

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 19^a Câmara Cível

COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005266

IDADE: 64 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: I27.2

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Riociguate

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Suporte par embasar a decisão

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 55.823, 62.086

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Para elaborar parecer referente ao caso, mormente em relação à enfermidade da parte autora e a necessidade do tratamento indicado.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 06/08/2022 ,06/072023, trata-se de JRS, **64 anos em tratamento pela Saúde Suplementar COPASS**, no Hospital Hater-Dei, **com hipertensão arterial pulmonar. Trata de doença incurável e irreversível, secundária a tromboembolismo pulmonar crônico de artérias pulmonares distais, não acessíveis a trmoboendoarterectomia. Atualmente em classe funcional IV NYHA e usuário de O2 domiciliar, com disfunção de ventrículo direito, que pode levar a risco de morte. Apresenta falta de ar aos menores esforços com comprometimento da qualidade de vida. Em uso de tadalafila, oxigenoterapia domiciliar, warfarin, furosemida sem com piora progressiva. Iniciado bosentana sem sucesso. Necessita com urgência de Riociguate, visando o aumento da sobrevida e da qualidade de vida, já que não há alternativas com eficácia científica comprovada. Dosagem necessária 1 mg de 8/8hs, 1,5mg de 8/8 horas, 2,0mg de 8/8 horas, sendo cada dosagem usada por 14 dias e 2,5mg de 8/8 contínuo. Exames ECOTT: NOV/19: FEVE 70%, VE com boa função sistólica global e**

segmentar, Câmaras direita levemente aumentadas, VD com boa função sistólica, PSAP 62mmhg; 16/01/2020: FEVE 64%. AUMENTO BIATRIAL. EV NORMAL, DISFUNÇÃO DIASTÓLICA GRAU 1. VD NORMAL. PSAP 29; JUL/20: Hipertrofia concêntrica do VE com função sistólica preservada. VD dilatado normocontrátil. Aumento moderado do AE e importante do AD. Regurgitação aórtica leve, tricúspide importante e mitral leve a moderada. Derrame pericárdico pequeno. PSAP estimada em 99mmhg; OUT/20: FEVE 65%, VE com boa função sistólica global e segmentar, AD e VD levemente dilatado, com boa função sistólica, PSAP; 10/06/22: VE 21/37- AO 36- AE 29- FEVE 76%- remodelamento concentrico de VE. VD hipocontrátil e dilatado. Aumento leve a moderado de AR. RM discreta, RAo discreta. PSAP 132 - VRT 5,4

ANGIOTC ABDOMINAL (JUL/20): Defeito de enchimento parcial compatível com trombo e/ou êmbolo comprometendo os segmentos suprarrenal e intrahepático da veia cava inferior assim como a porção distal da veia renal direita.

07/01/2020: Ca ionico 1,07 Cr 1,09 P 4,66 Gaso venosa BIC 26,8 Hb 9,3 PLq 672.000 Leuc 8.000 Mg 2,31 K 4,54 Na140

Ur 49 Fator reumatoide 6 FAN NR Fator V Leiden NEGATIVO, Mutação Gene Protrombina NEGATIVO

Polissonografia NOV/20: IAH 52/h. HIPOXEMIA SIGNIFICATIVA e de 04/06/22: Eficiência do sono 72,4. Latência para sono O minutos, latência para REM 53 minutos. IAH 30,9ev/h. Saturação basal 82%. Sat media 83% e minima 78%. Sem MPP.

CATE D 24/06/2021: PAP media: 45. Índice cardiaco discretamente reduzido em repouso. Hipertensão irterial pulmonar pré-capilar grave. Ausência de resposta ao teste de vasorreatividade com óxido nítrico. Sinais de tromboembolismo pulmonar crônico em artérias segmentares e subsegmentares bilateralmente.

CINTILOGRAFIA PULMONAR V/Q: 25/03/21: Cintilografia pulmonar de perfusão de alta probabilidade para tromboembolismo pulmonar,

sobretudo se os achados radiológicos forem de menor expressão em relação ao exame perfusional.

Teste de caminhada 27/04/22: Distância 373 // FC 75 > 109 // SpO2 90 > 84% // FR 28 > 32. Conforme a Secretaria Municipal de Saúde de Betim a Assistência Farmacêutica de Betim, conforme Portaria GAPR nº159/2018, realiza a dispensação dos medicamentos mensalmente a todos os usuários, inclusive os judiciais, tendo estoques para 90 dias de tratamento e dispensados em 15/09/2022: Riociguate 1mg e Riociguat 1,5 mg 42 comprimidos de cada, em 13/10/2022: Riociguate 2 mg e Riociguat 2,5 mg 42 comprimidos de cada e até o dia 11/11/2022 estará disponível para retirada Riociguat 2,5 mg 90 comprimidos. A fim de dar continuidade ao tratamento foi solicitado abertura do memorando de compras através do memo 196/2022 e tão logo aconteça o abastecimento o usuário será comunicado.

