

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

**Análise Custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar *versus*
Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar em doentes
diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica
Crónica**

Patrícia Camões de Araújo

Orientadores:

Professor Doutor André Coelho, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Professor Doutor Ernesto José Ferrão Abreu Pereira, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Hospital Garcia de Orta

Dr^a Rita Calé Theotónio, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Hospital Garcia de Orta

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lisboa, 2024

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

**Análise Custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar *versus*
Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar em doentes
diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica
Crónica**

Patrícia Camões de Araújo

Orientadores:

Professor Doutor André Coelho, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Professor Doutor Ernesto José Ferrão Abreu Pereira, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Hospital Garcia de Orta

Dr^a Rita Calé Theotónio, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Hospital Garcia de Orta

Júri:

Presidente Professora Doutora Margarida Eiras, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Arguente Dr^a Ana Sofia Alegria Ferreira, Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal – Hospital Garcia de Orta

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

(esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2024

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Lisboa e a Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve têm o direito de arquivar e publicar esta dissertação e de a divulgar através de repositórios científicos, de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.

Este projeto não possui qualquer conflito de interesses de ordem pessoal, comercial, académico, político e financeiro nem qualquer apoio financeiro para o desenvolvimento da pesquisa que resultou na sua elaboração.

AGRADECIMENTOS

Uma dissertação de mestrado requer responsabilidade, disciplina e principalmente resiliência, no entanto, esta não teria sido possível realizar sem o apoio de algumas pessoas, às quais presto o meu agradecimento.

Primeiramente, quero agradecer ao Professor Doutor André Coelho, orientador deste trabalho, pela sua ajuda preciosa no acompanhamento contínuo, bem como por acreditar sempre no meu trabalho.

Ao Professor Doutor Ernesto Pereira, orientador deste trabalho, o meu agradecimento, pelo contributo valioso e disponibilidade dedicada a este estudo, mas principalmente pela tranquilidade e amizade, fazendo-me crer que tudo se concilia. Obrigada, Nesto!

O meu enorme agradecimento à Dra. Rita Calé, orientadora deste trabalho, não só pelo contributo imprescindível, mas igualmente pelo aconselhamento, acompanhamento, sabedoria e entusiasmo constante. Muito obrigada!

À Dra. Filipa Ferreira, pelo acompanhamento, entusiasmo, motivação e amizade que sempre me prestou desde o início. Um enorme obrigada!

À Professora Gilda Cunha, por toda a disponibilidade e aconselhamento imprescindível na realização deste trabalho.

À Professora Doutora Margarida Eiras, pelo excelente trabalho desenvolvido como coordenadora de mestrado, bem como pelo acompanhamento sem reservas de todos os alunos.

Aos meus colegas, Cátia Eusébio, João Morgado, Sílvia Vitorino e Pedro Santos, por sermos uma equipa não só no trabalho, mas em todos os momentos. E ao Rui Lopes, por todos os conselhos e motivação.

À equipa PERT, pelo excelente trabalho desenvolvido no seguimento e tratamento dos doentes diagnosticados com hipertensão pulmonar, o nosso trabalho é de louvar!

Ao Professor Doutor Hélder Pereira, o meu reconhecimento por ter criado as condições para que eu pudesse desenvolver esta investigação.

À Mariana Coelho e à Mariana Rolim, minhas colegas de mestrado, o meu agradecimento, pela amizade, partilha, sinceridade, motivação e acreditarem sempre que iríamos conseguir.

Às minhas afilhadas, Patrícia, Cátia e Teresa, e às minhas amigas de sempre, Mariana, Carolina e Xanita, por serem família, por serem casa, por serem amizade no verdadeiro sentido da palavra.

Aos meus pais e ao meu irmão, pela compreensão sem reservas, pela ajuda em todos os momentos, pela tranquilidade que trazem, por acreditarem sempre em mim e principalmente pelo amor. Sempre juntos, obrigada!

À minha vozita, pela compreensão, por seres a alegria e o amor constante, que dures até aos cem anos como as tartarugas!

A ti, por seres sempre a âncora, por seres a leveza, por seres casa, o colo, a tranquilidade, o apoio e por acreditares sempre em mim, mesmo nos dias em que duvido, e pelo amor sem reservas. Obrigada, estamos cá, sempre!

Por fim, desejo que o presente trabalho, que apenas a mim me compromete, seja merecedor de tantos apoios.

Aos meus pais, ao meu irmão, à minha vozita e a ti, por serem tudo.

Resumo

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma doença crónica e progressiva, que limita significativamente a vida dos doentes. A estratégia terapêutica para os doentes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós cirurgia, passa pela angioplastia pulmonar de balão (BPA) e/ou terapêutica vasodilatadora pulmonar (TVP). Sabendo que o critério de eficiência económica deve estar presente, mas que os custos devem ser ajustados à efetividade, este trabalho foi estruturado em dois artigos. O primeiro é uma revisão sistemática dedicada à efetividade, intitulado “Angioplastia pulmonar por balão e riociguat no manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica: uma revisão sistemática”, que concluiu que a BPA concomitantemente com o riociguat aparenta ser mais efetiva do que a monoterapia, não estando associada a eventos adversos *major*. O segundo artigo, um estudo de avaliação económica, intitulado “Análise Custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar sob Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar *versus* Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar isolada em doentes diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica”, foi conduzido como uma coorte retrospectiva em um único centro. Este estudo demonstrou que a BPA sob TVP é mais custo-efetiva em comparação com a TVP isolada na maioria dos indicadores de efetividade avaliados. Concluiu-se que a adoção da terapêutica combinada resulta em uma redução de custos de 8860€±32€ por doente/ano.

Este estudo sugere que, de acordo com a evidência demonstrada, a estratégia terapêutica que envolva a BPA sob TVP deverá ser a primeira opção para estes doentes, pois não só demonstrou ser mais efetiva em termos de resultados clínicos, como menos dispendiosa face à alternativa.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, angioplastia pulmonar por balão, terapêutica vasodilatadora pulmonar, análise custo-efetividade.

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a chronic and progressive disease that significantly limits patients' lives. The therapeutic strategy for patients diagnosed with inoperable CTEPH or persistent/recurrent CTEPH after surgery, involves balloon pulmonary angioplasty (BPA) and/or pulmonary vasodilator therapy (PVT). Considering that economic efficiency criteria must be present, and costs should be adjusted to effectiveness, this work was structured into two articles. The first is a systematic review focused on effectiveness, titled "Balloon Pulmonary Angioplasty and Riociguat in the management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review," which concluded that the BPA with riociguat appears to be more effective than monotherapy and is not associated with major adverse events. The second article, an economic evaluation study, titled "Cost-effectiveness analysis of Balloon Pulmonary Angioplasty under Pulmonary Vasodilator Therapy versus isolated Pulmonary Vasodilator Therapy in patients diagnosed with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension," is a retrospective cohort study conducted at a single center. The study demonstrated that BPA under PVT was more cost-effective compared to isolated PVT across most of the evaluated effectiveness indicators. The findings suggest that opting for the combined therapy results in a cost savings of €8860±€32 per patient per year.

This study suggests that, based on the demonstrated evidence, the therapeutic strategy involving BPA in conjunction with PVT should be the first option for these patients, as it not only proved to be more effective in terms of clinical outcomes but also less expensive compared to the alternative.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty, pulmonary vasodilator therapy, cost-effectiveness analysis.

