

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE RIOCIGUATE COMPARADO AO PLACEBO E A MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF RIOCIGUATE COMPARED TO PLACEBO AND DRUGS AVAILABLE IN BRAZILIAN PUBLIC HEALTH FOR TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, wattusy.araujo@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO: *Tecnologia:* Riociguat e outros medicamentos de controle da hipertensão pulmonar. *Indicação:* Tratamento de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). *Pergunta:* Há superioridade em eficácia e segurança do riociguat, comparado a medicamentos disponíveis no SUS, no tratamento de HPTEC inoperável ou operada com hipertensão pulmonar residual? *Métodos:* Revisão rápida de evidências (overview) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). *Resultados:* Foram selecionadas 4 e incluídas 2 revisões sistemáticas. *Conclusão:* Comparado ao placebo, em tratamento de curto prazo de HPTEC, riociguat melhora a tolerância ao exercício, aumenta a chance de melhora da classificação funcional e tem similar risco de eventos adversos sérios, porém não reduz a mortalidade. Treprostinil tem efeitos similares a riociguat. Entretanto, ambrisentana, bosentana, macitentan ou sildenafil não diferem do placebo no tratamento de HPTEC.

Palavras-chave: Revisão Sistemática. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. Riociguat.

ABSTRACT: *Technology:* Riociguat and other drugs to control pulmonary hypertension. *Indication:* Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Question:* Is riociguat more effective and safe than other drugs available in the Brazilian Public Health System for the treatment of inoperable or recurrent CTEPH? *Methods:* Rapid review of evidence (overview) from systematic

reviews, with a bibliographic search in the PUBMED database, using a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Methodological Quality Assessment of Systematic Reviews). **Results:** Four systematic reviews were selected and two included in this study. **Conclusion:** Compared to placebo, in the short-term treatment of CTEPH, riociguat improves exercise tolerance, increases the chance of improving functional classification, and has a similar risk of serious adverse events, but does not reduce mortality. Treprostinil has similar effects to riociguat. However, ambrisentan, bosentan, macitentan or sildenafil do not differ from placebo in the treatment of CTEPH.

Keywords: Systematic Review. Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Riociguat.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CF: Classe funcional.

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

DM: Diferença média

DMP: Diferença média ponderada

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GCs: Guanilato ciclase solúvel

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

HPTEC: Hipertensão Pulmonar Tomboembólica Crônica

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

NYHA/WHO: New York Heart Association/ World Health Organization

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PAPm: Pressão arterial pulmonar média.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s)

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RA: Risco absoluto.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias*.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

RVP: *Resistência Vascular Pulmonar*

SUCRA: Análise *surface under the cumulative ranking curve*.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos.

INTRODUÇÃO

Contexto

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) está classificada dentro do Grupo IV da Classificação de Hipertensão Pulmonar.¹ Trata-se de uma forma de hipertensão arterial pulmonar (HAP) causada pela obstrução da vasculatura pulmonar por material tromboembólico fibrótico organizado, que leva ao aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), aumento progressivo da pressão na artéria pulmonar e insuficiência cardíaca direita.² É uma das causas mais frequentes de hipertensão pulmonar, podendo acometer cerca de 3% de todos os pacientes com tromboembolia pulmonar aguda.³

O diagnóstico de HPTEC pode ser confirmado através de cintilografia pulmonar de inalação/perfusão, angiotomografia das artérias pulmonares ou arteriografia pulmonar, após, pelo menos, três meses de anticoagulação efetiva, associada a hipertensão pulmonar confirmada de forma invasiva (pressão média da artéria pulmonar > 20 mmHg). A ressonância magnética pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial de HPTEC.⁴

A classificação Funcional de HAP (incluindo HPTEC), da NYHA/WHO, compreende: CF-I – pacientes com HAP, mas sem limitação da capacidade de exercício (as atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope); CF-II – a HAP resulta em discreta limitação da capacidade de exercício (esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope); CF-III – há relevante limitação capacidade de exercício (os pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope); CF-IV – há incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas (há sinais de falência ventricular direita, dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, o desconforto aumenta com qualquer esforço feito).⁵

