

NOTA TÉCNICA Nº 3091-A/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5003362-59.2025.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 04/07/2025
1.4. Data da Resposta: 05/09/2025
1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/03/1989 – 36 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI) – CID I27.0

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

“Analisando a Nota Técnica de n.º 3091/2025, constato que não foram apresentados elementos acerca do quadro clínico da autora.

A par disso, em conformidade com o decidido pelo Supremo Tribunal Federal no tema 6 da Repercussão Geral, a ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela Conitec, ausência de pedido de incorporação ou da mora na sua apreciação, tendo em vista os prazos e critérios previstos nos artigos 19-Q e 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no Decreto nº 7.646/2011, deverá ser apreciada pelo Juízo de forma fundamentada, quando determine fornecimento de medicamento registrado na ANVISA, mas não incorporado às listas de dispensação do Sistema Único de Saúde.

Dessa forma, determino a elaboração de nota técnica complementar pelo NatJus, com urgência, na qual sejam apreciados os elementos específicos que compõem o quadro clínico da autora.”



4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
RIOCIGUATE	RIOCIGUATE	1705601070012	NÃO	- MEDIDAS GERAIS OU TRATAMENTO DE SUPORTE, PARA TODOS OS GRUPOS; - TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ESPECÍFICO POR GRUPO, QUANDO HOUVER INDICAÇÃO; - TRATAMENTO CIRÚRGICO, COM TRANSPLANTE DE PULMÃO, PARA OS CASOS DE RESPOSTA TERAPÊUTICA INADEQUADA	NÃO
RIOCIGUATE	TIOCIGUATE	1705601070098	NÃO		NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
RIOCIGUATE	ADEMPAS®	TORRENT DO BRASIL LTDA	0,5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42	R\$ 6.924,89	1CP, 0,5MG 3X/DIA POR 15 DIAS 2CP, 0,5MG 3X/DIA POR 15 DIAS 3CP, 0,5MG 3X/DIA POR 15 DIAS 4CP, 0,5MG 3X/DIA POR 15 DIAS	R\$ 76.173,79
RIOCIGUATE	ADEMPAS®	TORRENT DO BRASIL LTDA	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42	R\$ 6.924,89	1CP, 2,5MG 3X/DIA CONTINUAMENTE	R\$ 152.347,58
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 228.521,37		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência agosto/2025.

4.3. Recomendações da CONITEC:

- Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião do plenário do dia 29/08/2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Levou-se em consideração a fragilidade das evidências, o elevado custo do tratamento, o considerável impacto orçamentário e a necessidade de



elaboração de PCDT para correta assistência dos pacientes portadores de HPTEC. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 365/2018. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

- Os membros do Plenário presentes na 105ª Reunião Ordinária, no dia 10/02/2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, recomendar a não incorporação do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se as incertezas quanto aos benefícios do riociguat para a indicação proposta; a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu impacto orçamentário estimado, além da ausência de contribuição que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 704/2022.
- Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 04 de julho de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do riociguat associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague. Para essa recomendação, os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que as incertezas na síntese de evidências e na avaliação econômica da recomendação inicial foram mantidas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 910/2024.

5. Discussão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

Sobre a Hipertensão Pulmonar

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 (1). Este aumento de resistência pode estar associado a várias condições médicas subjacentes ou a uma doença que afete exclusivamente a circulação pulmonar (2).

Apesar de ser considerada uma doença rara, a HP está se tornando um problema de saúde global cada vez mais comum e associada a um prognóstico ruim. Dados epidemiológicos estimam que a incidência mundial de HP seja entre 2 e 5 pacientes acometidos a cada milhão de adultos por ano, sendo que a incidência aumenta em indivíduos com idade acima de 65 anos (3). Uma alta carga de mortalidade está associada à doença, principalmente quando há ausência de tratamento específico, casos nos quais é estimada uma sobrevida mediana de 2,8 anos.

