

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:**19 CACIV

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005415

**IDADE:** 67 anos

**Sexo:** Feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: I27.2,

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento RIOCIGUATE

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** hipertensão arterial pulmonar secundária a tromboembolismo pulmonar

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 13.113, 46.740, 81.894

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Para elaborar parecer referente ao caso, mormente em relação à enfermidade e a necessidade de uso do medicamento e tratamentos.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 20/12/2021 21/02/2022, 02/05/2022, 07/03/2023 trata-se de MRLA, **67 anos com hipertensão arterial pulmonar secundária a tromboembolismo pulmonar ocorrido 2020, pós COVID.** Apresenta **dispneia e incapacidade para realizar atividades. Cateterismo cardíaco com elevação da pressão médias de artérias pulmonares e aumento da resistência vascular pulmonar. Fez uso de sildenafil e reabilitação cardiorrespiratória mas mantém piora da dispneia e da capacidade funcional. Recusa submeter-se a endarterectomia procedimento potencialmente curativo, indicado a paciente. Necessita de riociguate, nas seguintes dosagens por 14 dias 1 mg 3 vezes/dia, 1,5mg 3 vezes/dia, 2,0mg 3 vezes/dia e 2,5mg 3 vezes/dia contínuo. A não prescrição pode acarretar insuficiência ventricular direita, hipoperfusão tecidual, com perdas das funções orgânicas. Conforme resposta da Secretaria Estadual de Saúde de**

**09/02/2022, este medicamento não está disponível no SUS, mas o SUS oferece outras opções de drogas disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Em maio/2022, foi deferido a tutela de urgência sendo determinado ao Estado fornecer o medicamento, que foi disponibilizado partir de 09/08/2022. Em perícia médica realizada em 2023, paciente relatou melhora dos sintomas e controle sistemático cada 3 meses e perito destacou nos quesitos que existem outras alternativas para tratamento da doença com boa resposta.**

**A definição de HP incluiu uma medida de PAPm > 20 mmHg que, juntamente com outros critérios, definirão o grau da HP. 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). A hipertensão pulmonar (HP) ou seja 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. 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 a Classificação de Danna Point da HP baseado em 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. A HPTEC é um subtipo de HP, considerada uma doença vascular pulmonar progressiva, grupo único dentro da classificação da doença**

(Grupo 4) e que se difere dos outros grupos devido às suas peculiaridades clínicas e mecanismos fisiopatológicos. É definida como obstrução por persistência de material tromboembólico organizado com remodelação vascular, nas artérias pulmonares, decorrente de embolia pulmonar prévia, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva (PAPm > 20 mmHg, RVP ≥ 3 UW e POAP ≤ 15 mmHg), com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por exame de imagem (cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar). Provavelmente é subdiagnosticada e sua incidência e prevalência não foram estabelecidas, assim é considerada uma doença rara, debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes. Determina dependência de cuidados, já que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, gerando sobrecarga do ventrículo direito, que resulta, na ausência de tratamento específico, em uma sobrevida mediana de 2,8 anos (2,5 a 3 anos) e morte prematura. Sua incidência aumenta em indivíduos com idade acima de 65 anos. Evidências sugerem que pacientes não tratados apresentam prognóstico ruim e a sobrevida em cinco anos pode ser de 30% para pacientes com PAPm > 40 mmHg, e 10% para pacientes com PAPm > 50 mmHg

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 tratamento. 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. Entre pacientes com histórico EP aguda, 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 na tomografia computadorizada ou ecocardiograma transtorácico, ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia. A evolução dessa doença está relacionada ao aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva.

Os trombos dentro do leito arterial pulmonar acarretam em aumento da RVP, a maior resistência exige maior esforço do coração, principalmente do ventrículo direito (VD), o qual adapta-se com hipertrofia e dilatação, podendo levar a insuficiência e morte prematura. A fisiopatologia não é completamente compreendida, dado que a maioria dos pacientes com tromboembolismo recuperam-se com uma função pulmonar próxima do normal e cerca de um quarto dos pacientes não apresentam história de TEP. Em alguns pacientes, um desequilíbrio do sistema fibrinolítico, somado a processo inflamatório e remodelamento desordenado leva ao desenvolvimento da HPTEC.