Índice Geral

Introdução.....	1
1 Enquadramento Teórico	3
1.1 Hipertensão Pulmonar	3
1.1.1 Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica	4
1.1.2 Outros grupos de Hipertensão Pulmonar	11
1.2 Avaliação Económica de Tecnologias da Saúde.....	12
1.2.1 Análise Custo-efetividade	14
1.2.2 Outros tipos de avaliação económica	16
2 Artigo 1: “ Angioplastia pulmonar por balão e riociguat no manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica: uma revisão sistemática”	17
3 Artigo 2: “Análise custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar sob terapêutica vasodilatadora pulmonar <i>versus</i> Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar isolada em doentes diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica”	33
4 Discussão	57
5 Considerações Finais.....	59
6 Referências Bibliográficas.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Apresentação dos resultados após avaliação crítica (JBI) para ensaios clínicos randomizados.	20
Tabela 2. 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.	23
Tabela 2. 3 - Comparação dos endpoints de efetividade.	24
Tabela 3.1 - Endpoints de efetividade no grupo BPAT, pré e pós intervenção.....	42
Tabela 3. 2 - Endpoints de efetividade no grupo TVPi, pré e pós terapêutica otimizada.	43
Tabela 3. 3 - Custos diretos.....	45
Tabela 3. 4 - Variação da efetividade.....	47
Tabela 3. 5 - Diferença de Custos.	47
Tabela 3. 6 - Rácio de custo-efetividade incremental por indicador de efetividade.	48

Índice de figuras

Figura 1.1 - Plano Custo-efetividade	16
Figura 2.1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	22
Figura 3.1 - Fluxograma da população em estudo.	37
Figura 3.2 – Plano de custo-efetividade incremental por indicador de efetividade.....	48

Lista de abreviaturas e acrónimos

AES – Avaliação Económica da Saúde

ATS – Avaliação de Tecnologias da Saúde

BPA – *Balloon Pulmonary Angioplasty* (Angioplastia pulmonar por balão)

BPAT - *Balloon Pulmonary Angioplasty* (Angioplastia Pulmonar por balão) sob terapêutica vasodilatadora pulmonar

CF-OMS – Classe Funcional da Organização Mundial de Saúde

DALY – Anos de vida ajustados pela incapacidade

DC – Débito cardíaco

EAP – Tromboendarterectomia pulmonar

HAP – Hipertensão arterial pulmonar

HP – Hipertensão pulmonar

HPTEC – Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica

L/min – Litros por minuto

m – Metros

mmHg – Milímetros de mercúrio

PAPm – Pressão da artéria pulmonar média

QALY – Anos de vida ajustados pela qualidade

RCEI – Rácio custo-efetividade incremental

RVP – Resistência vascular pulmonar

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TVP – Terapêutica Vasodilatadora pulmonar

TVPi – Terapêutica Vasodilatadora pulmonar isolada

U Wood – Unidades Wood

Introdução

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma doença crónica e progressiva, que se caracteriza pela obstrução da vasculatura arterial pulmonar por material trombótico organizado. Esta patologia limita significativamente a vida dos doentes, estando associada a um mau prognóstico, com uma sobrevida de 1-5 anos (1,2).

A cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar (EAP) é considerada a terapêutica de primeira linha para estes doentes (1). No entanto, menos de 60% dos doentes são considerados elegíveis para a cirurgia (3–5) e adicionalmente, até 31% dos doentes operados mantêm HPTEC persistente ou recorrentes pós cirurgia, com consequente impacto na morbilidade e mortalidade (6,7).

Neste contexto, surge a angioplastia pulmonar por balão (BPA) e a terapêutica vasodilatadora pulmonar (TVP), que são dois métodos de tratamento destinados a estes doentes, com classe de evidência I nas recomendações europeias (1), podendo ser utilizados de forma combinada ou isolada, de acordo com as características individuais de cada doente ou consoante as características anatómicas da patologia (1,8,9).

Nas últimas décadas, a BPA, tem demonstrado a sua efetividade e segurança, sendo um procedimento endovascular que permite dilatar as artérias pulmonares estenóticas ou obstruídas. Contudo, cada doente necessita de realizar mais de uma sessão de BPA, não se assegurando a cura, nem a necessidade de não utilizar terapêutica farmacológica cronicamente (1,2,8,10).

A TVP é uma opção terapêutica não invasiva, com menos riscos, mas não promove a cura e os doentes têm de a fazer *ad eternum* (11).

Nos dias de hoje, tendo por base a escassez de recursos, o critério de eficiência económica deve estar presente, impondo que as escolhas em saúde sejam feitas com o objetivo de se conseguir o máximo benefício total a partir dos recursos disponíveis com o menor custo possível (12).

Uma vez que até à data, no conhecimento da equipa de investigação, não foi realizada nenhuma análise de custo-efetividade que avaliasse estas duas estratégias terapêuticas, surge a necessidade de se realizar o presente estudo.

Este tem como objetivo perceber os custos associados a cada estratégia terapêutica e os ganhos em saúde (efetividade) que cada uma promove, esperando-se que os resultados obtidos possam contribuir para a tomada de decisão sobre qual das duas terapêuticas é mais custo-efetiva e qual será mais vantajosa para o Serviço Nacional de Saúde (SNS).

De forma a contextualizar a pertinência deste estudo, demonstrar o trabalho desenvolvido e a análise crítica do mesmo, esta dissertação está organizada em quatro capítulos.

O primeiro capítulo é dedicado ao enquadramento teórico, encontrando-se dividido em dois subcapítulos, de forma a se descrever a problemática em estudo. O primeiro subcapítulo – Hipertensão Pulmonar – é referente à hipertensão pulmonar (HP) e à HPTEC, em que se contextualiza a patologia estudada, clarificam-se as duas estratégias terapêuticas avaliadas (BPA e TVP), descrevem-se os parâmetros funcionais e hemodinâmicos selecionados para a avaliação dos doentes diagnosticados com HPTEC, e por fim, clarificam-se sucintamente os restantes grupos de HP. O segundo subcapítulo – Avaliação Económica de Tecnologias da Saúde – é referente à necessidade de se realizar uma avaliação económica comparativa entre tecnologias da saúde, bem como especificar o processo de realização de uma análise custo-efetividade e descrever sumariamente as restantes análises de avaliação económica existentes.

No segundo capítulo é apresentado o primeiro artigo, intitulado de “Angioplastia pulmonar por balão e riociguat no manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica”, onde é realizada uma revisão sistemática contemporânea, que teve por base a necessidade dos custos serem ajustados à efetividade, e por este motivo este artigo dedicou-se à efetividade da BPA e do riociguat. Neste artigo, incluíram-se todos os estudos onde ambas as terapêuticas estavam a ser estudadas, com o intuito de se perceber se as terapêuticas são mais efetivas de forma agregada ou isolada.

No terceiro capítulo é apresentado o segundo artigo, intitulado de “Análise Custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar sob Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar *versus* Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar isolada em doentes diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica.”, na qual, é realizado um estudo de coorte retrospectivo em centro único, que incluiu dois grupos de doentes diagnosticados com HPTEC: um grupo com doentes que realizaram BPA sob TVP (BPAT) e outro grupo com doentes que realizaram TVP isolada (TVPi), comparando os custos diretos, na perspetiva do SNS, e indicadores de efetividade funcionais e hemodinâmicos a um ano de seguimento.

Por fim, o quarto capítulo é dedicado à discussão dos resultados obtidos nos dois artigos, tendo em consideração os objetivos delineados para esta dissertação. Neste capítulo foram igualmente descritas as principais limitações do estudo, recomendações para possíveis investigações futuras e as principais conclusões inerentes ao mesmo.

1 Enquadramento Teórico

1.1 Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição que envolve mecanismos fisiopatológicos e hemodinâmicos, sendo definida pelo aumento da pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 20mmHg quando medida em repouso, podendo originar sobrecarga, insuficiência ou falência do ventrículo direito (1,13). Esta patologia tem uma prevalência de 1% na população global, aumentando para 10% entre indivíduos com mais de 65 anos (14,15).

A abordagem diagnóstica deve direcionar-se em dois objetivos principais: a deteção precoce e a identificação dos processos fisiopatológicos subjacentes (1,16).

A sintomatologia inerente a esta patologia varia de doente para doente, mas habitualmente os sintomas mais precoces são: a dispneia desencadeada com o esforço, a fadiga e exaustão rápida, hemoptises, palpitações, aumento de peso originário da retenção de fluídos, ascite, náuseas e síncope associada ao esforço físico. Já como sintomas raros, que de uma forma geral surgem mais tardiamente, por estarem associados à dilatação da artéria pulmonar, temos: a dor torácica em esforço por compressão dinâmica do tronco comum da artéria coronária esquerda; disfonia, por compressão do nervo laríngeo recorrente esquerdo; e por compressão dos brônquios, normalmente ocorre dispneia, pieira, tosse, infeção respiratória baixa e atelectasia (1).

Os sinais clínicos podem ser confundidos com outras patologias, no entanto quando estamos perante a presença de alguns, devemos despistar o possível diagnóstico de HP. Comumente, os sinais desta patologia são: cianose central, periférica ou mista, hiperfonese de S2, S3 do ventrículo direito, sopro sistólico de regurgitação tricúspide e sopro diastólico de regurgitação pulmonar (1,17,18).