A definição atual, elaborada por consenso por ocasião do 6º Simpósio Mundial de HP, estabelece que a HP pode ser definida por pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 20 mmHg combinada a outras medidas hemodinâmicas, como, por exemplo, pressão de oclusão capilar pulmonar (POCP) e resistência vascular pulmonar (RVP) (7). com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco direito, como apresentado no Quadro abaixo.

Quadro 1 - Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar.

Definição	Características			Grupos clínicos [#]
	PAPm	POCP	RVP	
HP pré-capilar	>20 mmHg	≤15 mmHg	>2 WU	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	>20 mmHg	>15 mmHg	≤2 WU	2 e 5
HP pré e pós-capilar combinada	>20 mmHg	>15 mmHg	>2 WU	2 e 5

Fonte: Adaptado de Simonneau e colaboradores, 2019⁷. Legenda: PAPm: pressão arterial pulmonar média; POCP: pressão de oclusão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; WU: unidades Wood. [#]Conforme estabelecidos no Quadro 2: Grupo 1: HAP; Grupo 2: HP por doença cardíaca esquerda; Grupo 3: HP devido à doença pulmonar ou hipóxia; Grupo 4: HP devido à obstrução arterial pulmonar; Grupo 5: HP por mecanismos não esclarecidos ou multifatorial.

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:

- Grupo 1: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP);

1.1 HAP idiopática

1.2 HAP hereditária

1.3 HAP induzida por drogas e toxinas

1.4 HAP associada com:

- 1.4.1 doença do tecido conjuntivo
- 1.4.2 infecção pelo HIV
- 1.4.3 hipertensão portal
- 1.4.4 doença cardíaca congênita
- 1.4.5 esquistossomose

1.5 HAP dos respondedores a longo prazo dos bloqueadores dos canais de cálcio

1.6 HAP com características evidentes de acometimento venoso/capilar (DVOC/HCP)

1.7 Síndrome da HP persistente do recém-nascido

- 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.

Cada um dos grupos compreende um conjunto de condições.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) 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 (7). A HAP pode ocorrer por diversos fatores, desde forma idiopática ou hereditária, assim como decorrente do uso de toxinas ou de outras doenças. A história natural da HAP de etiologia idiopática foi bem caracterizada pelo National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension americano (NIH), sendo, o tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro de 2,8 anos a partir do diagnóstico. (5)

Os sinais e sintomas de HP são bastante semelhantes aos de outras causas de insuficiência respiratória crônica, como dispneia progressiva, fadiga crônica, fraqueza, angina, estase jugular, cianose, pré-síncope e síncope (17). Os achados físicos podem incluir elevação ou retração paraesternal esquerda, segunda bulha cardíaca aumentada, terceira bulha cardíaca do ventrículo direito, pressão venosa jugular elevada com forma de onda anormal, pulsos arteriais de baixo volume, hepatomegalia, ascite, edema periférico e sopro regurgitante tricúspide (17). 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). (2,17)

Ainda, algumas substâncias foram associadas com o desenvolvimento de HAP e o seu uso deve ser pesquisado durante a avaliação inicial de HAP

O diagnóstico de HP é complexo e requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica. Uma avaliação cuidadosa da história médica, condição física, ecocardiograma 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 (17). Além da confirmação de HP, a utilização de um algoritmo diagnóstico visa a permitir a identificação da sua etiologia, que é fundamental para definir o tratamento do paciente.

Ainda, algumas substâncias foram associadas com o desenvolvimento de HAP e o seu uso deve ser pesquisado durante a avaliação inicial de HAP [Associação definitiva: Aminorex; Fenfluramina; Dexfenfluramina; Metanfetaminas; Desatinibe; Óleo de canola tóxico / Associação possível: Cocaína; Fenilpropanolamina; L-triptofano; Erva de São João; Anfetaminas; Interferon α e β ; Agentes alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida); Bosutinibe; Antivirais contra hepatite C; Leflunomida].