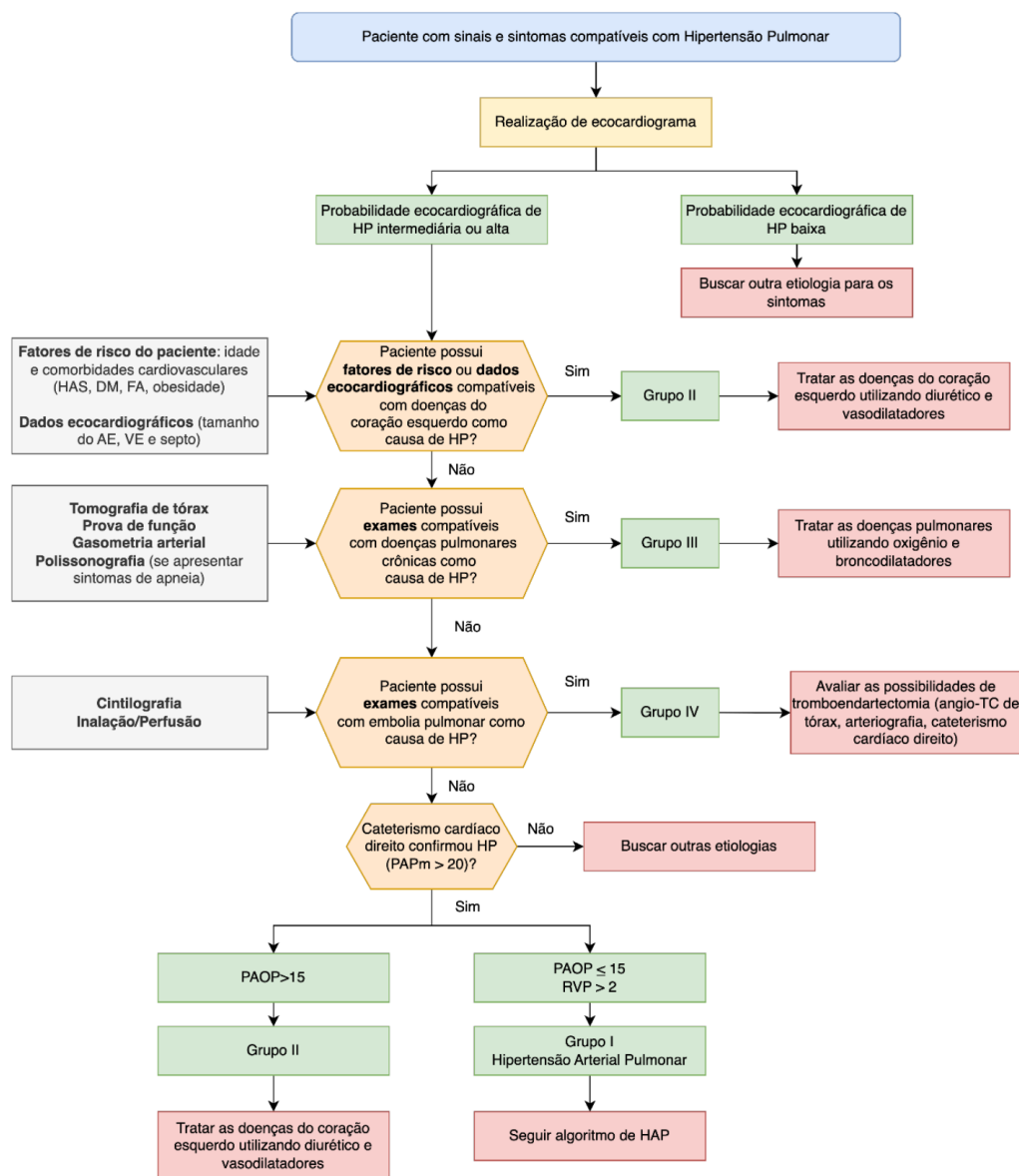
Clinicamente pacientes com HPTEC costumam apresentar sintomas inespecíficos e principalmente relacionados à progressão da disfunção