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar, que pode ser associado a várias condições clínicas.

Resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, levando a sobrecarga do ventrículo direito, e conseqüentemente, na ausência de tratamento específico, numa sobrevida mediana de 2,8 anos e morte prematura. Sua incidência aumenta em indivíduos com idade acima de 65 anos. Conforme o VI Simpósio Mundial a definição de HP estabelece que a HP pode ser definida por pressão arterial pulmonar média (PAPm) > 20 mmHg combinada a outras medidas hemodinâmicas, como, pressão de oclusão capilar pulmonar (POCP) e resistência vascular pulmonar (RVP). Conforme variação das medidas hemodinâmicas, HP pode ser classificada em pré-capilar, em pós capilar e na combinação de pré e pós capilar. A classificação mais atual da HP em adultos e crianças divide-se em cinco subgrupos, de acordo com mecanismos

fisiopatológicos similares, apresentação clínica, características hemodinâmicas e abordagem terapêutica, a saber: **Grupo 1:** Hipertensão arterial pulmonar (HAP); **Grupo 2:** HP devido à doença cardíaca esquerda; **Grupo 3:** HP devido à doença pulmonar ou hipóxia; **Grupo 4:** HP devido à obstrução de artérias pulmonares; **Grupo 5:** HP com mecanismos multifatoriais ou não claros. Assim é considerado HP pré-capilar (grupos 1, 3, 4 e 5); PAPm > 20mmHg, RVP > 2mmHg e POCP ≤ 15mmHg para HP combinada pré-capilar e pós-capilar (grupos 2 e 5); e PAPm > 20mmHg, POCP > 15mmHg e RVP > 2UW para HP pós-capilar isolada PAPm > 20mmHg, POCP > 15mmHg e RVP ≤ 2UW (grupos 2 e 5).

A HP tromboembólica crônica (**HPTEC**) **grupo 4** é caracterizada por obstrução da vasculatura pulmonar por material tromboembólico organizado e remodelação vascular, decorrente de embolia pulmonar prévia. Provavelmente é subdiagnosticada e sua incidência e prevalência não foram estabelecidas recentemente. A HPTEC é secundária a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg, (maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício) RVP >2UW e POCP ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar na cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar. Trata-se de uma doença progressiva, debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados, que pode levar o paciente à morte em um curto período. Geralmente acomete pacientes entre 40-50 anos com história conhecida de TEP. Nestes pacientes ocorre aumento da PAPm que permanece alta por mais de 6 meses após o diagnóstico de TEP. Esta PAPm elevada decorrente da obstrução tromboembólica persistente macrovascular proximal das artérias pulmonares por material embólico que é incorporado na parede arterial pulmonar por fibrose. Em alguns pacientes associa-se a recanalização de ramos arteriais pulmonares com formação de bandas

fibrosas e remodelação da parede dos vasos com vasoconstrição persistente pela arteriopatia dos pequenos vasos pré-capilares, resultante em HPTEC e insuficiência ventricular direita, com elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar em níveis superiores ao do TEP agudo.

A evolução dessa doença está relacionada ao aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva. Assim, é uma doença incurável, com prognóstico ruim e 15% aproximadamente de mortalidade em 1 ano nos pacientes tratados com as terapias mais modernas, e representa maior causa de incapacidade e mortalidade em pacientes com esquistossomose forma hepatoesplênica no Brasil, Egito, sudeste da Ásia e África Subsaariana. A média da expectativa de vida sem tratamento é de 2,5 a 3 anos. A sobrevida em cinco anos pode ser de 30% para pacientes com PAPm > 40 mmHg, e 10% para pacientes com PAPm > 50 mmHgA

É sabido que alguns **fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da HPTEC como trombofilias e esplenectomia**, que ocorrem em 31,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente. Sabe-se também que os pacientes com HPTEC apresentam **prevalência aumentada de trombofilias, como elevação do fator VIII e fator de Von Willebrand, além de síndrome do anticorpo antifosfolípide e anticoagulante lúpico**. Determinados fatores podem auxiliar na identificação de **maior risco para o desenvolvimento da HPTEC**, tais como **EP não provocada, hipotireoidismo**, início dos sintomas mais de duas semanas antes do diagnóstico de EP, **disfunção do ventrículo direito** evidenciada na tomografia computadorizada ou ecocardiograma transtorácico, **ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia**. Devido a diversidade de fatores etiopatogênicos, uma **adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico**.

