

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: cartório Cível da 19^a

COMARCA: Cataguases

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004523

IDADE: 49 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 79.885

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicita nota técnica específica para o caso do Agravante, conforme autoriza o Enunciado nº 107 do CNJ (“A consulta ao Núcleo de Apoio Técnico do Judiciário - NatJus pode ser determinada em processos em grau de recurso, sem a necessidade de devolução dos autos ao Juízo de 1º grau para nova instrução.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 06/072023, trata-se de JFR, **49 anos em tratamento no ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar do Hospital Julia Kubitschek/FHEMIG com hipertensão arterial pulmonar 1, secundária a esclerose sistêmica.** Atualmente em classe funcional IV da OMS e usuário de O2 domiciliar. Em uso de Tadalafila, Iloprost e Ambrisentana, sem resposta terapêutica adequada. Solicitado trocar a Tadalafila por Riociguate, na tentativa de obter melhora clínica e reduzir o risco de mortalidade , nas seguintes dosagens Dosagem necessária 1 mg de 8/8hs por 14 dias, 1,5mg de 8/8 horas por 14 dias, 2,0mg de 8/8 horas por 14 dias e 2,5mg de 8/8 contínuo. Exames Espirometria (16/05/23): CVF 2.42(54%), VEF1 1.87(51%), TI 0.77(95%); CATED (29/01/21) PMAP:61 IPSAP:95. PAP:36 (CP AE:10, AD:22, IRVP:13, SVC:23, C:1.34) Hipertensão pulmonar pré capilar com hiperresistência vascular pulmonar e reatividade ao oxido

nítrico inalado. Presença de salto oximétrico do VD para o tronco da artéria pulmonar. ECO T (16/05/23): VE de dimensões normais e espessura miocárdica normal. Contratilidade de VE homogênea, com função sistólica global e segmentar preservada, em repouso. Relaxamento ventricular de VE anormal. FEVE 65%. VD importante dilatação, espessura miocárdica normal e importante hipocontratilidade parietal difusa. TPSE 10mm. AE leve dilatação. AD importante dilatação. Leve regurgitação mitral. Moderada regurgitação tricúspide. Leve dilatação de artéria pulmonar. PSAP 85. Sem derrame pericardico. TC TORAX (17/05/23): Acentuado derrame pleural à direita, atelectasias compressivas dos pulmões adjacentes, espessamento liso da parede dos brônquios, calcificação na topografia das coronárias, aumento da área cardíaca, espondiloartrose torácica, sinais sugestivos de hepatopatia crônica. Pequena quantidade de líquido livre em região peri-hepática. Laboratório 08/10 FAN reagente 1:640, padrão nuclear pontilhado centrométrico, FR <8; 30/03/23: FR:0/Anti-RNP:5.4 (indeterminado), Anti DNA, LA, SM, RO e RNA: NR; C3:116, C4:26, Prot urinaria:264mg, 20/60/23: BNP 1442.

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 consequentemente, 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); $PAPm > 20\text{mmHg}$, $RVP > 2\text{mmHg}$ e $POCP \leq 15\text{mmHg}$ para HP combinada pré-capilar e pós-capilar (grupos 2 e 5); e $PAPm > 20\text{mmHg}$, $POCP > 15\text{mmHg}$ e $RVP > 2\text{UW}$ para HP pós-capilar isolada $PAPm > 20\text{mmHg}$, $POCP > 15\text{mmHg}$ e $RVP \leq 2\text{UW}$ (grupos 2 e 5).

No grupo 1 está a **HAP associada às doenças do tecido conjuntivo**, é caracterizada por perda e remodelação obstrutiva do leito vascular pulmonar. A elevação crônica da resistência vascular pulmonar pode resultar em disfunção progressiva do ventrículo direito (VD) e insuficiência do VD. O paciente pode apresentar **dispneia progressiva**, fadiga crônica, fraqueza, angina, estase jugular, cianose, pré-síncope e síncope, elevação ou retração paraesternal esquerda, segunda bulha cardíaca aumentada, terceira bulha cardíaca do VD, pressão venosa jugular elevada com forma de onda anormal, pulsos arteriais de baixo volume, hepatomegalia, ascite, edema periférico e sopro regurgitante tricúspide. 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). **O diagnóstico de HP é complexo e requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica.** Uma

avaliação cuidadosa da **história médica**, **condição física**, **ecocardiogramas** e **parâmetros hemodinâmicos** é essencial para **diagnosticar e caracterizar** as diferentes formas de HP de forma eficaz. 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** visa a **permitir a identificação da sua etiologia**, fundamental para definir o