**do ventrículo direito.** Inicialmente, **os sintomas são caracteristicamente induzidos e associados ao esforço**, sendo os mais comumente observados **falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope**. 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.**

O diagnóstico da HPTEC pode ser demorado e em alguns casos o tempo médio pode variar de 1,2 a 2,7 anos. Entretanto, **inclui histórico de dispneia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada.** Geralmente, doenças com maior prevalência são inicialmente pesquisadas, tais como doença arterial coronariana, cardiomiopatia e doenças das vias aéreas obstrutivas crônicas e o paciente é avaliado com ecocardiografia, testes de função pulmonar e radiografia torácica. Segundo as recomendações das diretrizes europeias, o **fluxo de diagnóstico diferencial da HPTEC é feito, essencialmente, a partir da realização de exames conforme o algoritmo e indicações de exames apresentados abaixo.**

- **Ecocardiograma:** método inicial que poderá **demonstrar a possibilidade de hipertensão pulmonar ao se detectar aumento da pressão em artéria pulmonar, além da hipertrofia ou dilatação do VD, disfunção do VD e aumento atrial direito;**
- **Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (V/Q):** método preferencial para rastreamento da HPTEC em pacientes com HP devido à alta sensibilidade e valor preditivo negativos;
- **Radiografia de tórax:** pode **demonstrar anormalidades relacionadas à doença embólica pulmonar ou hipertensão pulmonar, com áreas de hipoperfusão ou hiperperfusão, bem como evidências de doença pleural unilateral ou bilateral antiga e alterações arteriais e cardíacas .**
- **Cateterismo cardíaco direito:** apresenta **medidas diretas da PAPm e demais parâmetros objetivos da câmara direita do coração, além e demonstrar oclusão tromboembólica da vasculatura pulmonar ;**

- Angiotomografia computadorizada de tórax: detecta sinais de embolia pulmonar crônica, infartos pulmonares, sinais indiretos de distúrbio



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar

Fonte: Adaptado do algoritmo da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Respiratória Europeia para diagnóstico de HP<sup>25</sup>. **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.

ventilação-perfusão e presença de trombos nas artérias pulmonares.

- Angiografia pulmonar por subtração digital é considerada padrão-ouro para a confirmação de doença tromboembólica e avaliação de operabilidade. Entretanto é o cateterismo, que estabelece e o diagnóstico ao detectar a oclusão tromboembólica da vasculatura

**pulmonar proximal ou distal associada a uma PAPm > 20 mmHg em repouso, RVP  $\geq$ 3 unidades de Woods, na ausência de uma pressão capilar pulmonar elevada (ou seja,  $\leq$ 15 mmHg).**

**Uma vez confirmado o diagnóstico de HP, antes do início do tratamento específico o paciente deve ter sua gravidade avaliada. A definição do tratamento depende não só da classificação etiológica da doença (grupos 1 a 5). O processo de tratamento deve considerar uma estratégia complexa, envolve avaliação inicial da gravidade e acompanhamento da resposta ao tratamento. O tratamento consta de 3 medidas principais: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3) tratamento cirúrgico, no caso a tromboendarterectomia pulmonar (TEAP).**

**Nos pacientes classificados com HPTEC (grupo 4) uma abordagem multimodal e individualizada é preconizada, uma vez que, engloba diferentes terapêuticas que visam melhorar a qualidade de vida. Na HPTEC o tratamento específico e ideal consiste na remoção cirúrgica dos trombos através da TEAP, sendo esse, portanto, o procedimento cirúrgico considerado como padrão ouro e disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde (SIGTAP-SUS), sob o código 04.12.05.0153. Para avaliação da indicação o paciente deve ser encaminhado para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade da cirurgia. Esta avaliação deve ocorrer mesmo que os sintomas, anormalidades hemodinâmicas ou comprometimento ventilatório pareçam leves, porque a cirurgia precoce pode impedir o desenvolvimento de uma vasculopatia irreversível. Uma proporção significativa desses pacientes não pode ser realizado o procedimento cirúrgico em função ou da localização predominantemente periférica dos trombos, sendo inacessíveis à remoção cirúrgica, ou pela presença de comorbidades significativas (pacientes inoperáveis) que aumentam**