O tratamento de escolha e potencialmente curativo é a tromboendarterectomia pulmonar, procedimento cirúrgico para retirada do endotélio e o trombo fibrótico organizado. No

entanto, até 40% dos pacientes são considerados tecnicamente inoperáveis e ainda 17-31% desenvolvem hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a tromboendarterectomia.^{2,6,7}

Todos os pacientes com HPTEC deverão ser tratados com anticoagulante indefinidamente, salvo se contraindicação. Além disso, o tratamento clínico inclui o uso de diuréticos e oxigenioterapia domiciliar nos casos indicados. Outras possibilidades terapêuticas são drogas que atuam em uma das três vias clássicas da hipertensão pulmonar: a via da prostaciclina (iloprostá), a via da endotelina (bosentana), a via do óxido nítrico (sildenafil), além de uma nova classe terapêutica, um estimulador da GCs (riociguat), que também atua na via do óxido nítrico.⁸

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento Adempas®, princípio ativo riociguat, possui registro na ANVISA número 1705601070081, validade 01/10/2025.⁹

Estágio de incorporação ao SUS

A CONITEC, em sua 83ª reunião ordinária, no dia 06 de novembro de 2019, recomendou a não incorporação, ao SUS, do riociguat para tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. A medicação não foi considerada custo-efetiva devido a incertezas nas evidências em relação à eficácia a longo prazo e às fragilidades dos estudos econômicos apresentados.¹⁰

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O PCDT nacional de 2014, do Ministério da Saúde, aborda sobre a HAP, mas não subdivide o tratamento de acordo com a classificação em grupos da HAP.⁵

O Estado de Goiás dispõe de PCDT próprio, de HPTEC, que recomenda o tratamento com riociguat para pacientes inoperáveis ou com hipertensão pulmonar residual após tromboendarterectomia. Os mesmos deverão estar sintomáticos, pelo menos em CF-II, escore

de TC6M abaixo do valor previsto e ter cateterismo cardíaco que confirme a hipertensão pulmonar, com PAPm>20mmHg e RVP de pelo menos 3 Wood.¹¹

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Há superioridade em eficácia e segurança do riociguate, comparado a medicamentos disponíveis no SUS, no tratamento de HPTEC inoperável ou operada com hipertensão pulmonar residual?

P: Pacientes com diagnóstico de HPTEC acima de 18 anos, sintomáticos (pelo menos em CF II), considerados tecnicamente inoperáveis ou com hipertensão pulmonar residual após tromboendartectomia.

I: Riociguate associado a terapia padrão.

C: placebo, iloprostá, treprostínil, macitentaná, ambrisentaná, bosentaná ou sildenafilá associados a terapia padrão.

O: melhora na distância percorrida no TC6M, redução da RVP, melhora na classificação funcional da NYHA/WHO, redução de mortalidade, redução da incidência de piora clínica, eventos adversos e eventos adversos graves.

S: revisões sistemáticas (RS)

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹²

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS que avaliassem a eficácia e segurança da utilização de riociguate, comparada a outras terapias e placebo, investigando os efeitos de curto, médio e longo prazo do tratamento de HPTEC.

As RS, para serem selecionadas, deveriam: ter sido publicadas o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2022; ter meta-análise, resumindo os dados dos desfechos. Na escolha das RS, foi feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED, em janeiro de 2022, conforme o quadro 1. Busca adicional foi realizada na página eletrônica da CONITEC, por relatórios (com pareceres técnico-científicos) produzidos pelo Ministério da Saúde.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
((Thromboembolic Pulmonary Hypertension[Text Word]) AND (Riociguat[Text Word])) AND (systematic[sb])	4

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 4 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 2 RS. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, verificando se cumpriam os critérios de inclusão, sendo ambas escolhidas para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das RS foi avaliada através da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), versão 2.¹³