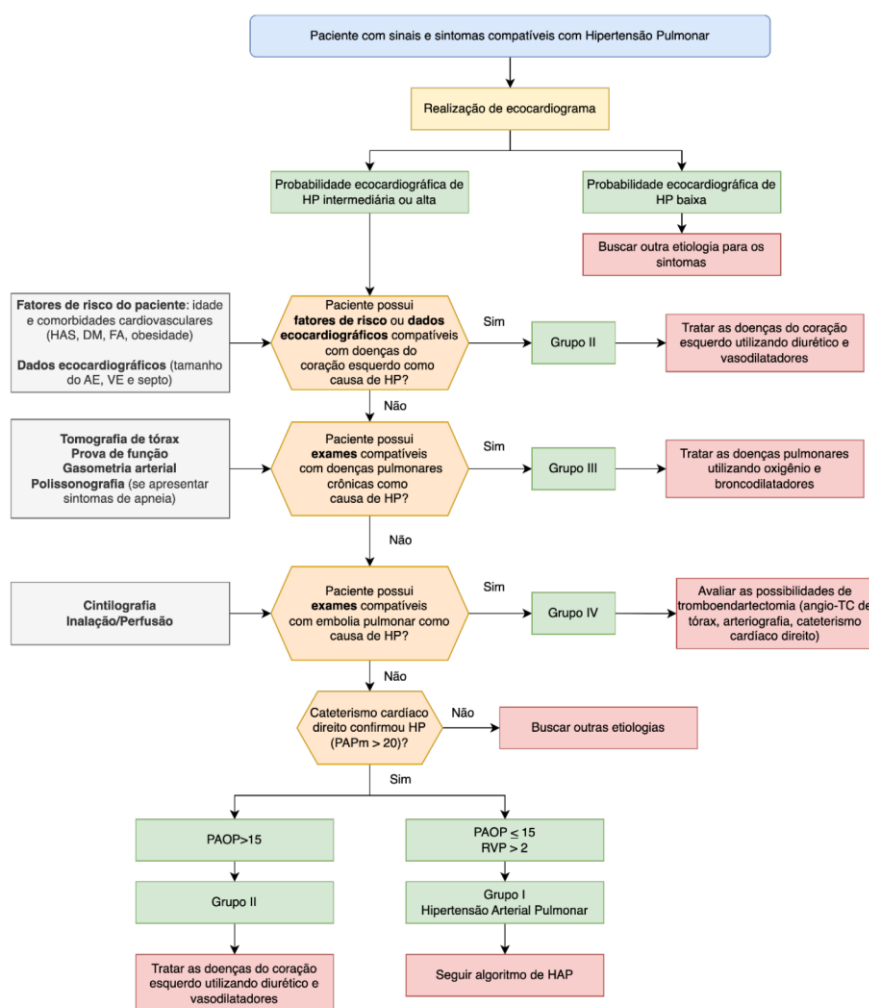


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar

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.

tratamento.

