

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 11/2016**

**Riociguate para o tratamento da
hipertensão pulmonar tromboembólica
crônica**

**Belo Horizonte
Julho - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e

Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Adempas[®] (riociguate).

Indicação na bula: tratamento de pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4) inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde⁽¹⁹⁾.

Pergunta: eficácia e segurança do riociguate em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Evidências: foi analisada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do riociguate em relação ao placebo. O riociguate demonstrou eficácia, embora apresentou um perfil de segurança modesto.

Não foram encontrados estudos que evidenciassem a eficácia e a segurança do riociguate em relação a outros medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar ou que venham a ser indicados para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Conclusões: riociguate é indicado para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, é uma alternativa não cirúrgica para os pacientes e as demais opções terapêuticas não possuem indicação específica para este fim.

CONTEXTO

A hipertensão pulmonar (HP) ocorre quando a pressão é anormalmente alta nas artérias pulmonares ou na irrigação vascular dos pulmões e geralmente sobrecarrega o lado direito do coração, podendo ser causada por uma condição médica, como as doenças pulmonares e cardíacas e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A hipertensão arterial pulmonar (HAP) se refere à HP relacionada diretamente com as artérias que conduzem o sangue dos pulmões ao coração, e, nestes casos, a pressão no lado direito do coração é muito maior do que os pacientes que possuem HP decorrente de outras causas⁽¹⁾. Segue abaixo (Quadro 1) a classificação clínica resumida da HP e mantida pelo V Simpósio Mundial de HP realizado em 2013, na cidade de Nice, França⁽²⁾:

Quadro 1. Classificação resumida da HP, de acordo com o V Simpósio Mundial de HP

Grupo 1	Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
Grupo 2	Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda
Grupo 3	Hipertensão Pulmonar a Doença Pulmonar ou Hipoxemia
Grupo 4	Hipertensão Pulmonar por Doença Tromboembólica Crônica (HPTEC)
Grupo 5	Hipertensão Pulmonar por Mecanismo Multifatorial Desconhecido

Fonte: adaptado de Simonneau et al (2013)⁽²⁾.

O TEP é uma situação clínica que, em geral, é grave e se caracteriza pela migração de um ou mais coágulos das veias sistêmicas para o leito vascular pulmonar. A HP persistente observada após um episódio de TEP e excluída de outras causas prováveis é denominada hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)^(3,4). Portanto, a HPTEC pertence ao Grupo 4 da HP (Quadro 1) e resulta de uma obstrução vascular pulmonar caracterizada por um TEP instalado e/ou uma trombose vascular pulmonar progressiva⁽⁵⁾.

Apesar de ser uma condição comum, uma parcela menor de pacientes que sofrem de TEP agudo desenvolvem HPTEC e apenas metade destes sofreram um evento de TEP agudo diagnosticado. Portanto, para melhor identificar pacientes com TEP que são mais propensos a desenvolver HPTEC, muitos estudos tem avaliado os fatores de risco potenciais no momento do TEP e do HPTEC, incluindo fatores demográficos, detalhes clínicos específicos do TEP, a presença de condições médicas subjacentes e anormalidades trombofílicas¹⁽⁵⁾.

1-População acometida: Indivíduos com história de TEP^(3,6) na faixa etária de 40 a 50 anos, embora a HPTEC tenha sido relatada em pacientes em outras faixas etárias⁽⁴⁾ e que não apresentavam um histórico de TEP clinicamente manifesta^(4,7).

2-Prevalência/Incidência: A HPTEC está associada a considerável morbidade e mortalidade⁽⁸⁾, a sua incidência é desconhecida, mas estima-se que ela pode ser alta⁽⁶⁾. A HPTEC ocorre em 2-4% dos pacientes após TEP agudo⁽⁸⁾, considerando que TEP possui uma incidência anual estimada de 20 a 70 por 100.000 pessoas, a incidência anual teórica de HPTEC deve estar em torno de 28 casos por um milhão de indivíduos⁽⁵⁾. No entanto, o diagnóstico da HPTEC pode estar subestimado pelo fato de alguns pacientes não terem uma história de TEP clinicamente manifesta^(4,7) e as evidências serem limitadas quanto a incidência da HPTEC assintomática⁽⁷⁾.