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Wardle <i>et al.</i>¹⁴
Objetivo	Avaliar a eficácia dos estimuladores da GCs (riociguate) no tratamento da hipertensão pulmonar
Métodos	RS da Colaboração Cochrane, de 5 ECR (n= 962 participantes), curta duração (menor que 16 semanas) com meta-análise, evidências avaliadas através do sistema GRADE, com análise do risco de viés através do RoB da Colaboração Cochrane.
Conclusões	Em tratamento de curto prazo (16 semanas), riociguate era superior ao placebo para obter mudança da capacidade de exercício, mensurada pelo TC6M, e aumentava a chance de melhora da classificação funcional da NYHA-WHO. Riociguate era similar ao placebo, pois não reduzia a chance de mortalidade. Riociguate é uma droga segura, pois não difere do placebo na chance de eventos adversos sérios.
Limitações	Mais estudos são necessários para avaliar o uso em outras formas de hipertensão pulmonar, inclusive outros grupos populacionais como crianças. Esclarecer o posicionamento nos algoritmos de tratamento. Os efeitos sobre a mortalidade requerem investigação adicional a longo prazo.
Evidência	RS com confiabilidade ALTA (conforme AMSTAR-2 ¹³)

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Chen, Y <i>et al.</i> ¹⁵
Objetivo	Comparar todos os medicamentos direcionados à HAP que são usados para tratar HPTEC e classificar sua eficácia pela aplicação de meta-análise de rede.
Métodos	RS de 8 ECR (n= 703 participantes com HPTEC), com meta-análise tradicional de rede.
Conclusões	<p>Riociguate, treprostínil e macitentan promovem maior ganho de distância percorrida no TC6M, estatisticamente superior ao placebo, porém apenas riociguate e treprostínil apresentaram superioridade clinicamente relevante.</p> <p>Treprostínil e riociguate tinham maior chance que o placebo para obter melhora da classe funcional de NYHA/WHO.</p> <p>Treprostínil, riociguate, bosentana e iloprostina promovem redução estatística significativa na PRV, comparados ao placebo.</p> <p>Bosentana, riociguate, macitentan ou treprostínil foram estatisticamente similares ao placebo na incidência de piora clínica.</p>
Limitações	<p>A análise é pouco confiável devido ao pequeno número de estudos para cada medicamento.</p> <p>Os seguintes fatores podem ter afetado os resultados: diferentes desenhos de ECRs, diferentes conceituações dos desfechos e tamanho amostral muito pequeno em vários estudos.</p>
Evidência	RS com confiabilidade BAIXA (conforme AMSTAR-2 ¹³)

Fonte: os autores deste artigo.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹³																Confia- bilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Wardle <i>et al.</i> ¹⁴	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	ALTA
Chen <i>et al.</i> ¹⁵	S	S	S	S	S	S	SP	SP	SP	N	S	S	S	S	N	S	BAIXA

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os autores deste artigo.

Síntese dos resultados

A RS da Colaboração Cochrane¹⁴ incluiu cinco ECR que compararam riociguate ao placebo no tratamento de adultos (>18 anos) com hipertensão pulmonar de etiologias variadas (HAP, HPTEC e insuficiência cardíaca esquerda). A duração dos estudos foi de 16 semanas ou menos. Os ECR foram avaliados como tendo risco moderado a alto de viés através do RoB. Foi incluída apenas um ECR (n= 262 participantes) de tratamento de HPTEC, com risco moderado de viés. Houve avaliação da qualidade das evidências através do sistema GRADE.¹⁴

No tratamento de curto prazo (16 semanas) de pessoas com HPTEC, na avaliação da mudança da capacidade de exercício, mensurada pelo TC6M, riociguate era superior ao placebo, pois obtinha ganho de maior distância percorrida no teste (DM= 45 m [24; 66] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE),¹⁴ diferença essa que é clinicamente relevante, pois para TC6M o valor de MCID= 41 m.¹⁶

Riociguate, comparado ao placebo, também tinha maior chance de promover melhora da classificação funcional da NYHA-WHO (RA= 33% versus RA= 14,9%; OR= 2,8 [1,43; 5,46] IC95%, moderada certeza de evidência no GRADE). Já em outro importante desfecho primário, mortalidade, não houve diferença estatisticamente significativa entre riociguate e placebo (OR= 0,30 [0,05; 1,96] IC95%, baixa certeza de evidência no GRADE).¹⁴