Devemos igualmente ter em conta os sinais associados à insuficiência cardíaca direita por congestão, como o ingurgitamento e a pulsatilidade das veias jugulares, distensão abdominal, hepatomegalia, ascite e edema periférico. Assim como os sinais de insuficiência cardíaca direita associadas ao baixo débito, sendo estes a cianose periférica, a palidez, as tonturas, extremidades frias e tempo de reperfusão capilar prolongado (1,18).

Os sinais clínicos são essenciais não só para o diagnóstico de HP como podem apontar para a causa subjacente à patologia, síndrome de Eisenmenger, fenómeno de Raynaud, insuficiência venosa, entre outras (1,17).

A HP é uma patologia que limita significativamente a vida dos doentes, com uma sobrevida global de 85.5% ao primeiro ano, 66.7% ao terceiro ano e 53.6% ao quinto ano, tornando-se essencial um diagnóstico precoce (1,2,19).

Por se tratar de uma doença complexa, o seguimento deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar e especializada, que se dedique ao acompanhamento contínuo, monitorização e avaliação da estratégia terapêutica utilizada (1).

A HP encontra-se classificada em cinco grandes grupos: (1) a arterial (HAP), (2) a associada a doença cardíaca esquerda, (3) a associada a doenças pulmonares e/ou hipoxia, (4) a HPTEC, e (5) a relacionada com mecanismos imprecisos e/ou multifatoriais (1,17).

Esta categorização tem em consideração a avaliação hemodinâmica através de cateterismo cardíaco direito de repouso, a sintomatologia, a fisiopatologia e as causas subjacentes à etiologia da mesma (1,13,16).

Como referido, o diagnóstico precoce destes doentes é essencial de forma a potenciar e dedicar o tratamento específico. Os doentes com esta patologia são avaliados por parâmetros funcionais e hemodinâmicos, como a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (CF-OMS) e exames complementares de diagnóstico, como o teste marcha dos 6 minutos (TM6m), ecocardiograma, análises clínicas, cintigrafia de ventilação-perfusão e o cateterismo cardíaco direito (1).

Estes doentes devem ser encaminhados para centros de referência, compostos por equipas multidisciplinares, com uma rede de relações diretas e padrões de referenciação rápida para outros centros. Idealmente, com aconselhamento genético, ou centros que realizem EAP, BPA ou transplante pulmonar e que façam seguimento de doentes com cardiopatias congénitas no adulto (1).

1.1.1 Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica

A HPTEC integra o grupo quatro da classificação, sendo a categoria de doentes a que se dedica o presente estudo, devido à sua especificidade terapêutica, que não existe em nenhum dos restantes (1).

Trata-se de uma doença crónica, progressiva, que se caracteriza pela presença de um fenótipo hemodinâmico pré-capilar, resultado da presença de obstrução na vasculatura arterial pulmonar. Consequentemente existe reação fibrótica, espessamento da íntima, *remodelling* vascular e lesões plexiformes, condicionando elevação da resistência e pressão na circulação pulmonar, HP grave, sobrecarga do

coração direito, falência do ventrículo direito e morte. Na sua base etiopatogênica habitualmente está a presença de tromboembolismo pulmonar agudo prévio (1,20–25).

A sintomatologia associada a este grupo pode ser inespecífica podendo dificultar o diagnóstico precoce. Habitualmente, os sintomas estão associados a dispneia de esforço progressiva e a fadiga crónica, por consequente diminuição do débito cardíaco (DC), aumento das resistências vasculares pulmonares (RVP) e aumento da PAPm. Se o diagnóstico for realizado tardiamente podem estar presentes sintomas de insuficiência cardíaca direita e sintomas por baixo débito, como síncope ou tonturas (1,26).

Este grupo é uma causa importante de HP, estimando-se que existe uma prevalência de um em cada dez doentes com esta patologia, devendo ser cuidadosamente considerada em todos os doentes que têm HP (1).

A estratégia terapêutica para estes doentes passa pela EAP, sendo o tratamento de primeira linha que, quando realizado em centros com experiência, apresenta uma taxa de mortalidade hospitalar inferior a 5%, conferindo melhoria hemodinâmica e funcional com sobrevida a longo prazo, podendo ser potencialmente curativa (25,27,28).

No entanto, cerca de 60% dos doentes são considerados elegíveis para a cirurgia (1,3,4). Os motivos para inelegibilidade cirúrgica incluem fatores relacionados com a localização mais distal da doença, ou seja, doentes tecnicamente inoperáveis, ou fatores relacionados com o doente e as suas comorbilidades, ou seja, tecnicamente operáveis, mas com um risco/benefício cirúrgico desfavorável (4). Adicionalmente, até 31% dos doentes operados mantêm HP persistente ou recorrente com consequente impacto na morbidade e mortalidade (6,7).

Na presença de doentes com HPTEC inoperável ou com HPTEC sintomática persistente/recorrente pós cirurgia, é recomendado, com uma classe I de evidência (1), a utilização da BPA e/ou TVP como tratamento para estes doentes (1,25,29).

O presente estudo dedica-se a estes dois métodos de tratamento.

1.1.1.1 Angioplastia Pulmonar por balão

Nas últimas décadas, a BPA, tem demonstrado a sua efetividade e segurança, sendo um procedimento endovascular que permite dilatar as artérias pulmonares estenóticas ou obstruídas (2,30).

Este procedimento deve ser realizado numa sala de hemodinâmica ou numa sala híbrida, injetando-se contraste e realizando angiografia. A BPA requer uma equipa treinada, especializada e dedicada, devido às suas exigências em termos de

conhecimento anatómico e técnico, para diminuir o risco de complicações associadas (2,8,9,25,30,31).

Encontram-se definidos critérios de seleção de doentes, para que sejam legíveis para a realização deste tratamento invasivo, sendo estes: os doentes deverão ter sintomas associados à HPTEC com CF-OMS $\geq 2^1$, e durante o procedimento é de carácter obrigatório os doentes tolerarem o decúbito dorsal e conseguirem realizar apneias de curta duração. Doentes que recusem realizar a EAP, apesar da recomendação por parte da equipa multidisciplinar, deverão ser avaliados para a realização de BPA. No caso de terem alergia ao contraste, disfunção renal ou tiroidea dever-se-á seguir as diretrizes europeias (25,32,33).

Todos os doentes deverão realizar exames complementares de diagnóstico, como análises, ecocardiograma, cateterismo cardíaco direito, TM6m e angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, para avaliar adequadamente o risco-benefício da intervenção (1,25,30).

Inúmeros estudos já comprovaram a efetividade da BPA, demonstrando que esta intervenção promove uma melhoria hemodinâmica, funcional e a capacidade de exercício nestes doentes (1,2,8,9,25,34).

No entanto, existem possíveis complicações associadas, sendo inversamente proporcional à experiência dos operadores, isto é, quanto maior a experiência, menos complicações existem (8,9,25).

As complicações específicas relacionadas com a intervenção, habitualmente estão associadas a lesões da vasculatura pulmonar (com ou sem hemoptises) que incluem a perfuração de vasos distais traumática e a disseção pulmonar, nefropatia de contraste, reações adversas à sedação ou à anestesia local, e complicações vasculares relacionadas com o local de acesso (8,9,25,34,35).

No caso de se optar pela estratégia terapêutica invasiva é importante ressaltar que cada doente necessita realizar mais do que uma sessão de BPA, não se assegurando a cura, nem a necessidade de não se utilizar medicação cronicamente (1). Dever-se-ão estipular objetivos de tratamento individualizados, avaliando as múltiplas comorbilidades do doente, de forma a perceber se estamos perante um risco-benefício aceitável (25).

¹ As especificidades da CF-OMS encontram-se descritas detalhadamente no subcapítulo 1.1.1.3.

1.1.1.2 Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar

Este método de tratamento é recomendado para os doentes que são considerados inoperáveis ou para os doentes com HPTEC recorrente/persistente pós cirurgia (1,29).

Entre as classes de fármacos vasodilatadores pulmonares recomendados e administrados para o tratamento da HP, temos o estimulador da guanilato ciclase solúvel, inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, os antagonistas dos recetores da endotelina, os análogos da prostaciclina e os agonistas do recetor da prostaciclina (1).

