



NATS - SPDM
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina

Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: síntese de evidências

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Eduardo Loeffel Noce Gobi, Rafael Leite Pacheco,
Maykon Anderson Pires de Novais, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 05 de outubro de 2022.

1) Contexto

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma doença vascular, pulmonar progressiva, em que há persistência de trombos nas artérias pulmonares após o mínimo de três meses de anticoagulação com um defeito de perfusão pulmonar detectado por exame de imagem e PAPm > 20mmHg, POAP < 15mmHG e RVP > 3UW [Simonneau 2019]. Pode ser considerada como de incidência rara, atingindo cerca de 65 a cada 100.000 pessoas [Brasil 2014; Dalen 1975].

O tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa doença é a tromboendarterectomia pulmonar, um procedimento cirúrgico em que há a remoção do trombo obstrutivo das artérias pulmonares em pacientes de qualquer idade [32], porém cerca de 37% dos pacientes são considerados inelegíveis para esse tipo de cirurgia [6, 34].

O riociguate é um estimulante da guanilato-ciclase solúvel aprovado no Canadá, nos Estados Unidos e no Brasil [Conole 2013].

Deste modo, a avaliação criteriosa das evidências científicas, a consideração da avaliação de agências de avaliação de tecnologias e considerações sobre a custo-efetividade desta intervenção são fundamentais para uma tomada de decisão que garanta a eficiência dos sistemas de saúde.

2) Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do uso do riociguate no tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).

3) Métodos

3.1 Local e desenho do estudo

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na

diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

3.2 Critério de inclusão de estudos

(a) Tipo de participante

Pacientes com quadro clínico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente. A HPTEC poderia ou não estar associada a tratamento cirúrgico prévio.

(b) Tipo de intervenção

Riociguate, independente da dose.

(c) Tipo de comparador

Qualquer intervenção, farmacológica ou não, independentemente do tipo ou dose.

(d) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência.

Havendo algum Parecer Técnico Científico (PTC) produzido pela Conitec recentemente (últimos cinco anos), este seria utilizado.

Na ausência de um PTC, uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] seria considerada.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

3.3 Desfechos de interesse

(a) Primários

- Sobrevida global
- Eventos adversos graves

(b) Secundários

- Mudança no teste de caminhada de 6 minutos
- Quaisquer eventos adversos

3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta OpenGrey (<https://opengrey.eu>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 05 de outubro de 2022 e estão disponíveis no **Suplemento 1**. Como o termo “riociguate” e seus sinônimos são muito específicos, a busca foi realizada sem termos de população ou filtros de desenho de estudo para sensibilizar as estratégias.

(b) Busca manual

Foi realizada busca manual na base de dados de relatórios de recomendações da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec>).

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

3.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];

- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

3.7 Apresentação dos resultados

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza já apresentada pelo documento incluído. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

4) Resultados

4.1 Resultados da busca

As estratégias de busca em base eletrônicas recuperaram um total de **1567** referências. No entanto, como foram identificados três relatórios de recomendação atualizados da Conitec, os resultados dessa síntese foram baseados neles, seguindo a hierarquia de evidências proposta [Brasil 2018; Brasil 2020 e Brasil 2022]. Os resultados apresentados no **quadro 2 e 3** deste parecer foram baseados nos relatórios incluídos.

4.2 Caracterização dos PTC incluídos

O **Quadro 1** apresenta as principais características dos PTC incluídos

Quadro 1. Características da revisão sistemática incluída

Parecer	PIC	Ensaio clínico randomizados incluídos	Desfechos de interesse incluídos	Avaliação do risco de viés	Avaliação da certeza da evidência
Brasil 2018	P: Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente I: Riociguate C: Placebo	CHEST-1	<ul style="list-style-type: none"> ● Mudança na distância percorrida em 6 minutos; ● Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn.sec.cm⁻⁵); ● Mudança no NT-proBNP; ● Mudança na classe funcional WHO; ● Mudança no escore de dispneia Borg; ● Mudança no escore EQ-5D; ● Mudança no escore LPH; ● Eventos adversos graves mais comuns) 	Tabela de risco de viés da Cochrane	-
Brasil 2020	P: Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. I: Riociguate	CHEST-1	<ul style="list-style-type: none"> ● Teste de caminhada 6 minutos (TC6M), ● Mudança na CF da OMS, ● Anos ajustados por qualidade de vida (QALY), ● Eventos adversos. 	Tabela de risco de viés da Cochrane	-

