamento dos sintomas específicos ou quando existem órgãos já atingidos, o médico avaliará as prioridades e indicações dos tratamentos, podendo mudar de acordo com a evolução da doença. Os tratamentos usuais são:

- Fenômeno de **Raynaud**: o tratamento inclui **cuidados gerais para se evitar descongestionantes simpaticomiméticos, exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, betabloqueadores e cafeína. Os bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy com destaque para anlodipina, pois podem reduzir a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos. Nos casos graves ou com úlceras digitais pode ser necessário medicação venosa. A sildenafil está indicada para o tratamento do FRy e de fenômenos isquêmicos graves de extremidades na ausência de resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Seu uso em fenômeno de Raynaud na ES limitada reduz a frequência dos ataques isquêmicos.**

- Espessamento cutâneo: o MTX é a droga de escolha. A CCF pode ser usado nos casos graves. O MMF embora citado nas recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) como opção de segunda linha, não é recomendado no PCDT, pois não tem esta indicação em sua bula. De modo a melhorar o espessamento subcutâneo, recomenda-se a CCF para o tratamento de manifestações cutâneas graves em pacientes com ES.

Manifestações vasculares: **Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipino e anlodipino) são a primeira linha de tratamento do fenômeno de Raynaud.** Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu oito ensaios clínicos 41 demonstrou que os bloqueadores de canais de cálcio **podem reduzir a frequência e gravidade de ataques isquêmicos.** Já o uso de sildenafil é **preconizado para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio em indivíduos com**

ES, considerando os resultados de um ECR que demonstrou que o medicamento pode diminuir a frequência média de ataques de Raynaud. **A SBR recomenda os bloqueadores dos canais de cálcio como drogas de primeira linha no tratamento do fenômeno de Raynaud da ES, já que reduzem a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos em pacientes com fenômeno de Raynaud. A EULAR 2023, em suas novas recomendações considera o iloprost como tendo evidência de grau A para uso no fenômeno de Raynaud e nas úlceras digitais, com evidência de grau B para tratamento da hipertensão arterial pulmonar.**

- Doença pulmonar intersticial e fibrose pulmonar O tratamento sintomático, incluindo oxigenoterapia, reabilitação e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, é muito importante. A abordagem inicial medicamentosa correta e oportuna é fundamental definir o risco de progressão. Indicações aceitáveis de tratamento: doença extensa (extensão > 20% do parênquima pulmonar), extensão indeterminada capacidade vital forçada (CVF) <70% do previsto, piora nas provas de função pulmonar com declínio de 15% ou mais na capacidade difusional de monóxido de carbono (DLCO) e redução de 10% ou mais na CVF. A conduta expectante pode ser uma opção adequada para a doença leve e não progressiva. Na indicação de tratamento medicamentoso, corticóides e imunossupressores é o convencional, sendo a CCF considerada a primeira linha terapêutica, principalmente na terapia de indução na DPI. O uso da CCF é relacionado à melhora estatisticamente significativa, embora modesta, nos testes de função pulmonar, escalas de percepção da dispneia, índices funcionais e no espessamento cutâneo ao final do primeiro ano de tratamento. Benefícios do uso da CCF podem persistir por meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer em média após 2 anos. Corticóides devem ser reservados para situações de acometimento visceral grave, na menor dose necessária e pelo menor tempo possível, considerando os os riscos e benefícios e particularidades de cada caso. O uso de AZA foi inferior à CCF no tratamento de indução nos casos de pneumopatia intersticial em ECR, mas, demonstrou estabilização da

função pulmonar na maior parte dos pacientes em 2 anos de seguimento de manutenção após indução com CCF. Devido à falta de alternativas farmacológicas, a AZA é o imunossupressor mais utilizado na manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CCF ou na sua falha/intolerância. ASBR recomenda o tratamento da DPI-ES tratamento com CCF, que tem benefício e reconhece que o MMF e o rituximabe podem representar alternativas para o tratamento nos casos não responsivos à ciclofosfamida. O transplante pulmonar é uma opção em casos de doença terminal sem resposta ao tratamento medicamentoso, contudo nem sempre é uma opção possível devido ao envolvimento grave de outros órgãos pela doença. Em um recente estudo retrospectivo, a sobrevida pós-transplante pulmonar foi de 59% em 3 anos, não diferindo dos dados obtidos após transplante pulmonar em decorrência de outras doenças.

- Hipertensão pulmonar ocorre em 9% dos casos de ES podendo ser secundária a fibrose pulmonar, ou seja pré capilar ou a a cardiopatia esquerda, pós capilar. O tratamento varia conforme sua causa, mas geralmente se faz com agentes vasodilatadores convencionais como bloqueadores dos canais de cálcio e outras drogas. Vasodilatadores como os prostanoídes (epoprostenol, iloprostá), os antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana e ambrisentan) também são recomendados em guidelines entretanto não o são no PCDT ES.