No presente estudo tivemos em consideração todos os fármacos que tenham sido realizados por pelo menos um doente, sendo estes: o riociguat (estimulador da guanilato ciclase solúvel), o sildenafil (fosfodiesterase do tipo 5), o bosentan e o ambrisentam (antagonistas dos recetores da endotelina), o epoprostenol e o iloprost (análogo da prostaciclina) e o selexipag (agonista do recetor da prostaciclina).

Atualmente, o único fármaco vasodilatador aprovado especificamente para a HPTEC é o riociguat, no entanto, outros fármacos previamente aprovados para a HAP são recomendados, de forma *off-label*, no tratamento destes doentes (1).

O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel, uma enzima que atua na via do recetor do óxido nítrico e no sistema cardiopulmonar. A HP está associada a disfunção endotelial, a uma estimulação insuficiente da via do óxido nítrico–guanilato ciclase solúvel–monofosfato de guanosina cíclico, bem como à síntese alterada do óxido nítrico. O monofosfato de guanosina cíclico intracelular regula os processos que influenciam o tónus vascular, fibrose, inflamação e proliferação (2,26,34,36).

O riociguat é um fármaco vasodilatador pulmonar que tem ação dupla, pois sensibiliza a guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico endógeno, estimula diretamente a guanilato ciclase solúvel independentemente do óxido nítrico, restabelece a via óxido nítrico–guanilato ciclase solúvel–monofosfato de guanosina cíclico e origina o aumento de produção de monofosfato de guanosina cíclico. Por sua vez, a sua atuação promove uma melhoria da capacidade funcional e hemodinâmica nos doentes diagnosticados com HPTEC (26,34,36,37).

O sildenafil foi um fármaco vasodilatador amplamente utilizado para doentes com HP antes da introdução do riociguat como tratamento indicado para doentes com HPTEC. Atualmente, ainda é utilizado para estes doentes como terapêutica combinada ou isolada, ou quando os doentes não toleram, por reações adversas ou quando não se encontra disponível o riociguat. Este vasodilatador é um inibidor da fosfodiesterase tipo 5, que impede a degradação do monofosfato de guanosina cíclico e por sua vez, a

vasodilatação pulmonar, melhoria da capacidade funcional e hemodinâmica (1,4,16,38,39).

O bosentan e o ambrisentan são antagonistas dos recetores da endotelina e promovem a melhoria hemodinâmica, por redução das RVP e conseqüentemente da PAPm (1).

Em relação ao bosentan, existe uma associação entre este e a elevação de transaminases hepáticas, sendo essencial a sua monitorização mensal, e por este motivo não está recomendado em doentes com risco de hepatotoxicidade. Já o ambrisentan, apesar de não se encontrar tão estudado para esta patologia, não está tão associado à elevação de transaminases hepáticas, sendo habitualmente utilizado quando os doentes têm disfunção hepática (1,40–43).

O iloprost e o epoprostenol são uma prostaglandina, estudados para a HP pelo seu efeito vasodilatador. O iloprost é um análogo sintético da prostaciclina, sendo administrado por via inalatória por nebulização, proporcionando um efeito seletivo. Contudo, requer seis a nove inalações diárias, de acordo com a tolerabilidade e sintomatologia individual dos doentes. Demonstrou efetividade na melhoria dos sintomas, capacidade de exercício, melhoria das RVP e diminuição de eventos clínicos (1,44–46).

Por outro lado, o epoprostenol é um análogo da prostaciclina administrado por via intravenosa contínua, por ter um tempo de semivida curto (três a cinco minutos). Este atua como um potente inibidor da agregação plaquetária e vasodilatador, habitualmente destinado a HP grave com CF-OMS IV, demonstrando melhoria sintomatológica, hemodinâmica, funcional e diminuição da mortalidade (1,47–49). Os eventos adversos associados a este fármaco estão normalmente relacionados com o cateter, como o mau funcionamento da bomba de administração do epoprostenol, infeção no acesso intravenoso, obstrução do cateter e sépsis (1).

Por fim, o selexipag é um agonista seletivo do recetor da prostaciclina, disponível em toma oral. Habitualmente, é administrado em doentes que não toleram o iloprost ou que têm uma baixa adesão terapêutica a este fármaco. O selexipag promove a vasodilatação, efeitos anti-proliferativos, anti-fibróticos, diminuição das RVP e das pressões, estando igualmente associado à diminuição de morbi/mortalidade. Encontram-se descritos efeitos adversos, como cefaleias, dor na mandíbula, náuseas e diarreia (1,50,51).

A TVP utilizada como estratégia terapêutica de forma isolada, é uma opção não invasiva, mas não promove a cura e os doentes têm de fazer terapêutica farmacológica cronicamente (11).

1.1.1.3 Indicadores funcionais e hemodinâmicos na HPTEC

A CF-OMS é um dos parâmetros funcionais avaliados nestes doentes, sendo baseada na gravidade dos sintomas e na limitação da atividade física. Este indicador representa um dos maiores fatores preditores de sobrevivência, dividindo-se em quatro categorias (I a IV) (1,52).

Quando estamos perante um doente em CF-OMS I, significa que não tem limitação da atividade física habitual e não apresenta sintomas de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope. A CF-OMS II representa a presença de ligeira limitação na atividade física habitual, com sintomas leves de dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope, contudo, os doentes sentem-se confortáveis em repouso. Na CF-OMS III os doentes sentem-se confortáveis em repouso, mas têm limitação acentuada na atividade física, qualquer atividade, mesmo que pouco intensa, desencadeia sintomas. Por fim, a CF-OMS IV, representa incapacidade de o doente realizar qualquer atividade física sem sintomatologia, podendo ter sintomas mesmo em repouso e este manifesta sinais de insuficiência cardíaca direita (1,52).

O agravamento da classe funcional ao longo do tempo é um dos indicadores mais alarmantes da progressão da doença, tal como a melhoria da mesma, habitualmente, indica efetividade da intervenção (1,16,52).

O TM6m é outro parâmetro funcional que se encontra indicado para inúmeras patologias do foro cardiopulmonar, como a insuficiência cardíaca, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a HP, bem como para a análise de efetividade de determinada estratégia terapêutica, devendo ser realizado pré e pós tratamento.

Trata-se de um teste simples e de baixo custo, aplicável e reproduzível, que envolve a medição da distância, em metros, que um doente percorre em seis minutos, a um ritmo confortável. O protocolo deve ser padronizado, para que seja possível a comparação entre grupos de doentes e no mesmo doente, quando avaliado em momentos diferentes. Este exame complementar de diagnóstico tem como objetivo avaliar e monitorizar a capacidade de exercício, de forma a refletir a predisposição do doente para as atividades da rotina diária.

Nos doentes com HPTEC, o TM6m é essencial para avaliar a progressão, a predição da gravidade da doença e para a monitorização do tratamento, pois pressupõe-

se que quanto maior for a distância que o doente consiga percorrer, maior a efetividade da estratégia terapêutica utilizada (31,52,53).

Por fim, o cateterismo cardíaco direito, é um exame invasivo, imprescindível para o diagnóstico destes doentes e para a monitorização da efetividade das intervenções. Este procedimento permite a avaliação direta de pressões (como a PAPm), resistências (como a RVP), índice cardíaco e DC dos doentes (13,18,54).

Um dos indicadores selecionados foi a PAPm, sendo medida de forma direta e essencial a sua avaliação para a definição de HP. A medição desta permite o delineamento da estratégia terapêutica, a estratificação do risco e a progressão da doença, uma vez que a sua redução, posteriormente a uma intervenção terapêutica, pressupõe efetividade do tratamento. Por outro lado, a sua estabilização ou o seu aumento determina a necessidade de ajuste terapêutico ou alteração do tratamento (1,26,55).

A RVP foi outro indicador tido em consideração na avaliação hemodinâmica, e tal como a PAPm é um preditor de efetividade da estratégia terapêutica utilizada e de progressão de doença.

Este marcador é calculado com base no quociente da diferença da PAPm e a pressão encravada do capilar pulmonar pelo DC, e reflete a resistência do fluxo sanguíneo nos vasos pulmonares, significando que quanto mais elevada, maior a obstrução tanto a nível da macrovasculatura, como da microvasculatura (1,13).