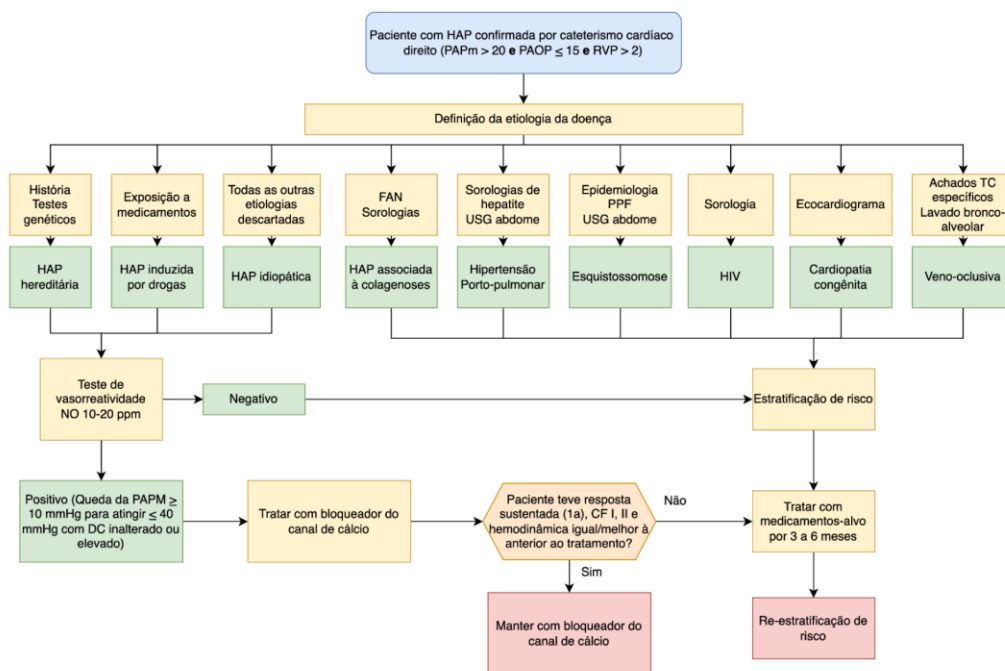


Figura 2. Algoritmo diagnóstico etiológico de HAP.

Fonte: Adaptado do algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Respiratória Europeia para diagnóstico de HP²⁵. **PAPm**: pressão arterial pulmonar média; **PAOP**: pressão arterial pulmonar obstruída; **RVP**: resistência vascular pulmonar; **HAP**: hipertensão arterial pulmonar; **HIV**: vírus da imunodeficiência humana; **TC**: tomografia; **FAN**: fator antinuclear; **USG**: ultrassonografia; **PPF**: fibrose periportal; **NO**: óxido nítrico; **ppm**: partes por milhão; **DC**: débito cardíaco; **CF**: classe funcional.

Uma vez confirmado o diagnóstico de HP, antes do início do tratamento específico o paciente deve ter sua gravidade avaliada. Para HAP, há algumas ferramentas baseadas na estratificação de risco de morte do paciente que podem ser utilizadas. A estratificação de risco é validada para avaliar mortalidade para pacientes do grupo 1 da classificação (HAP). 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. Poder ter sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço

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.

feito.

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. O tratamento na HAP tem como objetivo buscar sempre o baixo risco para todos os pacientes e está dividido em três etapas principais: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3) tratamento cirúrgico, com transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada. As medidas gerais incluem assistência multiprofissional aos pacientes com HP com orientações que otimizem suas atividades de vida diária frente à marcada limitação funcional decorrente da doença:

- exercício físico supervisionado incluindo atividades aeróbicas e treinamento muscular de resistência e força periférica, central e respiratória, respeitando os limites dos seus sintomas e evitando qualquer excesso que agrave a dispneia e a fadiga. É aconselhado pela diretriz mais recente da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Respiratória Europeia (ERS), para pacientes do grupo 1 (HAP), clinicamente estáveis, sob tratamento medicamentoso sem mudança nos últimos 2 meses;
- vacinação contra influenza e pneumonia pneumocócica;
- suporte psicológico, pois a doença tem impacto significativo sobre os aspectos emocionais, sociais, financeiros e espirituais dos pacientes e de suas famílias gerando depressão e a ansiedade;
- retração hídrica do sódio em pacientes com disfunção VD;
- fatores de risco para o tromboembolismo venoso, como a insuficiência cardíaca e a imobilidade, são justificativa para a anticoagulação oral na HAP, embora ela não seja recomendada nas formas associadas de HAP. Assim neste grupo a anticoagulação deve ser individualizada, após análise de risco benefício
- diuréticos são preconizados se houver sinais de descompensação de

insuficiência cardíaca direita e retenção hídrica.

- oxigenoterapia embora tenha sido demonstrado que a administração de O₂ reduz RVP em pacientes com HAP, não existem estudos clínicos randomizados que indiquem benefício a longo prazo com seu uso. O uso da oxigenoterapia contínua está indicada na presença de PaO₂ consistentemente $\leq$ a 60 mmHg ou SaO₂ $\leq$ 90%, em repouso.
- uso de digiálicos sua efetividade ao longo prazo é desconhecida
- A deficiência de ferro é comum em pacientes com HAP e foi relatada em 43% dos pacientes com HAPI. O monitoramento regular da concentração de ferro e a correção da deficiência devem ser considerados em pacientes com HAP.