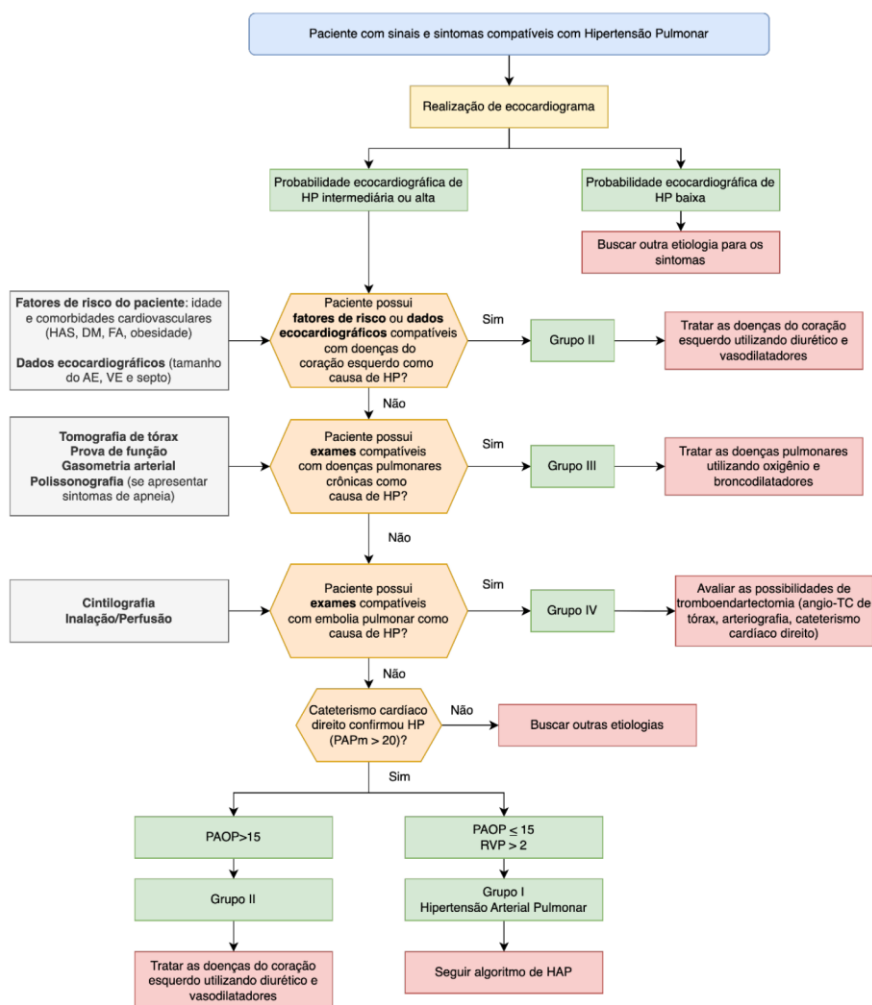


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar

Fonte: Adaptado do algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Respiratória Europeia para diagnóstico de HP²⁵. **HAS:** hipertensão arterial pulmonar; **DM:** diabetes melitus; **FA:** fibrilação atrial; **AE:** átrio esquerdo; **VE:** ventrículo esquerdo; **HP:** hipertensão pulmonar; **PAPm:** pressão arterial pulmonar média; **PAOP:** pressão arterial pulmonar obstruída; **RVP:** resistência vascular pulmonar; **HAP:** hipertensão arterial pulmonar.

O diagnóstico pode ser demorado e em alguns casos pode demorar anos. Recomenda-se que o diagnóstico seja feito essencialmente a partir da realização dos seguintes exames: angioTc de tórax, ecocardiografia, cateterismo cardíaco direito, angiografia pulmonar por subtração digital e cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão. Uma extensa cuidadosa avaliação clínica, laboratorial e radiológica, sendo essencial a história médica, condição física, ecocardiogramas e parâmetros hemodinâmicos. Em caso de suspeita de HAP ou HPTEC, há a necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito. Além da confirmação de HP, a utilização de um

algoritmo diagnóstico, mostrado acima, **visa a permitir a identificação da sua etiologia, fundamental para definir o tratamento. Como várias doenças apresentam acometimento vascular pulmonar frequente, o médico deve estar atento para a possibilidade de HP**, em especial a esclerodermia (até 27% de prevalência de HP), esquistossomose (7,7% de HP na doença hepatoesplênica), hipertensão portal (7,2% de HP em candidatos à transplante hepático), infecção pelo HIV (0,5% de HP) e **embolia pulmonar (5,1% de prevalência de HPTEC)**. A **cintilografia de Inalação/Perfusão é fundamental para identificar embolia pulmonar crônica como causa de HP. Porém seu diagnóstico não é definitivo apenas com este exame, sendo necessária a complementação com angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, convencional ou por ressonância magnética. Novas tecnologias para identificação de HPTEC, como SPECT V/Q com emissão de fóton único ou tomografia de tórax de perfusão com dupla energia são promissoras, mas são necessários mais estudos para que seu uso possa ser recomendado**