Por fim, tivemos em conta o DC, sendo habitualmente medido através de dois métodos: o método de Fick e o método da termodiluição, calculando o número de litros por minuto que o coração é capaz de bombear e refletindo a função cardíaca destes doentes (55).

O método de Fick é relacionado com o consumo de oxigénio e é calculado através da medição direta da saturação de oxigénio do sangue arterial e do sangue venoso (56).

O método da termodiluição é calculado pela injeção de solução salina gelada nas cavidades cardíacas direitas (10 mililitros de solução salina gelada) medindo a mudança de temperatura à medida que a solução passa pelo cateter (*swan-ganz*), no entanto não está recomendado no caso de insuficiência tricúspide, insuficiência cardíaca major ou presença de *shunt* (56).

Nos doentes com HPTEC, a PAPm e as RVP estão aumentadas originando uma sobrecarga do ventrículo direito e por sua vez uma diminuição do DC. A sua diminuição está associada a maior taxa de mortalidade e maior a gravidade da doença, tal como o

seu aumento, após tratamento, indica melhoria hemodinâmica e conseqüentemente uma redução da sobrecarga do ventrículo direito (1,4,18).

Os indicadores de efetividade mencionados foram os selecionados para a realização deste estudo. A avaliação contínua destes parâmetros funcionais e hemodinâmicos nos doentes diagnosticados com HPTEC determina a necessidade de ajuste terapêutico adequado e individualizado, bem como avalia a capacidade de exercício físico e a sintomatologia.

1.1.2 Outros grupos de Hipertensão Pulmonar

O primeiro grupo é a HAP, que é considerada rara, com uma prevalência de uma pessoa em cada dez com HP e normalmente é de etiologia idiopática, hereditária ou associada a outras patologias.

Os sintomas associados a este grupo não são específicos, estando habitualmente relacionados com a disfunção progressiva do ventrículo direito devido a vasculopatia pulmonar progressiva (1).

Esta categoria é composta por sete subgrupos que são definidos pela associação da HAP à etiologia, sendo estes: (1) associado a fármacos/toxinas; (2) a doença do tecido conjuntivo; (3) à infecção do vírus da imunodeficiência humana; (4) à hipertensão portal; (5) a cardiopatia congênita; (6) HAP com sinais de envolvimento venoso/capilar e, por fim, (7) HAP pediátrica.

A estratégia terapêutica para estes doentes passa por fármacos dedicados a este grupo e transplante pulmonar (1,13,16).

O segundo grupo é a HP associada a doença cardíaca esquerda e é o mais comum, com uma prevalência de 65%-80% nos doentes com HP. Caracterizando-se pela presença de HP por consequência de insuficiência cardíaca por fração de ejeção conservada ou reduzida, e/ou por cardiomiopatias, e/ou por doença valvular esquerda e/ou por situações cardiovasculares congênitas/adquiridas que conduzem a HP pós-capilar, estando associada a uma elevada taxa de mortalidade.

O diagnóstico específico destes doentes pode ser desafiante devido à complexidade e à variabilidade da hemodinâmica cardiopulmonar.

A estratégia terapêutica passa sobretudo pelo tratamento específico da doença cardíaca esquerda. Em casos muito selecionados pode ser equacionada a utilização de fármacos, de forma *off-label*, que estão estudados para a HAP (1,57).

A HP associada a doenças pulmonares e/ou hipoxia é o terceiro grupo desta patologia e tem uma prevalência de cinco em cada dez doentes com HP. Este grupo tem uma etiologia complexa e multifatorial, estando relacionada com o agravamento da sintomatologia e elevada taxa de mortalidade.

Habitualmente, está associado a doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica e/ou enfisema, apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar intersticial, fibrose e enfisemas pulmonares combinados, e síndromes de hipoventilação.

A estratégia terapêutica começa com a otimização do tratamento da doença pulmonar subjacente, potencialmente a prescrição *off-label* de fármacos para a HAP e o encaminhamento para programas de reabilitação pulmonar, se recomendável (1,58).

Por fim, o quinto grupo é a HP com mecanismos imprecisos e/ou multifatoriais, sendo considerado raro, com uma prevalência de um em cada dez doentes diagnosticados com esta patologia (1).

Estamos perante estes doentes quando não se consegue atribuir uma única causa ao aumento da PAPm, existindo a combinação de fatores como doenças sistémicas, hematológicas, metabólicas, insuficiência renal crónica com ou sem realização de hemodiálise, microangiopatia trombótica tumoral pulmonar e mediastinite fibrosante.

A estratégia terapêutica passa pela abordagem à doença subjacente e potencialmente a prescrição *off-label* de fármacos para a HAP (1,16).

1.2 Avaliação Económica de Tecnologias da Saúde

A avaliação de tecnologias da saúde (ATS), é um processo sistemático, que tem como objetivo apoiar a decisão de utilização e financiamento das tecnologias de saúde, baseando-se em critérios de qualidade, segurança, eficácia comparativa, eficiência e efetividade, com o intuito de otimizar a utilização de recursos disponíveis (59,60).

Nos dias de hoje, com a evolução tecnológica crescente, torna-se imprescindível realizar-se o processo de ATS uma vez que este contribui para a tomada de decisão informada. Baseia-se numa avaliação rigorosa das novas tecnologias, comparando-as com as existentes, percebendo se estas pressupõem um benefício para os doentes, e realiza o acompanhamento contínuo da tecnologia desde o momento da inovação até se tornar obsoleta. Este processo é indispensável para se apurar a equidade no acesso aos cuidados de saúde, tendo por base o impacto social e ético das tecnologias em avaliação, bem como para disponibilizar a toda a população o acesso às mesmas oportunidades (59–61).

Em Portugal, temos o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias da Saúde, que visa a dotar ao SNS um instrumento que melhore o seu desempenho, maximizando os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos, garantir a sua sustentabilidade, a utilização eficiente dos recursos públicos em saúde, monitorizar a utilização e a efetividade das tecnologias, reduzir desperdícios e ineficiências, promover o desenvolvimento de inovação e o acesso equitativo às tecnologias da saúde (61).

A ATS baseia-se em evidências devidamente consolidadas, com o intuito de se formular políticas de saúde sustentadas, informadas e com recomendações clínicas direcionadas à qualidade dos cuidados prestados (59–61) .

A presente avaliação encontra-se intimamente relacionada com a avaliação económica da saúde (AES), pois sabendo que os recursos são finitos, o critério de eficiência económica deve estar presente, impondo que as escolhas em saúde sejam feitas com o objetivo de se conseguir o máximo benefício total, a partir dos recursos disponíveis, com o menor custo possível (12,61–63).

A avaliação económica de tecnologias da saúde é uma componente específica da ATS e da AES que se dedica exclusivamente a avaliar tecnologias tendo por base o impacto económico e a efetividade/benefícios destas, ou seja, não só tem em consideração os benefícios que a tecnologia demonstre através de evidência científica, mas igualmente os custos associados de aquisição ou manutenção desta tecnologia (12,63,64).

A avaliação económica de tecnologias da saúde é um processo que abrange a comparação entre duas tecnologias e os custos que estas representam, de acordo com a perspetiva em que se pretende medir, podendo ser na perspetiva do doente, do hospital ou instituição, do SNS ou da sociedade. O objetivo desta avaliação é perceber se o benefício que a tecnologia traz justifica o custo despendido, e por sua vez, ajudar na tomada de decisão informada (12,64).

A abordagem inerente à AES pressupõe habitualmente dois formatos: ou estudos de custos ou análises de custos/resultados. Os custos devem ser medidos tanto quanto possível, identificando-se os custos diretos (material descartável, farmácia, transportes dos doentes, internamentos hospitalares, entre outros), custos indiretos (horas despendidas no hospital, horas não efetivas de produtividade laboral por baixas médicas, entre outros) e os custos inatingíveis (dor, isolamento social, angústia, desconforto físico ou emocional, etc) (12).

No âmbito da avaliação económica completa existem quatro tipos de análises, sendo estas: minimização de custos, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade (12).

1.2.1 Análise Custo-efetividade

A análise custo-efetividade é uma abordagem essencial no âmbito da saúde, uma vez que pretende comparar os custos e a efetividade de duas tecnologias, medindo nas suas unidades de medida basais, ou seja, os custos em unidades monetárias e a efetividade em unidades físicas dos desfechos em saúde (12,65).