em muito o risco cirúrgico, ou pela desproporcionalidade entre a RVP e o grau de obstrução observado. A decisão de proceder à TEAP baseia-se em quatro critérios: I) acessibilidade cirúrgica dos trombos; II) presença de comprometimento hemodinâmico ou ventilatório; III) impacto das comorbidades do paciente no risco cirúrgico; e IV) disposição e motivação do paciente para se submeter à cirurgia, sendo a inoperabilidade definida por equipe especializada no tratamento da HP. Alguns pacientes podem apresentar hipertensão pulmonar persistente mesmo após a TEAP.

Nesses pacientes, sem indicação ou com contra-indicação a cirurgia, ou que falharam no tratamento ou recidivaram HPTEC pós TEAP, resta apenas medidas de suporte e tratamento medicamentoso adjuvante, não existindo, para este tipo de paciente, no SUS medicamentos específicos. Assim a indicação do tratamento com drogas vasodilatadoras pulmonares, além de outras medidas que já são oferecidas ao paciente pelo SUS, quer seja em nível ambulatorial ou hospitalar, a depender da gravidade do caso, deve ser avaliada. A conduta terapêutica medicamentosa pode ser adjuvante ou específica, sendo geralmente 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. 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.

O tratamento medicamentoso específico deve ser iniciado de acordo com o resultado do teste teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador, também chamado de teste de vasorreatividade com adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório) 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**. A escolha das drogas dependerá de fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo. Entre as **opções medicamentosas disponíveis no SUS**, podemos **destacar no HPTEC o uso BBC** baseada no teste de vasorreatividade, a **sildenafil que promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico**. Esse medicamento **pode ser utilizado em nível ambulatorial e hospitalar, mas deve ser dispensado apenas para aqueles pacientes do grupo 1**. Anticoagulantes, diuréticos e digitálicos são indicados como tratamento medicamentoso adjuvante dos pacientes com HP. Atualmente, o **SUS disponibiliza estes medicamentos para o tratamento da HAP, mas não contempla pacientes com HPTEC, o que é critério de exclusão no PCDT**.

As medidas não medicamentosas 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. Recentes revisões sistemáticas com meta-análises demonstraram que **o exercício supervisionado é seguro para pacientes com HPTEC** ou HAP moderada (classe funcional II e III OMS), sendo necessários mais ensaios clínicos para os pacientes com classe funcional IV. **Embora seja notadamente benéfico para redução de sintomas, melhoria da capacidade funcional e qualidade de vida, no entanto, permanece desconhecido como**

**impactaria na fisiopatologia da HAP ou HPTEC;**

- **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;**
- **anticoagulação em pacientes com HPTEC, recomenda-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 cirurgia. 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.**
- **oxigenoterapia contínua está indicada na presença de PaO<sub>2</sub> consistentemente  $\leq$  a 60 mmHg ou SaO<sub>2</sub>  $\leq$  90%, em repouso.**
- **diglicósicos e diuréticos tem efetividade ao longo prazo desconhecida**

**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. Não é uma terapia é curativa e seus efeitos são relativamente modestos. Representa uma alternativa não cirúrgica no tratamento das HPTEC. 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). **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, por redução da pós carga. **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, na 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 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 PEA, 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. 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. 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.**

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 ( $\geq 18$  anos de idade) em 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.** **NICE** (National Institute for Clinical Excellence and Health - Reino Unido) **considera haver evidência suficiente para indicação de riociguat na HP e na HPTEC para pacientes em CF II ou III da OMS inoperáveis ou persistente/recorrente.** 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; a AWMSG** (All Wales Medicines Strategy Group - país de Gales), **ANAES** (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé - França), **recomendou a droga para o tratamento de pacientes adultos com a CF II a III com HPTEC inoperável persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico e PBAC** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Australia), **Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud - México, também recomendou o uso de riociguat para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico.**