A história natural da doença ainda não está bem determinada e documentada na literatura. A suspeita de HPTEC inclui histórico de dispnéia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada. Muitos pacientes podem apresentar maior período pósTEP agudo sem sintomas visíveis antes que a HPTEC clinicamente significativa se torne aparente. A clínica é geralmente inespecífico e os sintomas são principalmente relacionados à progressão da disfunção do ventrículo direito. Sendo assim, é possível que a HPTEC evolua de forma assintomática ou oligossintomática inicialmente até os estágios avançados da doença. Inicialmente, os sintomas são induzidos e associados ao esforço. Dispneia em esforço é o sintoma mais comum em estágio inicial, mas os pacientes também podem apresentar desconforto torácico/angina, fadiga, intolerância a exercício, hipoxemia, tontura (em esforço ou ao se inclinar para frente). A síncope, embora possa ser observada na fase inicial da doença, também

pode ocorrer em estágios avançados, sendo **um preditor de prognóstico insatisfatório**. Pacientes com síncope também costumam mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema, ascite e cianose periférica, Alguns pacientes também podem apresentar **sintomas menos frequentes como tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício e que podem ocorrer no repouso** somente em **casos mais avançados**. Com a **progressão da doença e da insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem apresentar distensão abdominal e edema de tornozelo**. Antes do início do tratamento específico o paciente deve ter sua **gravidade avaliada**. Preconiza-se que em **toda consulta deva ser avaliada a classe funcional do paciente, conforme classificação da NYHA/OMS e seu risco estratificado a cada 3 a 6 meses**, durante sua reavaliação clínica.

CLASSE I - sem limitação das atividades físicas e sem sintomas de dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope durante as atividades físicas habituais.

CLASSE II - discreta limitação das atividades físicas, estando confortáveis ao repouso, mas que nas atividades físicas habituais apresentam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III - limitação marcante das atividades físicas. Sem desconforto em repouso, porém esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV - incapacidade para realizar qualquer atividade física. Pode ter sinais de falência ventricular direita. Dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em 1 ano		
	Risco baixo < 5%	Risco Intermediário 5-10%	Risco alto > 10%
Sinais clínicos de insuficiência VD	Ausente	Ausente	Presente
Progressão sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente*	Repetidamente**
Classe funcional (OMS)	I, II	III	IV
Distância caminhada em teste dos 6 minutos	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Teste do exercício cardiopulmonar	Pico VO ₂ > 15 (>65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ < 36	Pico VO ₂ 11-15 (35-65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ 36-44.9	Pico VO ₂ < 11 (<35% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ ≥ 45
Exames de imagem (Eco, RM tórax)	Área AD < 18 cm ² Ausência de DP	Área AD 18-26 cm ² Ausência ou mínimo DP	Área AD > 26 cm ² DP presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão AD < 8 IC ≥ 2.5 SvO ₂ > 65%	Pressão AD 8-14 IC 2.0-2.4 SvO ₂ 60-65%	Pressão AD > 14 IC < 2.0 SvO ₂ < 60%

Fonte: Adaptado de Gallie N e colaboradores, 2015¹⁶

Legenda - VD ventrículo direito; pico VO₂ consumo de oxigênio de *pico* (mL/min/kg); Alça VE/VCO₂ equivalente ventilatório para o CO₂; AD átrio direito (mmHg), DP derrame pericárdico, IC índice cardíaco (l/min/m²); SvO₂ Saturação venosa central. *Síncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num paciente previamente estável. **Episódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

Se o paciente preencher pelo menos um critério não invasivo de alto risco, como classe funcional IV, ou distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos menor que 165 metros, a gravidade do quadro deve ser confirmada por medida hemodinâmica invasiva. **O paciente será considerado de alto risco se, além de, pelo menos, um critério clínico, ele apresentar um critério hemodinâmico de maior gravidade, como pressão de átrio direito maior que 14 mmHg, índice cardíaco menor que 2,0 L/min/m² ou saturação venosa central menor que 60%.**

A definição do tratamento depende não só da classificação etiológica da doença (grupos 1 a 5), mas também da estratificação de risco. O processo de tratamento deve considerar uma estratégia complexa, envolve avaliação inicial da gravidade e acompanhamento da resposta ao tratamento. Por ser uma doença crônica, a doença exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos. O tratamento tem como objetivo buscar sempre o baixo risco para todos os pacientes e está dividido em três modalidades principais: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3)

tratamento cirúrgico, com tromboendarterectomia pulmonar (TEAP). Em pacientes com HPTEC, preconiza-se tratamento contínuo com anticoagulantes a partir da suspeita diagnóstica. O objetivo é a prevenção do tromboembolismo venoso recorrente e da trombose da artéria pulmonar in situ. A anticoagulação deve ser mantida no período pós-operatório se o paciente for submetido à TEAP, independentemente do seu sucesso ou durante tratamento clínico, se o tratamento do paciente não envolver procedimento cirúrgico. A escolha do anticoagulante ainda é controversa, mas os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, são os mais utilizados nas principais séries da literatura, com alvo terapêutico da RNI entre 2,0 e 3,0.