O objetivo desta análise é determinar qual a intervenção de saúde que permite alcançar o maior impacto na sociedade por unidade de investimento, sabendo que os recursos disponíveis são limitados independentemente da perspetiva em que a análise é realizada. Preocupa-se em encontrar a alternativa que maximiza os benefícios e/ou minimiza os custos (12,65,66).

No entanto, devemos ter presente que os custos devem ser ajustados à efetividade, uma vez que podemos estar perante uma tecnologia de elevado custo, mas potencialmente curativa, em que o comparador apesar de efetivo não promove a cura (12).

Este tipo de análise é amplamente utilizado na área da saúde, principalmente na área da farmacologia, em que novos medicamentos não órfãos são comparados com medicamentos existentes, tanto em termos de custo como de efetividade, de forma a perceber-se se justifica a implementação destes no mercado em termos monetários ou se o valor terapêutico acrescentado justifica o custo despendido (12,67).

Os resultados desta permitem apoiar a tomada de decisão de uma terapêutica em detrimento de outra, bem como auxiliar os gestores a identificar formas de aumentar a eficiência e efetividade de unidades de saúde.

Por outro lado, esta análise traz controvérsias, por se basear em médias populacionais e não nos doentes como seres individualizados; por não ter em consideração a preferência do doente; por limitar a escolha do médico assistente; por não ser transversal o valor máximo que as entidades estão dispostas a pagar por uma tecnologia, pois este pode ser subjetivo e variar de acordo com o contexto social, económico e geográfico (12,65).

A presente análise é calculada através do rácio custo-efetividade incremental (RCEI), que é o quociente que integra os custos e as consequências, representando o

custo adicional necessário para ganhar uma unidade adicional de benefício em saúde (12,65,66).

O RCEI é calculado realizando o quociente da diferença dos custos das duas intervenções pela diferença na sua efetividade ou benefício em saúde e indica o custo adicional necessário para cada unidade extra de benefício obtida ao se optar por uma das intervenções (12,65).

A partir deste cálculo é possível transpor-se os resultados para o plano custo-efetividade (Figura 1.1), que tem em consideração os custos despendidos pela tecnologia (mais caro ou mais barato) em relação à efetividade que esta promoveu (mais efetividade ou menos efetividade). Este também tem em consideração o limiar (linha de *threshold*), que é o valor máximo que se está disposto a pagar por uma tecnologia (12,65).

O plano custo-efetividade é composto por quatro quadrantes: o quadrante I pressupõe que a tecnologia é mais cara e mais efetiva; o quadrante II representa o quadrante ideal, em que a tecnologia é mais barata e mais efetiva; o quadrante III representa que é menos efetiva a tecnologia, no entanto é mais barata; e por fim, o quadrante IV pressupõe a rejeição, pois significa que a tecnologia é mais cara e menos efetiva que o comparador (12).

Generalizando, quando estamos perante uma tecnologia que se situa no quadrante II esta é aceite sem qualquer dúvida na tomada de decisão, já no quadrante IV, esta é rejeitada. Os quadrantes I e III são os mais ambíguos, requerendo uma avaliação mais detalhada por parte dos decisores, pois no primeiro os ganhos em saúde são superiores, mas para tal o custo despendido também o é, e no terceiro os gastos são inferiores, mas os ganhos em saúde seriam mais desfavoráveis que o comparador (12).

Esta análise é essencial no apoio à tomada de decisão, no entanto deve-se ter em consideração os custos adicionais que se está disposto ou não a despende por uma tecnologia, bem como a necessidade de se ajustar os custos à efetividade demonstrada (12).

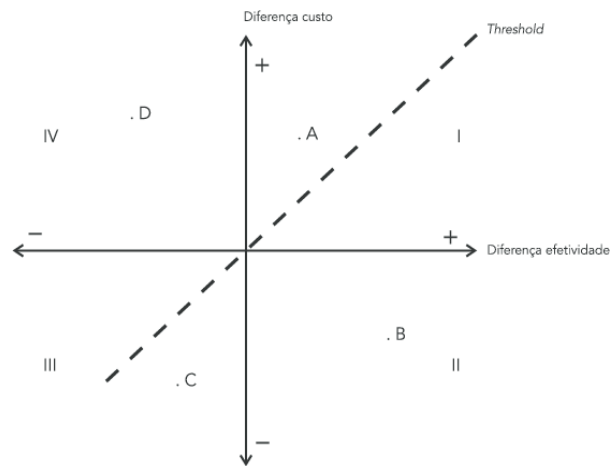


Figura 1.1 - Plano Custo-efetividade

1.2.2 Outros tipos de avaliação económica

A análise de minimização de custos é medida em unidades monetárias e é indicada quando se pretende determinar os custos associados a pelo menos duas tecnologias que demonstraram ser idênticas em termos de resultados de saúde, com a equivalência desses desfechos devidamente comprovada em ambas as tecnologias. Neste tipo de análise são somente medidos e comparados os custos diretos e indiretos das intervenções analisadas (12,68).

Na análise custo-benefício tanto a efetividade como os custos são medidos em unidade monetária, o que torna ideal para realizar uma comparação direta entre os recursos despendidos e os desfechos, permitindo comparar vários estudos, bem como realizar análises que comparem investimentos com impacto social. No entanto, em saúde pode ser desafiante conseguir atribuir unidades monetárias aos benefícios ganhos com determinada tecnologia (12,69).

A análise custo-utilidade é medida em unidades monetárias e em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ou em anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY). Esta é especialmente relevante para a comparação entre grupos distintos e para comparar os ganhos de saúde de uma intervenção com as perdas do comparador, permitindo a consistência com decisões prévias. Esta análise apoia a tomada de decisão, no entanto, é controversa em relação a como se medem os QALYs ou os DALYs, devido à subjetividade inerente, pois estes são dependentes das preferências individuais e culturais (12,65).

2 Artigo 1: “ Angioplastia pulmonar por balão e riociguat no manejo da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica: uma revisão sistemática”

Artigo submetido à revista Respiratory Medicine (Q1).

Adaptado para Comunicação Oral no 29º Congresso Português de Cardiopneumologia, Hotel MH Peniche, 5 de abril de 2024.

Patrícia Araújo^{1,2}; Ernesto Pereira²; Rita Calé²; André Coelho³

¹Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

²Serviço de Cardiologia, Unidade Local de Saúde Almada Seixal – Hospital Garcia de Orta

³H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

Autor para correspondência: Patrícia Araújo; Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Av. Dom João II Lote 4.69 01, 1990-096 Lisboa, Portugal;

Email: patricia.araujocpl@gmail.com

Resumo

Enquadramento Teórico: Nenhuma revisão sistemática foi publicada que comparasse a efetividade e segurança da angioplastia pulmonar de balão e o riociguat em doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, em estudos que incluíssem os dois métodos de tratamento.

Métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica através das plataformas PubMed, ScienceDirect e Elsevier, utilizando termos MeSH. Foram analisados critérios clínicos, funcionais e hemodinâmicos de efetividade e foram ainda, reportadas as complicações relacionadas com ambas as intervenções.

Resultados: Foram analisadas cinco investigações, que incluíam ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, perfazendo um total de 184 doentes que realizaram riociguat e BPA, 94 doentes que realizaram exclusivamente BPA, 79 que realizaram exclusivamente riociguat. Os doentes que realizaram terapêutica simultânea, tiveram uma melhoria mais significativa na CF-OMS, na RVP e no DC ($\approx 1,13$ L/min), comparativamente a terapêutica isolada (BPA: $\approx 0,45$ L/min e riociguat: $\approx 0,84$). No

TM6m os doentes que realizaram terapêutica combinada tendo iniciado primeiro o riociguat tiveram uma melhoria mais preponderante ($\approx 78\text{m}$) do que os doentes que realizaram terapêutica isolada (BPA: $\approx 46.9\text{m}$ e riociguat: $\approx 38.2\text{m}$). A PAPm teve uma melhoria superior nos doentes que realizaram somente BPA ($\approx -17.6\text{mmHg}$) comparativamente com os doentes que só realizaram riociguat ($\approx -5.4\text{mmHg}$) ou terapêutica simultânea ($\approx -12.2\text{mmHg}$). No grupo da BPA a taxa de complicações *life-threatening* foi muito baixa, sendo que os eventos adversos mais frequentes foram as hemoptises ou hemorragias pulmonares (15% a 44%), já no grupo do riociguat foram as tonturas, as cefaleias, o refluxo gastrointestinal, os vômitos e as náuseas (15% a 23%). Nos doentes que realizaram os dois métodos de tratamento a taxa de lesão vascular foi $<11\%$ e o evento adverso mais comum foi a necessidade de ventilação não invasiva (30%).