3-Curso da doença: Pacientes com HPTEC geralmente apresentam sintomas sutis ou não específicos⁽⁶⁾. O principal sintoma da HPTEC é a dispneia progressiva, que pode estar acompanhada de tosse seca. A síncope (desmaio) e a opressão retroesternal, com dor precordial, aos esforços são mais comuns nos casos terminais, em que se observa a pressão na artéria pulmonar com valores muito elevados^(3,9) e estão relacionados com a redução do débito cardíaco de alguns pacientes. Sinais de cor *pulmonale*, tais como edema de membros inferiores, hepatoesplenomegalia, ascite e estase jugular, podem estar presentes, refletindo a falência do ventrículo direito⁽⁹⁾.

¹ Anticorpos antifosfolípidos, mutação fator V Leiden, anormalidades de hemoglobina, aumento no nível do fator VIII e de lipoproteína plasmática.

Abaixo (Quadro 2) está descrito o sistema de classificação de insuficiência cardíaca modificada para HP (Classificação Funcional da New York Heart Association - NYHA, atualizada pela Organização Mundial de Saúde - OMS) mais comumente utilizado para auxiliar na interpretação da HP, de acordo com a gravidade dos sintomas e o quanto os pacientes são limitados durante a atividade física^(10,11).

Quadro 2. Classificação Funcional (CF-OMS) modificada para HP⁽¹⁰⁾.

Classe 1	Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. As atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe 2	Pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
Classe 3	Pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Esses 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.
Classe 4	Pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Fonte: adaptado de American Heart Association (2015)⁽¹⁰⁾.

Estes sinais e sintomas, embora comuns às diversas etiologias que compõem o quadro de HP, quando associados a exames de imagem, como o radiológico de tórax, em indivíduos predisponentes e com histórico prévio de TEP, contribuem

muito para o diagnóstico do HPTEC⁽³⁾. Como muitos destes pacientes apresentam características clínicas semelhantes da HP e falência do ventrículo direito, a confirmação do diagnóstico da HPTEC torna-se ainda mais necessária, por ser esta uma condição tratável e potencialmente curável com cirurgia de tromboendarterectomia⁽⁵⁾. Os pacientes que não se submetem a cirurgia ou sofrem de HP persistente ou recorrente após tromboendarterectomia enfrentam um mau prognóstico⁽¹²⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Adempas[®]

2-Princípio ativo: riociguate

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 170560107. Validade: 10/2020.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: tratamento de adultos com HPTEC (Grupo 4) inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a CF-OMS e HAP para melhorar a capacidade de exercício, melhorar a CF-OMS e para atrasar a piora clínica.

b) EMA

Sim Não

Indicação: tratamento de pacientes adultos com HPTEC e com CF-OMS II-III inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a CF-OMS e com HAP CF-OMS II-III, em monoterapia ou em combinação com antagonistas do receptor de endotelina, para melhorar a capacidade de exercício.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

A tromboendarterectomia é o tratamento de escolha para os pacientes com HPTEC, CF-OMS II-IV, uma vez que é uma opção com potencial de cura. A seleção de pacientes para a cirurgia depende da extensão e localização dos trombos em relação ao grau de HP e levando em consideração a idade e a presença de comorbidades. Trombos proximais representam a indicação ideal, enquanto as obstruções mais distais podem impedir o sucesso do procedimento. Para os casos mais graves, a membrana de oxigenação extracorpórea é recomendada no pós-operatório⁽¹²⁾.

Pacientes com HPTEC devem receber anticoagulantes ao longo da vida, diuréticos e oxigênio em casos de insuficiência cardíaca ou hipoxemia. O uso *off-label* de medicamentos aprovados para a HAP pode ser considerada em pacientes sintomáticos que tenham sido classificados como tendo HPTEC inoperável e em pacientes com HP persistente/recorrente após tromboendarterectomia⁽¹²⁾.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para HAP determina as seguintes linhas de tratamento medicamentoso propostas⁽¹³⁾:

- 1ª opção: bloqueador do canal de cálcio, nifedipino ou anlodipino;
- 2ª opção: iloprostá ou sildenafil;

- 3ª opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprost) ⁽¹³⁾.

Riociguate é recomendado em pacientes sintomáticos que tenham sido classificados como tendo HPTEC persistente/recorrente após o tratamento cirúrgico ou HPTEC inoperável ⁽¹²⁾.

A angioplastia com balão pulmonar pode ser considerada em pacientes que são tecnicamente não operáveis ou carregam um risco desfavorável para tromboendarterectomia ⁽¹²⁾.