Atualmente o único tratamento curativo para a doença é cirurgia de desobstrução dos vasos pulmonares, pela TEAP que está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) sob o número 04120501533, sendo técnica consagrada. Esse procedimento é capaz de promover a redução da HP ao reduzir a RVP, melhorar a disfunção do ventrículo direito e como consequência, aumentar a tolerância ao exercício, o que pode concorrer para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. É o tratamento de escolha em pacientes selecionados, independentemente da idade do paciente. Infelizmente, nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia. Aproximadamente 37% dos casos de HPTEC são considerados como não operáveis e, dentre os pacientes que realizam TEAP, 35% podem se tornar pacientes portadores de HPTEC persistente/recorrente após a cirurgia. É contra-indicada em função da:

- **localização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inacessíveis à remoção cirúrgica;**
- **presença de comorbidades significativas que aumentam e muito o risco cirúrgico;**
- **desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado;**

- falha no tratamento ou recidiva da HPTEC.

Caso o paciente seja avaliado como não operável ou com risco-benefício não aceitável, assim como aqueles que já realizaram a TEAP e permaneceram com HP residual, segundo a diretriz da European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) nestes pacientes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão. Estudos demonstram que pacientes com grave disfunção hemodinâmica, a introdução de terapias medicamentosas específicas fez a sobrevida passar de 12% a 13% em 3 e 5 anos, respectivamente, para 81% e 91% em seis anos e três anos, respectivamente. A conduta terapêutica medicamentosa pode ser adjuvante ou específica, e geralmente é acompanhada por medidas outras, não medicamentosas, como a restrição de sal na dieta (menos de 2,4 g/dia) e realização de exercícios físicos supervisionados, vacinação de pneumonia e influenza. Recomenda-se ainda que a gravidez seja evitada. Essas condutas podem perfeitamente serem adotadas em nível ambulatorial, no seguimento dos pacientes, podendo, inclusive, ser recomendado também o uso de oxigenoterapia para a correção da hipoxemia, suporte psicológico.

O tratamento medicamentoso específico deve ser iniciado de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade e da estratificação de risco, objetivando de atingir parâmetros de baixo risco São três as vias fisiopatológicas alvo dos medicamentos atualmente disponíveis, além dos bloqueadores do canais de cálcio (BCC): a via do óxido nítrico, a via da endotelina-1 e a via da prostaciclina. As classes terapêuticas e os medicamentos preconizados no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da HP do Sistema Único de Saúde (SUS) são: BCC – nifedipino e anlodipino; os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafil; os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) – ambrisentana e bosentana e o prostanóide – iloprost e selexipague. A escolha da droga dependerá dos efeitos adversos, interação medicamentosa,

comorbidades, disponibilidade e custo, considerando que não há tratamento medicamentoso específico no SUS para HPTEC.

O Riociguate, Adempas, produzido pela Bayer, é o primeiro medicamento que pertence à classe dos estimulantes da guanilato ciclase solúvel (GCs) a receber aprovação global no Canadá, EUA e Brasil (ANVISA) para pacientes adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia, com classe funcional II e III, visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Deve ser usado com cautela nos pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar ou sangramento do trato respiratório e se considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados pelos efeitos vasodilatadores do medicamento (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica). Não é recomendado seu uso durante a amamentação ou concomitante ao uso de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (cetoconazol, itraconazol), inibidores das proteases do HIV (ritonavir), inibidores do CYP1A1 (erlotinibe), inibidores da P-gp/BCRP (ciclosporina A). **Representa uma alternativa não cirúrgica no tratamento das HPTEC. Atua na estimulação e sensibilização da enzima GCs ativada pelo óxido nítrico (NO).** Quando o NO se liga ao GCs, ocorre catalisação da síntese de GMP cíclico. O GMPc intracelular regula os processos que influenciam a proliferação, a fibrose e a inflamação e o tônus vascular promovendo vasodilatação, melhorando assim, a função do ventrículo direito. **Eficácia demonstrada e comparada a placebo, sendo estatisticamente superior ao mesmo para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D).** Importante destacar que os valores globais de utilidade reportados pelo referido estudo reportam alterações de qualidade de vida em um curto espaço de tempo, não superior a 16 semanas, além de não demonstrarem diferença