Conclusão: A estratégia terapêutica combinada aparenta ser mais efetiva do que a monoterapia, não estando associada a eventos adversos major, nos doentes diagnosticados com HPTEC.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, angioplastia pulmonar, riociguat.

Introdução

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma doença crónica, progressiva que se caracteriza pela obstrução da vasculatura arterial pulmonar por material trombótico organizado, com conseqüente reação fibrótica, espessamento da íntima, *remodeling* vascular e lesões plexiformes, condicionando elevação da resistência e pressão na circulação pulmonar, hipertensão pulmonar grave, sobrecarga do coração direito, falência do ventrículo direito e morte (1-5). A HPTEC limita significativamente a vida dos doentes, estando associada a um mau prognóstico, com uma sobrevida de 1-5 anos (6).

A cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar é a terapêutica de primeira linha que, quando realizada em centros com experiência, apresenta uma taxa de mortalidade hospitalar inferior a 5% e confere melhoria hemodinâmica e funcional com boa sobrevida a longo prazo (7,8). No entanto, menos de 60% dos doentes são considerados elegíveis para a cirurgia (9-11). Os motivos para inelegibilidade cirúrgica incluem fatores relacionados com a localização mais distal da doença, tornando os doentes tecnicamente inoperáveis, ou fatores relacionados com o doente e as suas

comorbilidades, ou seja, tecnicamente operáveis, mas com uma relação risco/benefício cirúrgico desfavorável (11). Adicionalmente, até 31% dos doentes operados mantém hipertensão pulmonar persistente ou recorrente com consequente impacto na morbidade e mortalidade (24,25).

Nas últimas décadas, a angioplastia pulmonar por balão (BPA), tem demonstrado a sua efetividade e segurança, sendo um procedimento endovascular que permite dilatar as artérias pulmonares estenóticas ou obstruídas, surgindo como uma opção para doentes que não são elegíveis para cirurgia ou têm hipertensão pulmonar persistente/recorrente após a cirurgia. No entanto, cada doente necessita de realizar múltiplas sessões de BPA, sem garantia de cura ou que não será necessário o uso de terapêutica farmacológica (6).

A terapêutica vasodilatadora pulmonar é uma opção terapêutica não invasiva, com menos riscos, mas não promove a cura e os doentes têm de fazer terapêutica farmacológica cronicamente (14). Uma das opções farmacológicas mais eficazes é o riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, uma enzima do sistema cardiopulmonar e do recetor do óxido nítrico, destinado a doentes com HPTEC inoperável, persistente/recorrente após intervenção cirúrgica ou percutânea (15).

Atualmente, a BPA e o riociguat são possíveis tratamentos destinados a doentes com HPTEC, no entanto não existe consenso sobre qual o método terapêutico (farmacológico ou intervenção) se deve utilizar primeiro no tratamento destes doentes.

Em 2019 foi publicada uma revisão sistemática e meta-análise que comparava estes dois métodos de tratamento, no entanto não incluía investigações que estudassem as duas terapêuticas no mesmo estudo, tendo incluído somente estudos publicados até 2017 (16). Após essa data, importantes ensaios clínicos foram publicados (17,18).

Assim sendo, surge a necessidade de se realizar uma revisão sistemática que seja contemporânea e que tenha como objetivo determinar qual a opção terapêutica mais efetiva em doentes diagnosticados com HPTEC, analisando os resultados clínicos que incluam os mesmos marcadores de efetividade.

Métodos

Estratégia de Pesquisa

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica através das plataformas: PubMed, ScienceDirect e Elsevier, utilizando os seguintes termos MeSH: (“Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension” AND “BPA” OR “Balloon Pulmonary Angioplasty” AND “Riociguat”), tendo sido realizada de acordo com o esquema Preferred

Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA). A seleção de artigos foi realizada por dois revisores independentes, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso ou através de um terceiro revisor. A pesquisa foi realizada entre 1 de setembro e 1 de novembro de 2023 e todos os estudos incluídos foram publicados entre 1 de janeiro de 2018 e 31 de agosto de 2023; em português ou inglês.

Critérios de Seleção

Para a presente revisão sistemática definiram-se como critérios de inclusão: doentes diagnosticados com HPTEC e que realizaram riociguat e/ou BPA, com ambas as terapêuticas estudadas no mesmo artigo; estudos que incluam doentes inoperáveis ou com HPTEC persistente/recorrente pós tromboendarterectomia pulmonar; estudos randomizados ou observacionais que analisassem somente este grupo de hipertensão pulmonar e que tivessem sido publicados entre 2018 e 2023.

Todos os artigos selecionados teriam de ter pelo menos seis meses de seguimento dos doentes e teriam de incluir os seguintes marcadores de efetividade avaliados: classe funcional da organização mundial de saúde (CF-OMS); teste de marcha de seis minutos (TM6m); pressão arterial pulmonar média (PAPm); débito cardíaco (DC) e resistência vascular pulmonar (RVP).

Foram também avaliadas as complicações após a realização de BPA e os eventos adversos relacionados com o riociguat.

Avaliação da qualidade dos estudos

Tabela 2.1 - Apresentação dos resultados após avaliação crítica (JBI) para ensaios clínicos randomizados.

	Validade Interna – Viés relacionado a:													
	Domínio	Seleção e alocação			Administração da intervenção/exposição			Avaliação, deteção e medição do <i>outcome</i>			Retenção de Participantes	Validade da Conclusão Estatística		
	Nº de Questão	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Estudo	<i>Outcome</i>													
Christoph B. Wiedenroth et al.(19)		N	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Tatsuo Aoki et al.(20)		Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Christoph B. Wiedenroth et al. (2022) (21)		N	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	NA
Xavier Jais et al.(18)		Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Takashi Kawakami et al.(17)		Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y

N - Não; Y - Sim; NA: Não aplicável.

Globalmente, existe um risco moderado de viés relacionado com a seleção e atribuição, bem como com a administração da intervenção, o que está naturalmente relacionado com a natureza diferente da intervenção (BPA *versus* riociguat). Para os

restantes domínios, o risco de viés é considerado baixo, refletindo a alta qualidade dos estudos incluídos nesta revisão (Tabela 2.1) (22).

Resultados

Pesquisa de Literatura

Com a expressão de pesquisa utilizada foram identificados 804 artigos, dos quais 215 eram duplicados. Posteriormente realizou-se uma primeira leitura do título e do resumo dos artigos, tendo sido excluídos 157 por *outcome* errado; 83 por serem referentes a outros grupos de hipertensão pulmonar; 72 por analisarem a população errada, ou seja serem avaliados e comparados doentes com outras patologias associadas; 57 por fazerem a comparação entre a BPA e a tromboendarterectomia; 33 por analisarem outros tipos de terapêutica vasodilatadora pulmonar que não o riociguat; 44 artigos de revisão; 7 protocolos de estudo e 4 *case reports*.

Posteriormente, realizou-se a leitura na íntegra de 132 artigos, sendo que 61 foram excluídos porque avaliavam somente doentes que tinham realizado BPA sem avaliarem doentes que tinham realizado riociguat e 28 porque avaliavam exclusivamente doentes que realizaram Riociguat; 33 foram excluídos porque analisaram diferentes parâmetros de efetividade em relação aos previamente estabelecidos no presente artigo e por fim, 5 estudos que realizaram um seguimento dos doentes inferior a 6 meses.

Elegibilidade dos Estudos

A Figura 2.1 resume as principais características dos artigos selecionados para a presente revisão perfazendo um total de 184 doentes que realizaram riociguat e BPA, 94 doentes que realizaram exclusivamente BPA, 79 que realizaram exclusivamente riociguat e 237 que não realizaram nenhuma das terapêuticas, mas que foram comparados com doentes que realizaram as duas, em estudos publicados entre janeiro de 2018 e outubro de 2023.