No aspecto de segurança da medicação, quanto ao desfecho de efeitos adversos graves, não havia diferença entre riociguate e placebo (OR= 1,29 [0,65; 2,56] IC95%, moderada certeza de evidência no GRADE).¹⁴ Os eventos adversos graves que ocorreram no ECR¹⁷ não foram

relacionados ao estudo. Os eventos adversos mais comuns (seja no tratamento ativo ou com placebo) eram edema periférico, tontura, tosse e cefaléia.¹⁷ Assim, riociguate parece ser uma droga segura para tratar HPTEC inoperável ou persistente após cirurgia.

A RS de Wardle et al.¹⁴ ainda afirma que o tratamento com riociguate é recomendado apenas para casos HPTEC inoperável ou recorrentes após cirurgia, pois foi avaliado em ECR¹⁷ apenas para esses casos. Riociguate melhorou a tolerância ao exercício, reduziu a incidência de piora clínica e possivelmente reduziu as pressões da artéria pulmonar¹⁴ (apenas que os valores não foram apresentados¹⁴ no ECR¹⁷). Não há evidências para o uso de riociguate em substituição a endarterectomia nos casos de HPTEC operável.¹⁴

A RS com meta-análise de rede de Chen *et al.*¹⁵ incluiu 8 ECR (n= 703 participantes) que compararam vários medicamentos — macitentana (1 ECR, n= 80), bosentana (2 ECR, n= 183), ambrisentana (1 ECR, n= 33), treprostínil (1 ECR, n= 105), sildenafil (1 ECR, n= 19), iloprost (1 ECR, n= 22) e riociguate (1 ECR, n= 261) ao placebo no tratamento de pessoas adultas com HPTEC (um dos estudos com HPTEC comparou riociguate a treprostínil). A duração dos ECR foi de 16 semanas ou menos. Após analisar com o RoB, os autores consideraram que o risco de viés dos ECR, porém vários estudos têm um tamanho amostral muito pequeno, aumentando muito o risco de erro beta (dificuldade de encontrar diferenças estatisticamente significativas). Na metanálise de rede houve análise SUCRA.¹⁵

Os resultados da metanálise de rede¹⁵ sugerem que apenas riociguate (DMP= 45 m [23,9; 66,1] IC95%), treprostínil (DMP= 41,6 m [17,1; 66,1] IC95%) e macitentana (DMP= 34 m [3,5; 64,5] IC95%) eram estatisticamente superiores ao placebo para alcançar maior ganho de capacidade de exercício (mensurada pelo TC6M),¹⁵ porém apenas riociguate e treprostínil apresentaram valores clinicamente relevantes, pois para TC6M o valor de MCID= 41 m. Os rankings da análise SUCRA demonstram maior evidência que riociguate (80,4%), treprostínil (74,6%) e macitentana (64,0%) tiveram efeitos significativos. Bosentana, sildenafil, ambrisentana não foram diferentes estatisticamente do placebo nos resultados do TC6M.¹⁵

Em relação à chance de melhora da classe funcional de NYHA/WHO, apenas treprostínil (OR= 4.20, IC 95%: 1.03–17.14) e riociguate (OR= 2.80, IC 95%: 1.43–5.46) eram superiores ao placebo. Sildenafil, bosentana e macitentana não tinham diferença estatística

significativa do placebo.¹⁵

Quanto à redução da RVP, treprostínil (DMP= $-287,20 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ [-409,9; -164,5] IC95%), riociguat (DMP= $-249,00 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ [-320,3; -177,7] IC95%), bosentana (DMP= $-176,0 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ [-258,13; -93,9] IC 95%) e iloprost (DMP= $-167,00 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ [-223,7; -110,4] IC 95%) foram significativamente melhores que o placebo, porém sildenafil não foi estatisticamente superior ao placebo.¹⁵

Nem bosentana, riociguat, macitentan ou treprostínil foram diferentes estatisticamente do placebo no risco absoluto de piora clínica, ou seja, essas drogas não reduziram a incidência de piora clínica.¹⁵

Essa RS¹⁵ com meta-análise de rede incluiu ECR de diferentes desenhos, critérios e desfechos, além de tamanho amostral muito pequeno na maioria dos estudos, o que contribuiu para que não fossem encontradas diferenças significativas em muitos desfechos para vários medicamentos. Ainda sim, a RS¹⁵ concluiu que riociguat e treprostínil foram superiores aos outros cinco medicamentos analisados, em eficácia e segurança.

