



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 909/2021

Vitória, 09 de agosto de 2021

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de São Gabriel da Palha – MM. Juiz de Direito Dr. João Carlos Lopes Monteiro Lobato Fraga – sobre o medicamento: **Riociguat nas dosagens de: 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico juntado aos autos emitido em 23/06/21, a paciente, 67 anos, é acompanhada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moares devido quadro de hipertensão pulmonar (grupo 4) secundária a tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico, comprovado por exames. Apresentou quadro de TEP agudo em agosto de 2020, sendo portadora de TEP crônico, evoluindo com hipertensão pulmonar importante, síncope e dispneia aos pequenos esforços, quadro gravíssimo com potencial risco de vida. A doença da qual a paciente é portadora (hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo pulmonar crônico) não se confunde com a hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1) e possui tratamento diferenciado. Isso porque o Protocolo de Hipertensão Arterial Pulmonar exclui expressamente a utilização destes medicamentos na doença da qual a autora é portadora. Paciente pertence ao Grupo 4 da classificação de Hipertensão Pulmonar pela OMS. Sabe-se que o tratamento padrão-ouro para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica é a intervenção cirúrgica, porém trata-se de paciente sem indicação de cirurgia já que apresenta defeitos perfusionais distais. Profissional informa que diante da ausência de comprovação na literatura científica da eficácia dos demais tratamentos medicamentosos (sildenafil e bosentana) nes-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

se grupo específico de pacientes (Grupo 4 classificação OMS), indicam formalmente o início da medicação Riociguate (Adempas).

2. Consta receita médica em papel timbrado da EBSEH e LME com prescrição do medicamento Riociguate nas dosagens de: 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2mg, 2,5mg.
3. Consta protocolo de atendimento junto a Farmácia Cidadã de Nova Venécia de solicitação do medicamento.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. Portaria Nº 35 do Ministério da Saúde, 16 de janeiro de 2014 – publicada no DOU de 17/01/2014 (nº 12, seção 1, pág. 91), que aprova o Protocolo Clínico Diretrizes terapêuticas da Hipertensão arterial Pulmonar.

DA PATOLOGIA

1. **Hipertensão pulmonar (HP)** é uma síndrome clínica e hemodinâmica definida como pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg. Resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer associada tanto a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar.
2. A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é caracterizada por pressão arterial média elevada da artéria pulmonar ((PAPm) \geq 25 mmHg) devido à obstrução tromboembólica arterial pulmonar (persistência de trombos organizados). Geralmente



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

acomete pacientes com história conhecida de embolia pulmonar (EP) e PAP elevado persistente por mais de 6 meses após o diagnóstico de EP. O nível elevado de PAP decorrente da obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares, seguida de remodelação distal, resulta em hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência ventricular direita.

3. Intolerância ao exercício, fadiga e dispneia são os sintomas mais comumente relatados. Nos casos mais graves da doença, os pacientes podem relatar tonturas, síncope, dor torácica, hemoptise e edema de perna.

DO TRATAMENTO

1. No SUS, apesar de haver protocolo clínico que trata da hipertensão pulmonar, o mesmo se limita apenas ao tratamento do Grupo 1 - Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), sendo os demais grupos excluídos deste protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS.
2. Após confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado (p. ex: varfarina), independente de ter indicação ou não à endarterectomia pulmonar. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar, atualmente o único tratamento curativo. A realização deste procedimento está prevista na tabela de procedimentos do SUS.
3. A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião. Para os pacientes inelegíveis à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão.
4. Recomendações de tratamento medicamentoso:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

- Riociguate $\leq 2,5$ mg 3 três vezes ao dia.
 - Evitar o uso de bloqueadores de canais de cálcio.
 - Considerar uso off-label de medicamentos aprovados para tratamento da hipertensão arterial pulmonar como os inibidores da fosfodiesterase (p. ex: sildenafil e tadalafila), antagonistas dos receptores de endotelina (p. ex: bosentana, ambrisentana) e prostanoídes (p. ex: epoprostenol e treprostinil).
5. Em casos de persistência/recorrência à qualquer tratamento citado acima, considerar transplante pulmonar.

DO PLEITO

1. **Riociguate (Adempas[®]):** de acordo com a bula do medicamento registrada na ANVISA, o mesmo está indicado no tratamento da Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da OMS.