O transplante bilateral de pulmão é uma opção para casos avançados que também não são adequados para a tromboendarterectomia ⁽¹²⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o riociguate é de 4,5mg/dia (WHO/ATS) ⁽¹⁴⁾. De acordo com a bula do fabricante do produto, a posologia recomendada é de três vezes ao dia, o que corresponderá com 90 comprimidos (cpr) mensais de 1,5mg (BULA). O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 10 de julho de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e de 18%. Foi utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal com riociguate (Adempas®), de acordo com a DDD.

ICMS	DDD	apresentação	Valor (R\$)		
			apresentação	cpr	90 cpr
0%		1,5 mg cpr rev	9.685,85	115,31	10.377,90
18%	4,5mg	CT BL AL plas trans X 84	12.137,44	144,50	13.005,00

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 10/07/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Riociguate é eficaz e seguro para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 10/07/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (0):

Riociguate é eficaz e seguro para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi selecionado uma revisão sistemática que avaliou o riociguate em hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) comparado com placebo.

Shanmungam et al (2015)⁽¹⁵⁾ realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos com o objetivos de avaliar a eficácia e a segurança do riociguate em relação ao placebo. 5 estudos com um total de 966 pacientes foram avaliados. Os estudos demonstraram que o riociguate foi capaz de melhorar significativamente a distância de caminhada de 6 minutos em 16 semanas de tratamento. A droga também mostrou melhora na resistência vascular pulmonar, nos níveis de peptídeo natriurético cerebral N-terminal, na classe funcional da OMS e no tempo para agravamento clínico e no *Borg score* de dispneia. Riociguate demonstrou um perfil de segurança modesto, apresentando a hipotensão como o efeito adverso mais incômodo. De acordo com os autores, o riociguate é a primeira terapia não cirúrgica que está aprovado para HPTEC e parece oferecer algum alívio, principalmente para a terça parte dos pacientes que não estão aptos para o tratamento cirúrgico e não possuem outras alternativas de tratamento, embora a hipotensão e o sangramento exigem uma monitorização cuidadosa. Os autores concluem pela necessidade de acompanhar os resultados do riociguate em longo prazo e de estudos que o comparem com outros medicamentos já existentes para o tratamento da HAP, antes que ele se torne uma opção de primeira linha.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Abaixo constam os medicamentos disponibilizados pelo SUS por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica⁽¹⁶⁾:

Princípio Ativo	Forma Farmacêutica	Componente da Assistência Farmacêutica
Ácido acetilsalicílico	Comprimido	Básico
Besilato de anlodipino	Comprimido	
Heparina sódica	Solução injetável	
Furosemida	Comprimido e solução injetável	
Hidroclorotiazida	Comprimido	
Nifedipino	Cápsula ou comprimido	
Sulfato de protamina	Solução injetável	
Varfarina sódica	Comprimido	
Ácido tranexâmico	Comprimido	Estratégico
Fibrinogênio	Solução injetável	
Ambrisentana	Comprimido	Especializado*
Bosentana	Comprimido	
Iloprostá	Solução para nebulização	
Sildenafil	Comprimido	

(*) Medicamentos disponíveis para as solicitações que preencherem os critérios de inclusão do PCDT de HAP.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações⁽¹⁷⁾:

Código	Procedimento
03.01.10.014-4	Oxigenoterapia
04.12.05.015-3	Tromboendarterectomia pulmonar
05.05.02.008-4	Transplante de pulmão unilateral
05.05.02.012-2	Transplante de pulmão bilateral
07.02.04.007-0	Cateter balão p/ angioplastia periférica

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

■ CATH.

No *Relatório de Resposta Rápida: resumo com avaliação crítica* intitulada *Quimioterapia para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica: uma análise da eficácia clínica comparativa*, o CADTH analisou revisões sistemáticas, meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações de tecnologias em saúde provenientes de várias bases de dados. Nos estudos incluídos neste relatório, riociguate foi associado à melhora significativa na distância de caminhada de 6 minutos (6-MWD), resistência vascular pulmonar (RVP), pressão média pulmonar arterial (PAP) e do débito cardíaco. As classes funcionais (CF-OMS) em pacientes que receberam riociguate mostraram mudanças significativamente favoráveis em 16 semanas em comparação com placebo. Uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo um total de onze estudos de vários projetos mostrou que, após uma terapia de três a seis meses com bosentana, os pacientes com HPTEC inoperável, bem como os pacientes com HPTEC persistente ou recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, adquiriram melhora significativa na 6-MWD, índice cardíaco, PAP, e PVR. Outro estudo descobriu que o pré-tratamento com