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 prostanoide – iloprostá, conforme listado no quadro

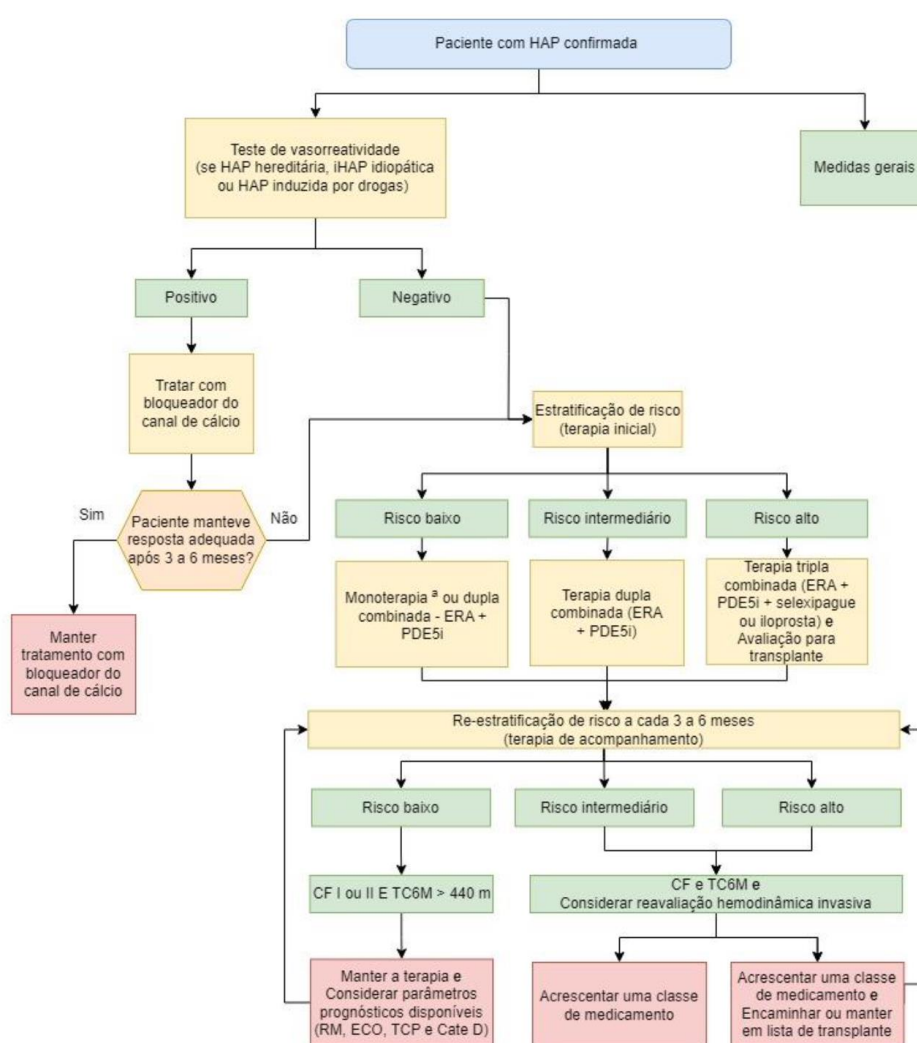
Classe Funcional	Terapia combinada dupla	Terapia Tripla
II	Sildenafil + ambrisentana* Sildenafil + bosentana*	Ambrisentana + sildenafil + selexipague Bosentana + sildenafil + selexipague
III	Sildenafil + ambrisentana* Sildenafil + bosentana*	Ambrisentana + sildenafil + iloprostá Bosentana + sildenafil + iloprostá Ambrisentana + sildenafil + selexipague Bosentana + sildenafil + selexipague
IV	Sildenafil + bosentana*	Sildenafil + bosentana + iloprostá

Fonte: Adaptado do Grupo de Trabalho Permanente Para Produção de Informações Técnicas, 2022⁵⁵.

* Na impossibilidade de utilização de um destes fármacos, iloprostá ou selexipague poderão ser utilizados.

abaixo.

A escolha das drogas dependerá de fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo. Pacientes de alto risco devem ser avaliados por equipe de transplante pulmonar e a inclusão ou permanência em lista dependerá da sua estratificação de risco subsequente. A Figura abaixo demonstra ao fluxograma da HAP



a - Critérios para monoterapia podem ser consultados no Quadro 'Indicações para monoterapia na hipertensão arterial pulmonar'.

Figura 3. Algoritmo de tratamento de HAP.

Fonte: Modificada de Galie N. e colaboradores 2015^{16,56}.

Abreviaturas - **HAP**: hipertensão arterial **pulmonar**; **HAP-I**: HAP idiopática; **HAP-H**: HAP hereditária; **HAP-D**: HAP induzida por drogas ou toxinas; **BCC**: bloqueadores dos canais de cálcio; **CF**: classe funcional; **TC6M**: teste de caminhada de 6 minutos; **RM**: ressonância magnética cardíaca; **ECO**: ecocardiograma; **ERA**: antagonistas de receptor da endotelina 1; **PDE5i**: inibidores da fosfodiesterase 5; **TCP**: teste de exercício cardiopulmonar; **Cate D**: cateterismo cardíaco direito.