De acordo com a classificação NYHA/OMS, os pacientes com HAPI podem ser classificados, do ponto de vista funcional, em:

- Classe I: Sem limitações das atividades físicas.
- Classe II: Atividades físicas habituais causam dispneia, fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
- Classe III: Esforços físicos menores do que os despendidos em atividades físicas habituais causam dispneia, fadiga excessiva, dor torácica ou pré síncope, sendo que o paciente se encontra confortável em repouso (caso em que se enquadra a paciente em tela).
- Classe IV: Incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas, que podem estar presentes mesmo em repouso; sinais de falência ventricular direita.

Quanto maior a classe funcional do paciente, pior o prognóstico, sendo que a sobrevida média de um paciente classe funcional IV é de 6 meses.

Tratamento:

A definição do tratamento dependerá da classificação etiológica da doença, conforme grupos 1 a 5, e da estratificação de risco.

O tratamento está dividido em três etapas principais:

- 1) medidas gerais ou tratamento de suporte, para todos os grupos;
- 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação;
- 3) tratamento cirúrgico, com transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada (17).

As medidas gerais e o suporte clínico incluem reabilitação física supervisionada, suporte psicológico, vacinação contra influenza e pneumococo, restrição de sódio, oxigenoterapia em casos de hipoxemia, uso de diuréticos para retenção hídrica e anticoagulação em subgrupos específicos (como HAP idiopática e HPTEC).

O tratamento farmacológico específico da HAPI evoluiu de maneira significativa nas últimas duas décadas. Ele é baseado no uso de medicações que dilatam os vasos sanguíneos pulmonares (vasodilatadores pulmonares), reduzindo assim a pressão na artéria pulmonar e a sobrecarga sobre as câmaras cardíacas direitas. Os principais vasodilatadores pulmonares utilizados no tratamento da HAPI são os bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina ou amlodipina), os inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil e tadalafila), os análogos de prostaciclina (iloprost), os antagonistas dos receptores da endotelina (ambrisentana e bosentana) e agonista do receptor de prostaciclina IP (selexipague).

Sobre a tecnologia pleiteada:

Riociguat (Adempas®)

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Anti-hipertensivos.

b. Indicações

O medicamento riociguat é indicado para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS), em pacientes adultos (com 18 anos ou mais) com HPTEC inoperável ou persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS). Também é indicado para hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS), em pacientes adultos com HAP para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica.

c. Informações sobre o medicamento

O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase. Age estimulando e aumentando a sensibilidade do receptor da guanilato ciclase ao óxido nítrico, um vasodilatador pulmonar. É o único medicamento liberado pela ANVISA que tem indicação em bula para tratamento de HPTEC inoperável e em pacientes com hipertensão pulmonar elevada recorrente ou persistente após tratamento cirúrgico.

O medicamento riociguat não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. Também não se encontra na lista de medicamentos padronizados do Ministério da Saúde, não existindo nenhum protocolo específico para sua liberação pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

d. Recomendações desfavoráveis da CONITEC

A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 913, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SECTICS/MS nº 34, de 22 de agosto de 2024, com a decisão final de não incorporar o riociguat associado a ERA para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A CONITEC publicou o Relatório de Recomendação nº 708, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24, de 11 de março de 2022, com a decisão final de não incorporar o riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Evidências científicas:

Os estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da Organização Mundial de Saúde e New York Heart Association (OMS/NYHA) II - III. Dentre os principais estudos desse medicamento em pacientes com HPTEC inoperável, destacam-se o CHEST-1, que incluiu 261 pacientes, comparando a eficácia do medicamento ao placebo durante 16 semanas e demonstrou uma melhora no teste de caminhada de 6 minutos e na resistência vascular pulmonar; e o CHEST-2, que foi uma extensão desse estudo por seguimento dos pacientes por 2 anos, demonstrando segurança e eficácia semelhante.