CONCLUSÃO

Evidências de um único ECR, analisado pelas RS selecionadas, indicam que riociguat, comparado ao placebo, em tratamento de curto prazo (16 semanas): melhora a tolerância ao exercício (mensurada por TC6M), com alta certeza de evidência (GRADE); aumenta a chance de melhora da classificação funcional da NYHA-WHO, com moderada certeza de evidência (GRADE); não tem efeito sobre a mortalidade, com baixa certeza de evidência (GRADE); e é uma droga segura, pois não difere do placebo no risco de eventos adversos sérios, com moderada certeza de evidência (GRADE).

Uma meta-análise de estudos de baixa confiabilidade estatística, em sua maioria, sugere que, quando comparados ao placebo: riociguat e treprostínil promovem melhora clínica significativa na tolerância ao exercício (mensurada por TC6M) e tinha maior chance para obter melhora da classe funcional de NYHA-WHO; treprostínil, riociguat, bosentana e iloprost promoviam redução da RVP; bosentana, riociguat, macitentan ou treprostínil não

reduzem a incidência de piora clínica.

Portanto, não existem evidências confiáveis que suportem a indicação de ambrisentana, bosentana, iloprosta e sildenafil, drogas disponíveis no SUS, para tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Ressalta-se que riociguat é o único medicamento aprovado pela ANVISA e disponível no Brasil para o tratamento específico da HPTEC inoperável e persistente/recorrente.

Por se tratar de doença rara e de difícil tratamento, não há muitos estudos sobre HPTEC, especialmente com seguimento de longo prazo e com alta qualidade metodológica (tamanho amostral adequado, padronização de desfechos, etc.).

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Wattusy não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):177. Available: [http://www.revespcardiol.org/en/linksolver/ft/pii/S1885-5857\(16\)00024-4](http://www.revespcardiol.org/en/linksolver/ft/pii/S1885-5857(16)00024-4).
2. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-1302.
3. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
4. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200204. Disponível em:

Araújo WEC, Barbosa AM. Eficácia e segurança de riociguat comparado ao placebo e a medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: revisão rápida de evidências. *Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública de Goiás "Candido Santiago"*. 2022;8(e80010):1-14.

https://www.jornaldepneumologia.com.br/export-pdf/3396/2020_46_6_3396_portugues.pdf.

5. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar [Internet]. Brasília; 2014.
6. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):383-387.
7. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):702-710.
8. 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
9. Bayer S.A. Adempas®: bula do profissional [Internet]. São Paulo: Bayer; 2021. 29 p. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560107>
10. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico [Internet]. Brasília; 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguate_HPTEC_519_2020.pdf
11. Secretaria do Estado de Saúde (GO). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar Tromboembólica Crônica no Estado de Goiás. Goiânia: SESGO; 2021. Disponível em: <http://repositorio.saude.go.gov.br/xmlui/handle/123456789/91>
12. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
14. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RM, Gibbs JS. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 2;2016(8):CD011205. Available: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011205.pub2>.
15. Chen Y, Li F, Luo J, Chen J, Luo P, Li J. Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Can Respir J.* 2021;2021:1626971. Available: <https://doi.org/10.1155/2021/1626971>.

Araújo WEC, Barbosa AM. Eficácia e segurança de riociguate comparado ao placebo e a medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: revisão rápida de evidências. *Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública de Goiás "Candido Santiago".* 2022;8(e80010):1-14.

16. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The minimal important difference in borg dyspnea score in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 May 4];13(6):842–9. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201512-824OC>.

17. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329.