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 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. **Sua eficácia foi 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 Riociguat 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 riociguat 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 PEA, embora síncope e hipotensão fossem menos comuns neste último subgrupo. Não foram encontrados estudos que evidenciassem eficácia e segurança do Riociguat 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 riociguat para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte. Na HAP há um estudo de acompanhamento no qual pacientes com HP foram tratados com um estimulante do GCs, riociguat, que é aprovado para o tratamento da HAP porque aumenta a via do GMP cíclico NO. Os autores descrevem a evolução dos casos vivos ao longo de 3 anos, com foco na HAP (tipo 1) e HPTEC, (tipo 4). O riociguat aumenta a atividade do GCs, que é o receptor intracelular do NO, que tem efeitos vasodilatadores e antiproliferativos nos vasos sanguíneos, incluindo as

artérias pulmonares. Considerando a coorte de 31 pacientes, 32% estavam em classe funcional II da OMS e esse valor aumentou para 71% após 3 anos de tratamento com riociguat. Os autores destacam que o riociguat interferiu no processo da doença porque a maioria dos pacientes tratados com riociguat demonstrou parâmetros de risco estáveis ou melhores em 3 anos de seguimento. Anteriormente, outro trabalho demonstrou que o riociguat, por meio da ativação direta do GCs, promoveu aumento do GMP cíclico e consequentemente vasodilatação pulmonar, e sua administração 3 vezes ao dia em pacientes com HAP melhorou as concentrações séricas de peptídeo natriurético tipo N terminal pro B (NT-proBNP), tempo para piora clínica e classe funcional da OMS. A redução dos níveis de NT-proBNP o que não foi observado em outros estudos. Entretanto os autores concluíram 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 riociguat pode ser uma opção alternativa para pacientes com HAP que não respondem ao tratamento com PDE5i ; estudos futuros são necessários para avaliar se a troca de tratamento PDE5i para o riociguat é benéfica na HAP e quais marcadores basais poderiam orientar a seleção ideal do tratamento inicial. Assim não há evidência forte até o momento do seu uso na HAP.

A despeito 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 riociguat para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) Riociguat 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.

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 riociguat para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, devido a ausência de evidências quanto ao uso do riociguat 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. É importante destacar que embora agências regulatórias de outros países com maior orçamento que o Brasil tenha incorporado o riociguat aos seus sistemas públicos, este fato só 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 riociguat é elevado pelo alto custo da medicação.**

Conclusão: trata-se de paciente de 49 anos em tratamento no ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar do Hospital Julia Kubitschek/FHEMIG com hipertensão arterial pulmonar 1, secundária a

esclerose sistêmica. Atualmente em classe funcional IV da OMS e usuário de O2 domiciliar. Em uso de Tadalafila, Iloprost e Ambrisentana, sem resposta terapêutica adequada. Solicitado trocar a Tadalafila por Riociguate, na tentativa de obter melhora clínica e reduzir o risco de mortalidade, nas seguintes dosagens Dosagem necessária 1 mg de 8/8hs por 14 dias, 1,5mg de 8/8 horas por 14 dias, 2,0mg de 8/8 horas por 14 dias e 2,5mg de 8/8 contínuo. Exames Espirometria (16/05/23): CVF 2.42(54%), VEF1 1.87(51%), TI 0.77(95%); CATED (29/01/21) PMAP:61 IPSAP:95. PAP:36 (CP AE:10, AD:22, IRVP:13, SVC:23, C:1.34) Hipertensão pulmonar pré capilar com hiperresistência vascular pulmonar e reatividade ao óxido nítrico inalado. Presença de salto oximétrico do VD para o tronco da artéria pulmonar. ECO T (16/05/23): VE de dimensões normais e espessura miocárdica normal. Contratilidade de VE homogênea, com função sistólica global e segmentar preservada, em repouso. Relaxamento ventricular de VE anormal. FEVE 65%. VD importante dilatação, espessura miocárdica normal e importante hipocontratilidade parietal difusa. TPSE 10mm. AE leve dilatação. AD importante dilatação. Leve regurgitação mitral. Moderada regurgitação tricúspide. Leve dilatação de artéria pulmonar. PSAP 85. Sem derrame pericárdico. TC TORAX (17/05/23): Acentuado derrame pleural à direita, atelectasias compressivas dos pulmões adjacentes, espessamento liso da parede dos brônquios, calcificação na topografia das coronárias, aumento da área cardíaca, espondiloartrose torácica, sinais sugestivos de hepatopatia crônica. Pequena quantidade de líquido livre em região peri-hepática. Laboratório 08/10 FAN reagente 1:640, padrão nuclear pontilhado centrométrico, FR <8; 30/03/23: FR:0/Anti-RNP:5.4 (indeterminado), Anti DNA, LA, SM, RO e RNA: NR; C3:116, C4:26, Prot urinaria:264mg, 20/60/23: BNP 1442.