	C: Placebo ou tratamento padrão				
Brasil 2022	<p>P: Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico</p> <p>I: Riociguate</p> <p>C: Placebo ou sem comparador</p>	CHEST-1	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança na distância percorrida em 6 minutos; • Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm5); • Mudança no NT-proBNP; • Mudança na classe funcional da OMS; • Mudança no escore de dispneia Borg; • Mudança no escore EQ-5D; • Mudança no escore LPH; • Incidência de eventos adversos graves e não graves 	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE

4.3 Resultados das análises de efetividade e econômicas apresentadas pelos estudos incluídos

Os principais resultados das análises de efetividade e econômicas apresentadas pelos relatórios de recomendações estão incluídos no **Quadro 2**.

Quadro 2. Principais resultados das análises de efetividade e econômicas apresentadas pelos relatórios de recomendações incluídos

Parecer	Resumo da análise de efetividade	Resumo da análise de custo-efetividade	Resumo da análise de impacto orçamentário
Brasil 2018	“Baseada em um único ensaio clínico randomizado (ECR) fase III que avaliou o uso do riociguate comparado à placebo. Considerou-se também estudos de extensão por trazerem evidências de segurança e eficácia em longo prazo. O ECR CHEST-I reportou o desfecho	“O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do riociguate como opção de primeira linha em pacientes com HPTEC comparado aos melhores cuidados recomendadas no SUS. O estudo demonstrou que a RCEI de R\$ 576.083,68 por	“O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 2,6 bilhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à estimativa da população, à previsão de custos com monitoramento e reações adversas no impacto

	<p>teste de caminhada em 6 minutos (TC6) como desfecho de eficácia principal do estudo, sendo estatisticamente significativo a favor do riociguate (46 metros, IC95% 25 a 67m). Outros desfechos como resistência vascular pulmonar (RVP) e mudança na pressão arterial pulmonar (PAPm) também foram favoráveis ao riociguate. Há incertezas quanto à capacidade preditiva desses desfechos e se as diferenças são quantitativamente e clinicamente relevantes. Desfechos importantes como sobrevida e hospitalização não foram objeto de estudo do ECR CHEST-1. Os resultados dos demais estudos apontam benefício provável do riociguate com importante sobrevida em dois anos (87%). Em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, riociguate foi bem tolerado. Eventos adversos leves foram relatados pela maioria dos pacientes dos estudos sendo tonturas e dor de cabeça, os eventos mais comuns. Eventos adversos graves foram relatados em 54% dos participantes do estudo. Síncope e hipotensão, desfechos de interesse que podem estar relacionados ao riociguate, foram observados em 10% e 8% dos pacientes respectivamente.”</p>	<p>QALY ganho. Tal valor é ainda considerado alto comparado às demais tecnologias avaliadas pela Conitec. O modelo possui limitações, sobretudo, com relação ao uso do dado de efetividade do ensaio clínico randomizado e não dos estudos de vida real com populações semelhantes à demanda de incorporação.”</p>	<p>orçamentário. Não foram realizadas análises de sensibilidade.”</p>
--	--	--	---