estatisticamente relevante. **Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com piora clínica.** Embora essa evidência seja de baixo risco de viés, importantes desfechos como sobrevida, hospitalização e piora clínica não foram estudados a fundo. **Em relação ao TC6, que mede a capacidade para realização de exercício físico, há incerteza quanto à capacidade preditiva desse desfecho como substituto para resultados clínicos.** Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1 e CHEST-2, há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, sobrevida, piora clínica e hospitalização, já que as evidências são de baixa ou moderada certeza e apresentam grande risco de viés. **Assim há necessidade de estudos que avaliem o Riociguate com outros medicamentos.** Mesmo considerando mudança estatisticamente significativa em desfechos de qualidade de vida, a sua magnitude é de difícil **O estudo CHEST-1 reportou a incidência de EAs em 86% dos pacientes tratados com placebo e 92% no grupo tratado com riociguate e o estudo CHEST-2 reportou resultados que sugerem a incidência de EAs semelhante em pacientes com HPTEC inoperável e HP persistente ou recorrente após TEAP, embora síncope e hipotensão fossem menos comuns neste último subgrupo.** Não foram encontrados estudos que evidenciassem eficácia e segurança do Riociguate em relação a outros medicamentos utilizados para o tratamento da HAP ou que venham a ser indicados para a HPTEC. A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do riociguate para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte. A literatura reconhece que todas as classes de agentes específicos para HP são caras e não proporcionam a cura, mas reduzem a internação hospitalar e melhoram a capacidade funcional; o riociguate pode ser uma opção alternativa para pacientes com HP que não respondem ao tratamento. Revisão da literatura conclui que comparado ao placebo, em

tratamento de curto prazo de HPTEC, o riociguate melhora a tolerância ao exercício, aumenta a chance de melhora da classificação funcional e tem similar risco de eventos adversos sérios, porém não reduz a mortalidade. Treprostinil tem efeitos similares a riociguate. Entretanto, ambrisentana, bosentana, macitentan ou sildenafil não diferem do placebo no tratamento de HPTEC. Apesar destes achados em muitos países já é utilizado, porém em todos a incorporação só ocorreu após a negociação de preço. No Canadá agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação do riociguate para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com HP classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) Riociguate deve ser prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço. Também o conselho da agência escocesa SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendou esta droga para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz. O guideline da European Respiratory Society (ESC/ERS) considera sua evidência 1B para tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós cirurgia.

No Brasil a CONITEC em 2019 avaliou e reavaliou em 2022, sua incorporação para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Diante do conjunto de evidências apresentado, recomendou pela não incorporação no SUS do riociguate para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, devido a ausência de evidências quanto ao uso do riociguate a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário, além da ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas pelo anteriormente. Os estudos existentes compararam o R² importante

destacar que embora agências regulatórias de outros países com maior orçamento que o Brasil tenha incorporado o riociguate aos seus sistemas públicos, este fato só dose deu após acordos de redução de preço. Vale destacar que a razão de custo-efetividade estimada, bem como a estimativa de impacto orçamentário para esta droga no cenário nacional brasileiro, no momento é elevada. Não é possível estimar a proporção de aceitabilidade do medicamento, mas tendo em vista não estar disponível no SUS um medicamento específico para tratar HPTEC, é provável que a sua incorporação seja bem aceita entre profissionais e pacientes, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes que apresentaram recidivas e ou são inoperáveis, ou que para os quais, os medicamentos atualmente disponíveis não lhes ofereçam mais quaisquer benefícios. **Assim, mesmo a decisão de seu uso em um caso isolado, pode acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS, já que o dispêndio de recursos para o tratamento com riociguate é elevado pelo alto custo da medicação.**

Conclusão: trata-se de paciente de 64 anos em tratamento pela COPASS, no Hospital Hater-Dei, com hipertensão arterial pulmonar. Doença incurável e irreversível, secundária a tromboembolismo pulmonar crônico de artérias pulmonares distais, não acessíveis a trmboendoarterectomia. Atualmente em classe funcional IV NYHA e usuário de O2 domiciliar, com disfunção de ventrículo direito, que pode levar a risco de morte. Apresenta falta de ar aos menores esforços com comprometimento da qualidade de vida. Em uso de tadalafila, oxigenoterapia domiciliar, warfarin, furosemida com piora progressiva. Iniciado sem melhora. **Necessita com urgência de Riociguate, visando o aumento da sobrevida e da qualidade de vida, já que não há alternativas com eficácia científica comprovada.** Dosagem necessária 1 mg de 8/8hs, 1,5mg de 8/8 horas, 2,0mg de 8/8 horas, sendo cada dosagem usada por 14 dias e 2,5mg de 8/8 contínuo. Exames ECOTT: NOV/19: FEVE 70%, VE com boa função sistólica global e segmentar, **Câmaras direita levemente**