**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 riociguatate 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 riociguatate é elevado pelo alto custo da medicação.**

**Conclusão:** trata-se de paciente de 67 anos com hipertensão arterial pulmonar secundária a TEP ocorrido 2020, pós COVID. Apresenta dispneia e incapacidade para realizar atividades. Cateterismo cardíaco com elevação da PAPm e da RVP. Fez uso de sildenafil e reabilitação cardiorrespiratória mas mantém piora da dispneia e da capacidade funcional. Recusa submeter-se a endarterectomia procedimento potencialmente curativo. Necessita de riociguatate, nas seguintes dosagens cada 14 dias 1 mg 3 vezes/dia, 1,5mg 3 vezes/dia, 2,0mg 3 vezes/dia e 2,5mg 3 vezes/dia contínuo, a não prescrição pode acarretar insuficiência ventricular direita, hipoperfusão tecidual, com perdas das funções orgânicas. Conforme resposta da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais em 09/02/2022, este medicamento não está disponível no SUS, mas o SUS oferece outras opções de medicamentos

disponíveis no CEAF. Em maio/2022, foi deferido a tutela de urgência sendo determinado ao Estado fornecer o medicamento, disponibilizado partir de 09/08/2022. Em perícia médica realizada em 2023, paciente relatou melhora dos sintomas e controle sistemático cada 3 meses. Perito destacou nos quesitos, que existem outras alternativas para tratamento da doença com boa resposta.

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, conseqüentemente, 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  $\geq$  3UW e POAP ou pressão de átrio esquerdo  $\leq$  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 tornado 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 e recusada pela paciente. Pacientes considerados inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos ao tratamento clínico, com medidas de suporte e medicamentos adjuvantes, o que não é o caso. 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 BBC como nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana podem ser usados para melhoria da RVP. 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 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 ( $\geq 18$  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).**

**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.**

**Por fim é importante frisar que o SUS, trata-se de um sistema público, com recursos finitos e o dispêndio de recursos para o tratamento com drogas de alto custo como riociguate, ainda que em casos isolados, tendo relevância no impacto orçamentário, com repercussões ainda que indiretas a população. Assim tais prescrições devem ser pautadas em evidências irrefutáveis do esgotamento dos recursos disponíveis e do real benefício ao caso. Vale ressaltar que no caso em tela:**

- No laudo pericial, foi destacado pelo médico perito que existem outras opções terapêuticas com boa resposta para a paciente em tela.**
- O médico assistente, referiu haver recusa da paciente a indicação de se submeter ao tratamento padrão ouro para a HPTEC, a cirurgia de TEAP, disponível no SUS e que potencialmente pode curar a doença e**

está

- Os documentos apresentados, carecem de dados que caracterizem a classe funcional da paciente, a estratificação do risco da HAP ou contraindicações ao tratamento cirúrgico.

#### **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](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. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. CONITEC. Relatório de recomendação no 519 Março/2020. Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Brasília, 2020. 50p. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_Riociguate\\_HPTEC\\_519\\_2020.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguate_HPTEC_519_2020.pdf).

3. 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\\_](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguate_)

[hptec\\_inoperavel\\_persistente\\_recorrente.pdf](#)

4. 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](http://www.ccataes.or.br/content/pdf/PUB_14924_34670.pdf).

5. 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>.

6. 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\\_Sildenafil\\_HAP.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2022/20220603_Relatorio_730_Sildenafil_Bosentana_Ambrisentana_Iloprostas_Sildenafil_HAP.pdf).

7. 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).

8. 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/>.

9. 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#>.
10. Zapata-Sudo G. Riociguat: An Alternative to Treat Pulmonary Hypertension. **Arq Bras Cardiol.** 2022I;119(1):111-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9352137/pdf/0066-782X-abc-119-01-0111.pdf>.
11. 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/>.
12. 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:**

01/08/2024 NATJUS - TJMG