<p>Brasil 2020</p>	<p>“Além do ECR CHEST-1, foi incluído o estudo de extensão aberta (CHEST-2). Nesta, 237 pacientes provenientes do CHEST-1 foram acompanhados por uma mediana de 116 semanas, todos em uso de Riociguate. O medicamento foi considerado eficaz para os desfechos funcionais (CF e TC6M), escala de Borg e de qualidade de vida (Living with pulmonary hypertension questionnaire e EQ-5D-3L). Os EA foram, em sua maioria, leves: 28% nasofaringite, 23% edema periférico, 22% tontura, 18% diarreia, 16% tosse, 10% síncope, 8% hipotensão e 5% hemoptise”</p>	<p>“O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de Markov cuja Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) média foi estimada em R\$ 402.569,52/QALY. O novo modelo, apresentado pelo parecerista externo, apresentou uma RCEI maior: R\$ 816.089,17/QALY, mesmo considerando o desconto no preço do comprimido (R\$ 90,32).”</p>	<p>“O demandante estimou um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 438.398.520,36. O impacto orçamentário foi considerado subestimado, principalmente em relação ao número de casos de embolia pulmonar, estimativa inicial de 50 por 100 mil, revisada para 112 por 100 mil, gerando uma nova estimativa no valor de 889.546.200,08 em 5 anos.”</p>
<p>Brasil 2022</p>	<p>“O demandante apresentou os resultados de uma revisão sistemática realizada em novembro de 2020 e cujas estratégias foram elaboradas para buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed), LILACS, CENTRAL e EMBASE. Foram considerados para inclusão estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização, estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos. No total, foram incluídas 16 publicações, sendo cinco delas referentes ao estudo CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial), com 261</p>	<p>“No modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante, o uso de riociguate + melhores cuidados de suporte para HPTEC resultou em ganho de 2,89 anos de vida (LY) e 2,24 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.127,00/QALY incremental. Resultados de sensibilidade probabilística amparam o resultado de base, com razão de custo-efetividade incremental mediano de R\$ 365.409,00/QALY (IC 95%: R\$ 355.747,00; R\$ 375.761,00).”</p>	<p>“O demandante estimou que a incorporação do riociguate ao SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode gerar impacto orçamentário de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos ou R\$ 103.614.894,00 ao ano em média, resultado amparado pela análise probabilística, com resultado de R\$ 433.651.939,00 (IC 95%: R\$ -226.749.713,00; R\$ 1.499.847.511,00).”</p>

	<p>participantes, e três delas ao CHEST-2, com 237 participantes e sem comparador, um estudo de acesso expandido e sete publicações de estudos observacionais (dois deles referentes ao estudo EXPERT). CHEST-1 avaliou a eficácia do tratamento com riociguate e sugeriu que o uso do medicamento pode apresentar melhora significativa da capacidade de exercício medida pelo índice de distância percorrida em 6 minutos (DTC6) em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Estes benefícios foram acompanhados de boa tolerabilidade e bom perfil de segurança. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada, sendo os mais comuns cefaleia e tonturas. Uma morte no grupo riociguate, devido a insuficiência renal aguda, foi relacionada pelos autores ao medicamento em estudo. O estudo de extensão CHEST-2 mostrou que o riociguate é bem tolerado e pode ser utilizado durante longo prazo. Além disso, os índices de DTC6 e da classificação funcional da OMS foram mantidos, com taxa de sobrevida de 97% e 93% e uma taxa de sobrevida livre de agravamento clínico de 88% e 82% após um e dois anos, respectivamente.”</p>		
--	--	--	--

4.4 Recomendações dos relatórios de recomendação incluídos

O **Quadro 3** apresenta as recomendações finais e cada um dos pareceres incluídos.

Quadro 3. Recomendações finais dos pareceres incluídos.

Parecer	Recomendação final
Brasil 2018	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.
Brasil 2020	Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião ordinária, no dia 05 de março de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do Riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.
Brasil 2022	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 riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se as incertezas quanto aos benefícios do riociguate 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.

5) Discussão

5.1 Síntese dos achados

Esta síntese de evidências incluiu relatórios de recomendação da Conitec que avaliaram os efeitos do riociguate para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. As recomendações finais foram desfavoráveis à incorporação do medicamento no SUS.