aumentadas, VD com boa função sistólica, PSAP 62mmhg; 16/01/2020: FEVE 64%. AUMENTO BIATRIAL. EV NORMAL, DISFUNÇÃO DIASTÓLICA GRAU 1. VD NORMAL. PSAP 29; JUL/20: Hipertrofia concêntrica do VE com função sistólica preservada. VD dilatado normocontrátil. Aumento moderado do AE e importante do AD. Regurgitação aórtica leve, tricúspide importante e mitral leve a moderada. Derrame pericárdico pequeno. PSAP estimada em 99mmhg; OUT/20: FEVE 65%, VE com boa função sistólica global e segmentar, AD e VD levemente dilatado, com boa função sistólica, PSAP; 10/06/22: VE 21/37- AO 36- AE 29- FEVE 76%- remodelamento concentrico de VE. VD hipocontrátil e dilatado. Aumento leve a moderado de AR. RM discreta, RAo discreta. PSAP 132 - VRT 5,4

ANGIOTC ABDOMINAL (JUL/20): Defeito de enchimento parcial compatível com trombo e/ou êmbolo comprometendo os segmentos suprarrenal e intrahepático da veia cava inferior assim como a porção distal da veia renal direita.

07/01/2020: Ca ionico 1,07 Cr 1,09 P 4,66 Gaso venosa BIC 26,8 Hb 9,3 PLq 672.000 Leuc 8.000 Mg 2,31 K 4,54 Na140

Ur 49 Fator reumatoide 6 FAN NR Fator V Leiden NEGATIVO, Mutação Gene Protrombina NEGATIVO

Polissonografia NOV/20: IAH 52/h. HIPOXEMIA SIGNIFICATIVA e de 04/06/22: Eficiência do sono 72,4. Latência para sono 0 minutos, latência para REM 53 minutos. IAH 30,9ev/h. Saturação basal 82%. Sat media 83% e minima 78%. Sem MPP.

CATE D 24/06/2021: PAP media: 45. Índice cardiaco discretamente reduzido em repouso. Hipertensão irterial pulmonar pré-capilar grave. Ausência de resposta ao teste de vasorreatividade com óxido nítrico. Sinais de tromboembolismo pulmonar crônico em artérias segmentares e subsegmentares bilateralmente.

CINTILOGRAFIA PULMONAR V/Q: 25/03/21: Cintilografia pulmonar de perfusão de alta probabilidade para tromboembolismo pulmonar,

sobretudo se os achados radiológicos forem de menor expressão em relação ao exame perfusional.

Teste de caminhada 27/04/22: Distância 373 // FC 75 > 109 // SpO2 90 > 84% // FR 28 > 32. Conforme a Secretaria Municipal de Saúde de Betim a Assistência Farmacêutica de Betim, conforme Portaria GAPR nº159/2018, realiza a dispensação dos medicamentos mensalmente a todos os usuários, inclusive os judiciais, tendo estoques para 90 dias de tratamento e dispensados em 15/09/2022: Riociguate 1mg e Riociguat 1,5 mg 42 comprimidos de cada, em 13/10/2022: Riociguate 2 mg e Riociguat 2,5 mg 42 comprimidos de cada e até o dia 11/11/2022 estará disponível para retirada Riociguat 2,5 mg 90 comprimidos. A fim de dar continuidade ao tratamento foi solicitado abertura do memorando de compras através do memo 196/2022 e tão logo aconteça o abastecimento o usuário será comunicado.

A HPTEC grupo 4 é caracterizada por obstrução da vasculatura pulmonar por material tromboembólico organizado e remodelação vascular, decorrente de embolia pulmonar prévia. Provavelmente é subdiagnosticada e sua incidência e prevalência não foram estabelecidas recentemente. A HPTEC é secundária a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg, (maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício) RVP >2UW e POCP ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar na cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar. Trata-se de uma doença progressiva, debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados, que pode levar o paciente à morte em um curto período. Geralmente acomete pacientes entre 40-50 anos com história conhecida de TEP. Em sua abordagem é importante adequada classificação funcional da doença, sendo o tratamento padrão ouro a cirurgia de TEAP, prevista na tabela de procedimentos do SUS.

Pacientes considerados inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos ao tratamento clínico, com medidas de suporte e medicamentos adjuvantes. Atualmente, o SUS disponibiliza medicamentos para o tratamento da HAP, mas não contempla pacientes com HPTEC, o que é critério de exclusão no PCDT. Para os pacientes inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos a abordagem clínica, as opções medicamentosas disponíveis no SUS, são o uso de bloqueadores dos canais de cálcio como nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana, bosentana e selexipague podem ser usados para melhoria da resistência vascular pulmonar. Além destas drogas, anticoagulantes orais; diuréticos; digitálicos e oxigenoterapia suplementar são utilizadas como medicamentos adjuvantes e atualmente em alguns países e no estado de Goiás o Riociguat.