A HP é uma síndrome caracterizada por um aumento progressivo na resistência vascular pulmonar, resultante de circulação restrita na artéria pulmonar, levando à sobrecarga e falência do ventrículo direito e,

consequentemente, à **morte prematura**. A **HPTEC**, pertencente ao Grupo 4 da classificação de HP, que **acomete todas as faixas etárias**. A **HPTEC** é definida como a **persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após 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 ≥ 3UW e POAP ou pressão de átrio esquerdo ≤ 15 mmHg**, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectada por cintilografia, angioTC do tórax ou arteriografia pulmonar. Trata-se de uma **doença progressiva, debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados. pode levar o paciente à morte em um curto período**. **HPTEC** é secundária à obstrução tromboembólica arterial pulmonar por trombos que se organizam tornando persistente.

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 considerados 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 e bosentana podem ser usados **para melhoria da resistência vascular pulmonar**. Além destas drogas, anticoagulantes orais; diuréticos; digitálicos e oxigenoterapia suplementar são utilizadas como medicamentos adjuvantes na HAP e atualmente em alguns países o Riociguat com restrições e na HPTEC.

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 da HAP ou 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 Riociguate 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. Na HAP há um estudo de acompanhamento no qual pacientes com HP foram tratados com um estimulante do GCs, riociguate, que é aprovado para o tratamento da HAP porque aumenta a via do GMP cíclico NO. Os autores descrevem a evolução dos casos vivos ao longo de 3 anos, com foco na HAP (tipo 1) e HPTEC, (tipo 4). O riociguate aumenta a atividade do GCs, que é o receptor intracelular do NO, que tem efeitos vasodilatadores e antiproliferativos nos vasos sanguíneos, incluindo as artérias

pulmonares. Considerando a coorte de 31 pacientes, 32% estavam em classe funcional II da OMS e esse valor aumentou para 71% após 3 anos de tratamento com riociguate. Os autores destacam que o riociguate interferiu no processo da doença porque a maioria dos pacientes tratados com riociguate demonstrou parâmetros de risco estáveis ou melhores em 3 anos de seguimento. Anteriormente, outro trabalho demonstrou que o riociguate, por meio da ativação direta do GCs, promoveu aumento do GMP cíclico e consequentemente vasodilatação pulmonar, e sua administração 3 vezes ao dia em pacientes com HAP melhorou as concentrações séricas de peptídeo natriurético tipo N terminal pro B (NT-proBNP), tempo para piora clínica e classe funcional da OMS. A redução dos níveis de NT-proBNP o que não foi observado em outros estudos. Entretanto os autores concluíram 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 HAP que não respondem ao tratamento com PDE5i ; estudos futuros são necessários para avaliar se a troca de tratamento PDE5i para o riociguate é benéfica na HAP e quais marcadores basais poderiam orientar a seleção ideal do tratamento inicial. Assim não há evidência forte até o momento do seu uso na HAP.

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 riociguat é elevado pelo alto custo da medicação.

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. Riociguat para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Brasília, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_riociguat_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. Riociguat 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_riociguat_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf
3. CCATES Síntese de Evidências SE 11/2016 Riociguat 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_Iloprostria_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. Zapata-Sudo G. Riociguat: An Alternative to Treat Pulmonary Hypertension. **Arq Bras Cardiol**. 2022;119(1):111-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9352137/pdf/0066-782X-abc-119-01-0111.pdf>.

10. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. **Lancet Respir Med** 2021;9(6):573-84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773120/>.

11. Boutou AK, Pitsiou G. Treatment of pulmonary hypertension with riociguat: a review of current evidence and future perspectives. **Expert Opin Pharmacother**. 2020;21(10):1145-55. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2020.1727446>

V - DATA:

13/05/2023 NATJUS - TJMG