De modo geral, as evidências de efetividade foram consideradas incertas e o impacto econômico da intervenção foi considerado elevado e insustentável para o SUS.

No entanto, ressalta-se que os três pareceres incluíram apenas o único ensaio clínico disponível (CHEST-1) e todos os outros estudos considerados para a tomada de decisão apresentaram altos níveis de incerteza. Um resultado com baixa certeza da evidência significa que estudos futuros ainda podem mudar substancialmente tais conclusões [Djulbegovic 2022].

5.2 Avaliação de agências de tecnologias em saúde

(a) *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Não foi realizada avaliação da tecnologia pela agência NICE.

(b) *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

Riociguate foi recomendado para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, com base no estudo CHEST-1, desde que o medicamento seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e no tratamento da doença.

5.3 Limitações desta síntese

Esta síntese possui as limitações decorrentes do conjunto de evidências disponíveis na literatura. Ressalta-se que apenas um ensaio clínico randomizado foi encontrado e incluído pelos relatórios de recomendação considerados, adicionando incertezas aos resultados.

6) Conclusão

Com base em três relatórios de recomendação da Conitec, esta síntese de evidências identificou que, em pacientes com **hipertensão pulmonar tromboembólica crônica**, a utilização de riociguate pode levar a menor gravidade da doença, porém o tempo de seguimento do estudo CHEST-1 mostrou-se curto para uma doença crônica (16 semanas). No entanto, estudos futuros podem mudar substancialmente esta recomendação devido à baixa qualidade da evidência.

O NICE não avaliou tal tecnologia, porém o CADTH recomendou a utilização do riociguat para pacientes com **hipertensão pulmonar tromboembólica crônica**. Contudo, a Conitec não recomendou a utilização da tecnologia para essa população em nenhum relatório incluído nesta síntese de evidências.

7) Referências

Brasil. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS. In: Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade, editor. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Brasil. Riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Relatório de recomendação N 383. Conitec; 2018.

Brasil. Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico. Relatório de recomendação N 519. Conitec; 2020.

Brasil. Riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Relatório de recomendação N 708. Conitec; 2022.

CHEST-1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.

Conole D, Scott LJ. Riociguat: first global approval. *Drugs*. 2013;73(17):1967-75.

Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 1975;17(4):259-70.

Darocha S, Banaszkiwicz M, Pietrasik A, Piłka M, Florczyk M, Wieteska M, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-8.

Djulfbegovic B, Ahmed MM, Hozo I, Koletsi D, Hemkens L, Price A, Riera R, Nadanovsky P, Dos Santos APP, Melo D, Pathak R, Pacheco RL, Fontes LE, Miranda E, Nunan D. High quality (certainty) evidence changes less often than low-quality evidence, but the magnitude of effect size does not systematically differ between studies with low versus high-quality evidence. *J Eval Clin Pract*. 2022 Jan 28. doi: 10.1111/jep.13657.

EXPERT. Simonneau G, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Hoeper M, Jansa P, Pittrow D, et al. Safety of Riociguat in Patients with Inoperable CTEPH and Persistent/Recurrent CTEPH: Data from the EXPERT Registry: American Thoracic Society; 2020 2020. A6049-A p.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 30 de setembro de 2020].

Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, Dytrych V, Lindner J, Linhart A. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - results of a retrospective clinical registry. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2020.

McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216. Disponível em: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0563-7>

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355:i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulmonary circulation*. 2020;10(3):2045894020938986.

van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:163-8.

Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respiratory investigation*. 2017;55(4):270-5.

8) Suplementos

Suplemento 1. Estrategia de busca para cada base dados (05/10/2022)

Base de dados	Estrategia de busca	Hits
Cochrane Library	#1 riociguat OR (Adempas)	242
Embase	#1 'riociguat'/exp OR riociguat OR adempas	826
MEDLINE	#1 "riociguat" [Supplementary Concept] OR (BAY 63-2521) OR (BAY-63-2521) OR (Adempas)	499