O Riociguat, aprovado pela ANVISA para HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Representa alternativa não cirúrgica, entretanto os estudos existentes não evidenciam sua eficácia e segurança em relação a outros medicamentos do tratamento que venham a ser indicados para a HPTEC. A evidência atualmente disponível sobre sua eficácia e segurança para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte. Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1 e CHEST-2, há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, sobrevida, piora clínica e hospitalização, já que as evidências são de baixa ou moderada certeza e apresentam grande risco de viés. Há necessidade de estudos que avaliem o Riociguat com outros medicamentos. Ainda assim é recomendado pela utilizado por muitas agências internacionais após negociação de preço, com

recomendações específicas no tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com HP classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) prescrição por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço e a SMC que recomendou esta droga para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz. A literatura mostra que todas as classes de agentes específicos para HP são caras e não proporcionam a cura, mas reduzem a internação hospitalar e melhoram a capacidade funcional; o riociguate pode ser uma opção alternativa. Revisão da literatura conclui que comparado ao placebo, em tratamento de curto prazo de HPTEC, o riociguate melhora a tolerância ao exercício, aumenta a chance de melhora da classificação funcional e tem similar risco de eventos adversos sérios, porém não reduz a mortalidade. Trepstinil tem efeitos similares ao riociguate. Entretanto, bosentana, ambrisentana, macitentana ou sildenafil não diferem do placebo no tratamento de HPTEC.

No Brasil a CONITEC em 2019 avaliou e reavaliou em 2022, sua incorporação para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Diante do conjunto de evidências apresentado, recomendou pela não incorporação no SUS do riociguate para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, devido a ausência de evidências quanto ao uso do riociguate a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário, além da ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas pelo anteriormente. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do riociguate para tratamento da HPTEC persistente/recorrente ou em pacientes inoperáveis é baseada em um único ensaio clínico, com nível de evidência baixo e grau de

recomendação fraca. Assim, mesmo a decisão de seu uso em um caso isolado, pode acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS, já que o dispêndio de recursos para o tratamento com riociguate é elevado pelo alto custo da medicação e não impacta na sobrevida do paciente. No caso em tela o paciente já está recebendo a medicação por ordem judicial do município de Betim.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da 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. CONITEC Relatório de recomendação Dezembro/2019. Riociguate para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Brasília, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_riociguate_hptec_inicial_cp_73_2019.pdf.
2. Ministério da 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. CONITEC Relatório de recomendação nº 708 Fevereiro/2022. Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Brasília, 2022. 105p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguate_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf
3. CCATES Síntese de Evidências SE 11/2016 Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Faculdade de Farmácia UFMG. 2016. 18p. Disponível em: www.ccataes.or.br/content/pdf/PUB_14924_34670.pdf.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS Coordenação-Geral de Gestão de Relatório

de recomendação nº 890. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão arterial pulmonar. Brasília, 2023. 71p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>.

5. Ministério da 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. Relatório de Recomendação nº 730. Ambrisentana, Bosentana, iloprosta, sildenafil para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Brasília, Maio de 2022. 478p. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2022/20220603_Relatorio_730_Sildenafil_Bosentana_Ambrisentana_Iloprostas_Selexipague_Riociguat_HAP.pdf.

6. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A Grimminger F, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Pulido T, Wang C, Colorado P, Fritsch A, Meier C, Nikkho S, Hoeper MM. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial **Lancet Respir Med**. 2016;4(5):372–80. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/articles/PIIS2213-2600\(16\)30022-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/articles/PIIS2213-2600(16)30022-4/fulltext).

7. CADTH. Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/>.

8. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico Trat**. 2013;18(1):38–44. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>.

9. Araujo WEC, Barbosa AM. Segurança e eficácia do riociguat comprado ao placebo e a medicamentos do SUS para tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica: uma revisão rápida de evidências. **Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública de Goiás Candido Santiago**. 2022;

8(e80010):1-14. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/458/236>

10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Heart J.** 2016;37(1):67-119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773120/>.

11. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). **Eur Respir J.** 2015;45(5):1293-302. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/45/5/1293.long>

12. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **JBP.** 2020; 46(4)::e20200204. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/cB4nGQsMnGSdQZSzNv8tMrN/?format=pdf&lang=pt>

13. Silva DDGST e Comissão estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CEITIS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hipertensão arterial Pulmonar Tromboembólica Crônica no Estado de Goiás. Goiânia. 11p. Disponível em: http://sestsus.go.gov.br/bitstream/handle/123456789/91/PCDT_HPTEC_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y

V - DATA:

13/05/2023 NATJUS - TJMG