uma combinação de bosentana e o melhor tratamento padrão (definida como uso de anticoagulantes com ou sem diuréticos e / ou oxigênio, se clinicamente indicado) em pacientes HPTEC aguardando tromboendarterectomia demonstrou melhorias significativamente maiores em 6-MWD e resultados hemodinâmicos em comparação com o melhor tratamento padrão sozinho. Além disso, o pré-tratamento conferiu significativa remodelação no ventrículo direito em relação aos pacientes que receberam o melhor tratamento padrão sozinho. No entanto, o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva ou a duração do uso da ventilação mecânica não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. A sildenafil, administrada por via oral a 40 mg três vezes ao dia durante 12 semanas, demonstrou uma melhoria significativa da RVP, quando comparada com o placebo, mas a melhoria na 6-MWD não atingiu significância⁽¹⁸⁾.

De acordo com o CADTH, considerando a qualidade e as limitações dos estudos incluídos, não há como tirar conclusões baseadas em evidências a respeito da eficácia comparativa e segurança dos medicamentos constantes neste relatório para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, quer como monoterapia ou terapia combinada (CADTH)⁽¹⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Riociguate é indicado para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e é uma alternativa não cirúrgica para os pacientes, embora apresente um perfil de segurança modesto. As demais opções terapêuticas não possuem indicação específica para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, sugerindo, inclusive, a necessidade de uso *off-label* destes medicamentos. A eficácia do riociguate é demonstrada e comparada em relação ao placebo, o que evidencia a necessidade de estudos que avaliem o riociguate com outros medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society (ATS). ATS Patient Education Series. Pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2013, sep; Vol. 187, P1-P2. Disponível em: <<https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/pulmonary-hypertension.pdf>>. Acesso em: 09 jul. 2016.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R.[Updated clinical classification of pulmonary hypertension]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014 Oct;42 Suppl 1:45-54. doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar, 2005. Capítulo 6: Hipertensão pulmonar tromboembólica. J Bras Pneumol. 2005; 31(2):S28-S31. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=1>. Acesso em: 09 jul. 2016.
4. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. Jan. 27, 2011; 364(4):351-60. doi: 10.1056/NEJMra0910203.
5. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, Blostein M, Boutet K, Chandy G, Dennie C, Granton J, Hernandez P, Hirsch AM, Laframboise K, Levy RD, Lien D, Martel S, Shoemaker G, Swiston J, Weinkauff J; Canadian Thoracic Society Pulmonary Vascular Disease - CTEPH CPG Development Committee; Canadian Thoracic Society Canadian Respiratory Guidelines Committee. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. Can Respir J. 2010 Nov-Dec;17(6):301-34. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006154/pdf/crj17301.pdf>>. Acesso em: 09 jul. 2016.
6. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical

- Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
7. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009 Jul;124(3):256-8. doi: 10.1016/j.thromres.2009.01.003.
 8. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Thromboembolic pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med*. [May 27, 2004](#); 350(22):2257-2264. doi: 10.1056/NEJMoa032274.
 9. Teixeira RHOB, Filho MT, Filho OF, Jatene FB. Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. *Pulmão RJ*. 2015; 24(2): 61-66. Disponível em: http://sopterj.com.br/profissionais/_revista/2015/n_02/14.pdf. Acesso em: 10 jul. 2016.
 10. American Heart Association (AHA). Classes of heart failure, 2015. Disponível em: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.V4J_RvkrLIU. Acesso em 11 jul. 2016.
 11. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar, 2005. Capítulo 1: Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(2):S1-S8. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=1. Acesso em: 09 jul. 2016.

12. European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 35, de 16 de janeiro de 2014. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hipertensão arterial pulmonar. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/01/Republica----o-set2014-hap-Portaria-n-35-de-16-de-janeiro-de-2014.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2016.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Riociguat. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C02KX05>. Acesso em: 10 jul. 2016.
15. Shanmugam E, Jena A, George M. Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? *J Pharmacol Pharmacother.* 2015 Jan-Mar;6(1):3-6. doi: 10.4103/0976-500X.149132.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2016.
17. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 11 jul. 2016.
18. Drug Therapy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Review of the Comparative Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON):

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 Sep 09. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0070085/pdf/PubMedHealth_PMH0070085.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2016.

19. Bayer. Adempas®. Bula do Profissional. 24 fev. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13012442016&pIdAnexo=3128880>. Acesso em: 08 jul. 2016.