Doença renal – nestes casos, quase sempre há hipertensão arterial, que é preciso controlar. Para melhor protecção dos rins, as terapêuticas com corticóides em doses altas ou com alguns imunossupressores agressivos para os rins, devem ser evitadas. Os pacientes com crises renais hipertensivas devem ser tratados com inibidor da ECA em altas doses; diálise e transplante renal são reservados para os casos que não recuperam a função renal precocemente. Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipino e anlodipino) são a primeira linha de tratamento do fenômeno de Raynaud. Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu oito ensaios clínicos 41 demonstrou que os bloqueadores de canais de cálcio podem reduzir a

frequência e gravidade de ataques isquêmicos. Assim, estes medicamentos devem ser utilizados no tratamento das manifestações vasculares em na ES, de modo a reduzir a frequência e gravidade de ataques isquêmicos.

Já o uso de sildenafil é preconizado para o tratamento de úlceras digitais refratárias aos bloqueadores dos canais de cálcio em indivíduos com ES, considerando os resultados de um ECR42 que demonstrou que o medicamento pode diminuir a frequência média de ataques de Raynaud.

Na presença de calcinose a cirurgia deve ser considerada uma opção após várias falhas terapêuticas e quando a calcificação é bem delimitada. A litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LECO) pode ser efetiva e com baixa morbidade em pacientes com síndrome CREST e calcinose ulcerada, reduzindo o número de calcificações e o tamanho das ulcerações.

- Alterações do trato gastrointestinal: Bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações da doença do refluxo gastroesofágico, pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais por exemplo excesso de gases e alterações do hábito intestinal, já a síndrome de má absorção, que cursa com diarreias, determinadas pelo supercrescimento bacteriano, pode ser tratada com cursos de antibioticoterapia em rodízio.

- Doença cardíaca: nos casos mais graves de arritmias, pode ser necessário o implante de marca passo. Na maioria dos pacientes o uso de medicamentos convencionais como anti-arrítmicos, nifedipina, captopril, amiodarona, carvedilol e o IECA (inibidor do enzima de conversão da angiotensina) são drogas utilizadas com resposta satisfatória.

- Manifestações musculares e articulares com dor inflamação: a medicação habitual são os corticóides ou, nos casos mais graves, os imunossupressores como o metotrexato ou ciclofosfamida.

Bosentana é um antagonista do receptor da endotelina. Bosentana é um antagonista do receptor da endotelina. Conforme bula ANVISA indicada 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; no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (OMS - grupo I); para a redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas. Não está disponível no SUS, porém o estado de São Paulo disponibiliza a droga conforme protocolo específico para tratamento da hipertensão pulmonar. Guidelines recomendam seu uso no caso de hipertensão pulmonar da ES, com melhora na qualidade de vida quando associado ao sildenafil, sem menção ao uso seu uso nas úlceras digitais e fenômenos de Raynaud. A SBR recomenda os bloqueadores dos canais de cálcio como drogas de primeira linha no tratamento do fenômeno de Raynaud da ES, já que reduzem a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos em pacientes com fenômeno de Raynaud. Considera que o iloprostano endovenoso diminui o número de ataques isquêmicos e sua gravidade. A dose baixa é tão eficaz quanto a alta dose em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário à ES e que bosentana não melhora a frequência, a duração, a dor ou a severidade dos ataques de FRy. Estudos recentes demonstram que o bosentano demonstrou alguma eficácia na prevenção da formação de novas úlceras digitais em curto prazo, mas não influenciou a cicatrização de úlceras pré-existentes. Sendo, possivelmente, uma opção de tratamento eficaz para úlceras digitais graves relacionadas à ES. Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados em grande escala para confirmar os resultados preliminares e os mecanismos de ação subjacentes. Os potenciais efeitos adversos incluem dores de cabeça, tonturas e hipotensão, sendo leves, mas durante o tratamento é necessária função hepática mensal e hemograma completo trimestralmente.

Conclusão: Trata-se de paciente de 62 anos com de esclerose sistêmica, fenótipo muito grave. Apresenta comprometimento pulmonar e fenômeno de Raynaud importante favorecendo a

úlceras necroses digitais e em membros. Coursou com perda dos segundos e terceiros pododáctilos. Fez uso de AAS, estatina, bloqueador do canal de Cálcio, vasodilatador sem resposta. Segue em uso de AAS 100mg, anlodipina 50mg de 8/8h, rosuvastatina 20mg, sildenafil 50mg. Necessita do uso de Bosentana, 125mg, 1 comp, de 12/12 horas, de forma contínua, por refrariedade da doença, de modo a não correr risco de novas amputações.

Ainda não existe cura para a ES e seu tratamento é sintomático e suportivo, baseado em estratégias órgão-específicas, já que cada manifestação clínica pode precisar de uma medicação diferente e específica. O tratamento depende das características do quadro clínico, do acometimento visceral predominante e da presença de doença ativa e reversível ou de dano irreversível.