Em 2015, Shanmungam et al. realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do riociguat em relação ao placebo. Foram avaliados 5 estudos com um total de 966 pacientes. Os estudos demonstraram que o riociguat foi capaz de melhorar significativamente a distância de caminhada de 6 minutos em 16 semanas de tratamento, melhora na resistência vascular pulmonar, na classe funcional da OMS e no tempo para agravamento clínico, assim como um perfil de segurança modesto, sendo o principal efeito adverso a hipotensão. De acordo com os autores, o riociguat é a primeira terapia não-cirúrgica que está aprovada para HPTEC e parece oferecer algum alívio, principalmente para os pacientes que não estão aptos para o tratamento cirúrgico e não possuem alternativas de tratamento, embora a hipotensão e o sangramento exijam uma monitorização cuidadosa. Os autores concluem pela necessidade de acompanhar os resultados do riociguat em longo prazo e de estudos que o comparem com outros medicamentos já existentes para o tratamento da HP, antes que ele se torne uma opção de primeira linha.

Uma metanálise envolvendo quatro estudos com um total de 520 pacientes foi publicada em 2021 por Ying et al. Comparado com o grupo placebo, o riociguat melhorou

significativamente os índices hemodinâmicos e aumentou a distância de caminhada de 6 minutos ($p < 0,0001$, IC 95% -0,35 a -0,12) e diminuiu o escore de dispneia de Borg ($p = 0,002$, IC 95% -0,51 a -0,12). Além disso, o riociguat também pode melhorar qualidade de vida (aferido por Living with pulmonary hypertension questionnaire e EQ-5D-3L), mas não houve diferença significativa no nível de alteração do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) em pacientes com riociguat ($p = 0,20$, IC 95% -0,61 a -0,13).

National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido): considera haver evidência suficiente para indicação de riociguat na hipertensão pulmonar e na HPTEC para pacientes em CF II ou III da OMS inoperáveis ou persistente/recorrente.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Melhorar prognóstico, a capacidade funcional e, conseqüentemente, a qualidade de vida do paciente.

6. Conclusão

6.1. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

6.2. Conclusão Justificada

Apesar da melhora de alguns parâmetros com a associação de **riociguat** ao tratamento da HP, esses resultados não foram suficientes para alterar a posição da CONITEC quanto a não incorporação da medicação ao SUS.

A CONITEC não avaliou seu uso em HP idiopática e as publicações sugerem que mais estudos são necessários para melhor avaliar o uso da medicação, para acompanhar os resultados do riociguat em longo prazo e de estudos que o comparem com outros medicamentos já existentes para o tratamento da HP.

As informações acrescentadas não modificam a análise previamente realizada, não alterando a conclusão anteriormente estabelecida

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

7. Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Saúde IelEe, Incorporação DdGe, Saúde dTele. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos 2021.
2. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):239.
3. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New England Journal of medicine. 2005;353(20):2148-57.
4. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. The Journal of rheumatology. 2007;34(12):2417-22.
5. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2008;133(1):183-9.
6. Vizza CD, Sastry BK, Safdar Z, Harnisch L, Gao X, Zhang M, et al. Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. BMC Pulm Med. 2017;17(1):44.
7. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012;125(2):324-34.
8. Russell S, Beghetti M, Oudiz R, Balagtas C, Zhang M, Ivy D. Effects of oral sildenafil on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension: a randomised trial. Open Heart. 2019;6(2):e001149.
9. Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):177.
10. Beghetti M, Zhang M, Ivy DD, Barst RJ. Oral sildenafil in children with down syndrome and pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187.
11. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. Eur J Heart Fail. 2019;21(3):352-9.
12. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galie N, Ghofrani HA, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18(1):37-47.
13. Preston IR, Channick RN, Chin K, Di Scala L, Farber HW, Gaine S, et al. Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights

- from the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(3):401-8.
14. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522-33.
15. Gaine S, Sitbon O, Channick RN, Chin KM, Sauter R, Galie N, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity or Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest*. 2021.
16. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
17. Karelkina EV, Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. [Experience with Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*. 2020;60(4):36-42.
18. BAYER S.A. *Adempas (riociguat): bula do profissional de saúde*. São Paulo, 2024.
19. Pradhan K, Sydykov A, Tian X, Mamazhakypov A, Neupane B, Luitel H, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Kretschmer A, Stasch JP, Ghofrani HA, Schermuly RT. Soluble guanylate cyclase stimulator riociguat and phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil ameliorate pulmonary hypertension due to left heart disease in mice. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 1; 216:85-91.
20. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2022; Aug 26
21. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. Apr 2023. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12:e029024. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029024>
22. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4): e20200204
23. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022 Apr 12;327(14):1379-1391. doi: 10.1001/jama.2022.4402.PMID: 35412560 Review.
24. Wang L, Zhu L, Wu Y, Li Q, Liu H. Riociguat therapy for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Oct;10(10):11117-11128. doi: 10.21037/apm-21-2656.
25. *Arch Med Res*. 2022 Jun;53(4):352-358. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.001. Epub 2022 Apr 27. *Arch Med Res*. 2022 Jun;53(4):352-358. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.001. Epub 2022 Apr 27.

26. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, Grünig E, Jansa P, Klinger JR, Langleben D, McLaughlin VV, Meyer GMB, Ota-Arakaki J, Peacock AJ, Pulido T, Rosenkranz S, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Chang M, Kleinjung F, Meier C, Paraschin K, Ghofrani HA, Simonneau G; REPLACE investigators. 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 Jun;9(6):573-584. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30532-4. Epub 2021 Mar 24.
27. Mihalek AD, Scott CD, Mazimba S. Evaluating Riociguat in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Real-World Perspective. *Vasc Health Risk Manag*. 2022 Oct 20;18:823-832. doi: 10.2147/VHRM.S383572. eCollection 2022.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Pulmonar*. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.
29. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:564-567
30. Aiko Ogawa et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e004029. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029.
31. Hiroki Mizoguchi et al. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5:748-755.
32. Mahmud et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2468–86 5. Pepke-Zaba J., H.A. Ghofrani and M.M. Hoeper. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2017. 26(143).
33. Jenkins D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2018. 104(18): p. 1480-1483.
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. *Relatório de Recomendação nº 913: Riociguat para hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <http://infosus.saude.sc.gov.br/index.php/Riociguat>

35. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229. Epub 2008 Feb 8.
36. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, GhofraniHA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprostfor severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322.
37. GhofraniHA, D'ArminiAM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al; CHEST-1 Study Group. Riociguatfor the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319-29
38. Simonneau G, D'ArminiAM, GhofraniHA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P et al. Riociguatfor the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-termextension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1293-302.
39. Konstantinides S.V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*, 2019. 54(3)
40. Marra A.M. et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res*, 2018. 19(1): p. 258.
41. McLaughlin V.V. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a nearly access study. *BMC Pulm Med*, 2017. 17(1): p. 216
42. CONITEC - Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico - Fevereiro/2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguat_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf
43. Wang L, Zhu L, Wu Y, Li Q, Liu H. Riociguat therapy for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Oct;10(10):11117-11128.
44. Ying M, Song J, Gu S, Zhao R, Li M. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 4;100(22):e26211
45. National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido) - Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/riociguat-adempasnot-for-use-inpatients-with-pulmonary-hypertension-associated-withidiopathic-interstitial-pneumonias>.

46. Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia): Disponível em: www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/100114riociguatAdempas/Briefing_note_riociguat_Adempas
47. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG/País de Gales): Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/558>
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá). Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/
49. Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary hypertension-specific therapy. UpToDate. Ago 2021.
50. Benza RL, Langleben D, Hemnes AR, Vonk Noordegraaf A, Rosenkranz S, Thenappan T, Hassoun PM, Preston IR, Ghio S, Badagliacca R, Vizza CD, Lang IM, Meier C, Grünig E. Riociguat and the right ventricle in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2022 Oct 5;31(166):220061.
51. Marra AM, Egenlauf B, Ehlken N, et al.. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2015; 195: 19–26.

8. Outras Informações – conceitos

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados

a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.