1.1 Atua na estimulação da enzima cardiopulmonar guanilil-ciclase solúvel (GCs), que é 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 o tônus vascular, a proliferação, a fibrose e a inflamação. Riociguate sensibiliza a enzima GCs para o NO endógeno através da estabilização da ligação de NO-GCs e também por estimulação direta da enzima GCs em outro local de ligação. A estimulação da via de sinalização NO-GCs-GMPc (óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel – monofosfato cíclico de guanosina) leva ao aumento da geração de GMPc e subsequente vasodilatação melhorando assim, a função do ventrículo direito, através da redução da pós carga.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Riociguate** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hipertensão Arterial Pulmonar, no entanto, este protocolo aborda apenas o grupo 1 de HAP. A paciente em questão apresenta-se no grupo 4, sendo assim um critério de exclusão do protocolo.
3. Não obstante, para obter o tratamento da patologia que acomete a requerente no SUS, os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar **endarterectomia pulmonar, atualmente o único tratamento curativo. A realização deste procedimento está prevista na tabela de procedimentos do SUS.**
4. A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião.
5. Para os pacientes inelegíveis à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão.
6. Apesar de não haver outra opção de tratamento medicamentoso específico para HPTEC, as evidências científicas disponíveis são incipientes para embasar o uso do medicamento Riociguate de uma forma que garanta efetivo benefício clínico. Há apenas um ensaio clínico de boa qualidade metodológica, mas que avaliou a eficácia do medicamento comparada ao placebo por um curto período e não considerou desfechos relevantes como mortalidade, sobrevida global ou número de hospitalizações. Ademais, quando avaliamos os desfechos mais centrados no paciente deste estudo (qualidade de vida e piora clínica) o uso do riociguate não apresentou benefícios. A presença de poucos estudos que avaliaram o uso desse medicamento para a HPTEC



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

inoperável em questão aumenta deliberadamente o grau de incerteza de benefícios e segurança a longo prazo.

7. Dessa forma a CONITEC, avaliou em fevereiro de 2018 e março de 2020, o uso de Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente, concluindo que 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 tratamentos de suporte utilizados no SUS.
8. **De acordo com estes relatórios, Riociguate foi estatisticamente superior a placebo para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D). 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, há incertezas se as diferenças são quantitativamente e clinicamente importantes. Frente ao exposto, a Conitec recomendou a não incorporação no SUS do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.
9. **Assim, apesar da terapia com Riociguate não ser curativa e seus efeitos serem relativamente modestos, o mesmo está indicado em algumas situações especiais. Isso se aplica àqueles pacientes nos quais a cirurgia (tromboendarterectomia) não é possível devido à distribuição anatômica de sua doença, à extensão de sua doença ou às comorbidades ou quando a doença é recorrente/persistente apesar da cirurgia.**
10. No presente caso, trata-se de paciente de 67 anos, quadro de hipertensão pulmonar



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

secundária a tromboembolismo pulmonar (TEP) crônico, comprovado por exames. Apresentou quadro de TEP agudo em agosto de 2020, sendo portadora de TEP crônico, evoluindo com hipertensão pulmonar importante, síncope e dispneia aos pequenos esforços, quadro gravíssimo com potencial risco de vida. Laudo médico informa que a mesma não possui indicação de cirurgia já que apresenta defeitos perfusionais distais.

11. **Neste caso, apesar de constar comprovante de solicitação administrativa do medicamento, não consta documento comprobatório da negativa de fornecimento do mesmo. Da mesma forma, não constam resultados de exames que comprovem a condição clínica alegada em laudo médico.**

12. Frente ao exposto, considerando o diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) e paciente em acompanhamento em ambulatório especializado de pneumologia, considerando que atualmente o único tratamento curativo disponível no SUS para esta patologia é a endarterectomia pulmonar, e que de acordo com laudo médico juntado aos autos tal procedimento encontra-se contraindicado para esta paciente, considerando a ausência de tratamento medicamentoso específico disponível para HPTEC, este Núcleo entende que em caso de confirmação da impossibilidade de realização da endarterectomia pulmonar o medicamento ora pleiteado pode se constituir em uma opção terapêutica para o tratamento, sendo as consequências clínicas de inteira responsabilidade dos prescritores.





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

REFERÊNCIAS

Ministério da Saúde – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Novembro de 2013. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/AmbrisentanaBosentana-HAP-final.pdf>>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 35, de 16 de janeiro de 2014**. Aprova o Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Disponível em <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hipertensao-arterial-pulmonar-2014.pdf>>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

CONITEC. Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014. Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

LOPES, A.A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar. Setembro / 2005. Disponível em <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>>. Acesso em: 09 de agosto de 2021.

Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguate_HPTEC_519_2020.pdf. Acesso em: 09 de agosto de 2021.