O PCDT ES preconiza e disponibiliza o uso das seguintes drogas: MTX, CCF, AZA Sildenafil, Captopril, Nifedipino, Besilato de anlodipino, Metoclopramida, Omeprazol, Prednisona, que são empregados conforme o manejo desejado. Inexiste duração de tratamento pré-determinada. No tratamento do Fenômeno de Raynaud, recomenda cuidados gerais para se evitar descongestionantes simpaticomiméticos, exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, betabloqueadores e cafeína. Os bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FRy com destaque para anlodipina, pois podem reduzir a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos. Nos casos graves ou com úlceras digitais pode ser necessário medicação venosa. A sildenafil está indicada para o tratamento do FRy e de fenômenos isquêmicos graves de extremidades na ausência de resposta ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. Seu uso em

fenômeno de Raynaud na ES limitada reduz a frequência dos ataques isquêmicos.

Bosentana é um antagonista do receptor da endotelina. Conforme bula ANVISA indicada 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; no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (OMS - grupo I); para a redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas. Não está disponível no SUS, porém o estado de São Paulo disponibiliza a droga conforme protocolo específico para tratamento da hipertensão pulmonar. Guidelines recomendam seu uso no caso de hipertensão pulmonar da ES, com melhora na qualidade de vida quando associado ao sildenafil, sem menção ao uso seu uso nas úlceras digitais e fenômenos de Raynaud. A SBR recomenda os bloqueadores dos canais de cálcio como drogas de primeira linha no tratamento do fenômeno de Raynaud da ES, já que reduzem a frequência e a gravidade dos ataques isquêmicos em pacientes com fenômeno de Raynaud. **Considera que o iloprostano diminui o número de ataques isquêmicos e sua gravidade.** A dose baixa é tão eficaz quanto a alta dose em pacientes com fenômeno de Raynaud secundário à ES e **que bosentana não melhora a frequência, a duração, a dor ou a severidade dos ataques de FRy.** Estudos recentes demonstram que o bosentano demonstrou alguma eficácia na prevenção da formação de novas úlceras digitais em curto prazo, mas não influenciou a cicatrização de úlceras pré-existentes. Sendo, possivelmente, uma opção de tratamento eficaz para úlceras digitais graves relacionadas à ES. Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados em grande escala para confirmar os resultados preliminares e os mecanismos de ação subjacentes. Os potenciais efeitos adversos incluem dores de cabeça, tonturas e hipotensão, sendo leves, mas durante o tratamento é necessária função hepática mensal e

hemograma completo trimestralmente.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Sampaio-Barros PD; Zimmermann AF, Müller CS, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, João Neto FM, Salgado MCF, Sauma MFLC, Azevedo MNL, Fontenelle S, Kayser C. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. **Rev Bras Reumatol** 2013;53(3):258–75.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v53n3/v53n3a04.pdf>.

2) Yousheng Xiao, Jianyi Huang, Hongye Luo, Jin Wang. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 2. Art. No.: CD010242. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010242.pub2/epdf/full>.

3) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. Brasília, 2022. 173p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221003_Relatório_PCDT_737_ES_Final.pdf

4) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 730 Maio de 2022. Ambrisentana, bosentana, iloprostá, selexipag e sildenafil para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Brasília, 2022. 479p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_730_sildenafil_bosentana_ambrisentana_ilostra_selexipague_riociguat_hap.pdf.

5) Hosseinbalam M, Nouri R, Farajzadegan Z, Mottaghi P. Effectiveness of bosentan in the treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers: Systematic review and meta-analysis. **J Res Med Sci.** 2023;28(3): 1-7. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10039099/pdf/JRMS-28-3.pdf>.

6) García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez RS, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J et al Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2008;47:464-6. Disponível em:

7) Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, Alda-Malicka R, Czuwara J, Rudnicka L. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. **J Clin Med.** 2022;11(9):2490-510. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9105786/pdf/jcm-11-02490.pdf>

8) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, Wigley FM, Black CM, Fessler BJ, Merkel PA, Pope JE, Sweiss NJ, Doyle MK, Hellmich B, Medsger TA Jr, Morganti A, Kramer F, Korn JH, Seibold JR. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Rheum Dis.** 2011;70(1):32-8. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/70/1/32.full.pdf>

9) Haupt Wulfing Pharma GmbH. Bosentana Jansen. Bula . Disponível em: https://4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/BOSENTANA-_536-e-537.pdf

10) Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Assistência Farmacêutica. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica -CEAF. Hipertensão Arterial Pulmonar Portaria Conjunta nº 10, de 18 de julho de 2023. BOSENTANA

Disponível

em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/45_bosentana_hipertensaoarterialpulmonar_09_23.pdf

V – DATA:

12/06/2024 NATJUS – TJMG