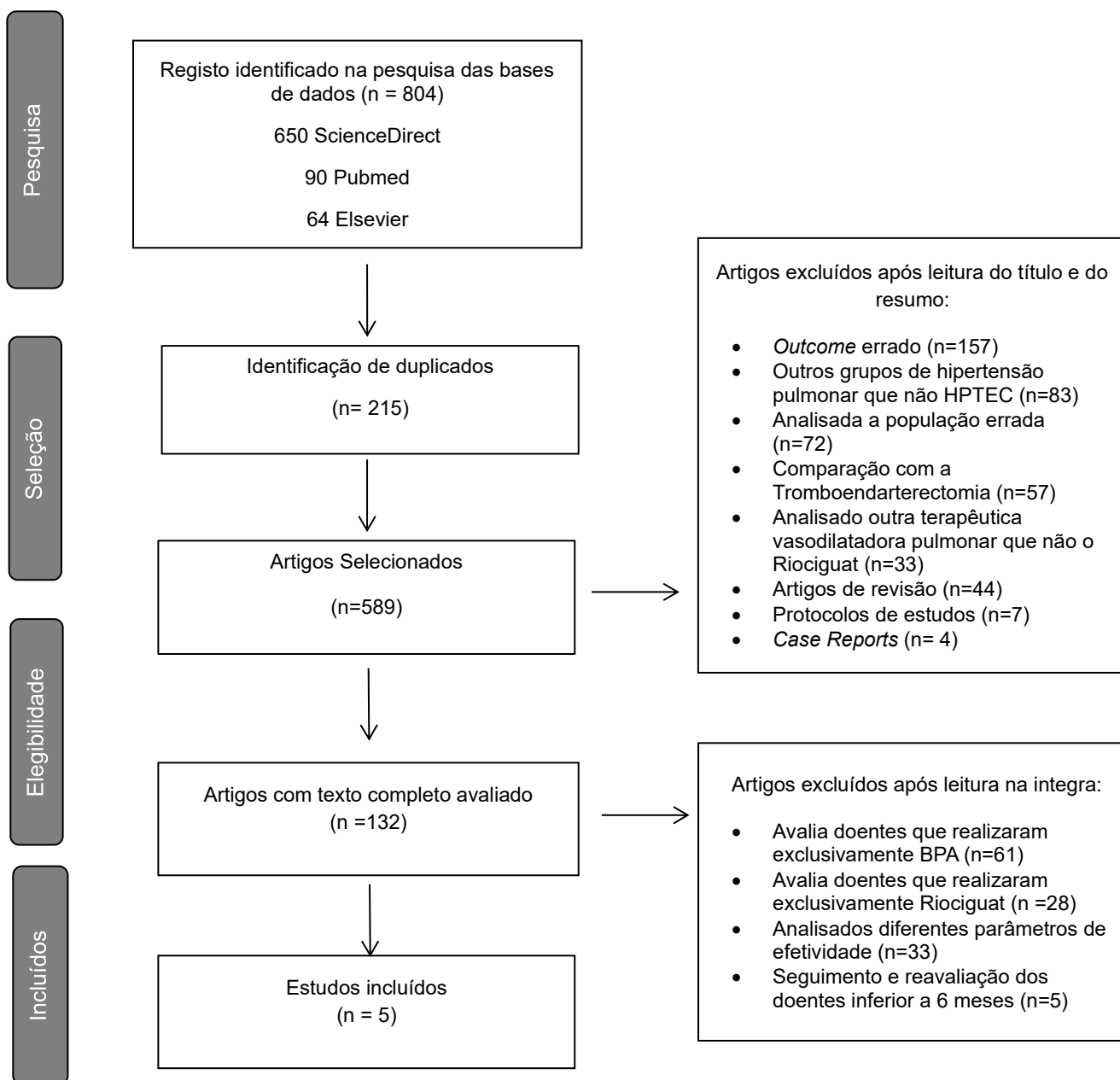


Figura 2.1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Características dos Estudos

A presente revisão sistemática incluiu a totalidade de 594 doentes diagnosticados com HPTEC, sendo que alguns destes estudos foram realizados num único centro, um no Japão e dois na Alemanha, e dois estudos foram realizados em formato de multicentro, um que incluiu vinte e três centros em França e outro que incluiu quatro centros no Japão. Os participantes nos estudos tinham uma idade média de

65.50±8.55 anos e a totalidade da amostra incluiu 301 doentes do sexo feminino e 293 do sexo masculino. A presente descrição encontra-se resumida na tabela 2.2.

Todos os doentes realizaram follow-up aos 6 meses, sendo que 40% dos estudos realizaram a reavaliação dos doentes tanto aos 6, como aos 12 meses. Na totalidade, existiu perda de seguimento de 6 doentes no grupo do riociguat, 2 no grupo da BPA e 8 no grupo que realizou as duas terapias. Os indicadores de efetividade previamente definidos, avaliados em cada estudo, no momento basal e no follow-up dos 6 meses, e os eventos adversos, estão resumidos na tabela 2.3.

Tabela 2. 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor e Ano	Desenho de Estudo	Hospital de Estudo	Tamanho da amostra e Escolha de Tratamento	Idade dos Doentes (anos)	Género (Feminino/Masculino)
Christoph B. Wiedenroth et al., 2018 (19)	Observacional de coorte	1 centro na Alemanha	36 (com riociguat antes da BPA)	62±10,5	F - 14 (38,9%); M - 22 (61,1%)
Tatsu Aoki et al., 2020 (20)	Ensaio clínico randomizado	1 centro no Japão	- 10 (com riociguat depois da BPA); - 11 no grupo de controlo (só BPA sem vasodilatadores pulmonares)	- BPA + riociguat: 64±11 - Grupo de controlo: 66±8	- BPA + Riociguat: F - 9 (90%); M - 1 (10%); - Grupo de controlo: F - 10 (91%); M - 1 (9%)
Christoph B. Wiedenroth et al., 2022 (21)	Observacional de coorte	1 centro na Alemanha	-138 (com riociguat e BPA); -237 coorte histórica (sem BPA ou riociguat)	- BPA + riociguat: 63±10,5 - Coorte histórica: 67±8	- BPA + riociguat: F - 68 (49,3%); M - 70 (50,7%); - Coorte histórica: F - 100 (42,2%); M - 137 (57,8%)
Xavier Jais et al. (RACE), 2022 (18)	Ensaio clínico randomizado	23 centros em França	- 52 (só BPA até as 26 semanas); - 53 (só riociguat até as 26 semanas)	- BPA: 68.1±7 - Riociguat: 66.8±7.5	- BPA: F - 26 (50%); M - 26 (50%) - Riociguat: F - 27 (51%); M - 26 (49%)
Takashi Kawakami et al. (MR BPA), 2022 (17)	Ensaio clínico randomizado	4 centros no Japão	- 31 (só BPA) - 26 (só Riociguat)	- BPA: 68±5 - Riociguat: 65,7±9.5	- BPA: F - 24 (77%); M - 7 (23%) - Riociguat: F - 23 (88%); M - 3 (12%)

Legenda: BPA – angioplastia pulmonar por balão; F – feminino; M – masculino.

Tabela 2. 3 - Comparação dos endpoints de efetividade.

Autor e Ano	Follow-up	Baseline dos doentes	Diferenças aos 6 meses	Eventos Adversos
Christoph B. Wiedenroth et al., 2018 (19)	6 meses	CF-OMS: III - 19, IV - 17; TM6m (m): 389±108; PAPm (mmHg): 49±12; DC (L/min): 4.3±1.3; RVP (dyns.s.cm-5): 956±501.	CF-OMS: I – 18, II -16, III - 2, class IV - 0; TM6m (m): 467±95; PAPm (mmHg): 34±14; DC (L/min): 5.5±1.3; RVP (dyns.s.cm-5): 360±175.	Lesão de vaso (perfuração) (10,8%); edema pulmonar de reperfusão (3,6%); ventilação não invasiva (30,6%).
Tatsu Aoki et al.,2020 (20)	6 meses	CF-OMS: Riociguat + BPA: I - 5, II - 5; Grupo de controlo: I - 7, II - 4; TM6m (m): Riociguat + BPA: 589±94; Grupo de controlo: 527±65; PAPm (mmHg): Riociguat + BPA: 25±5; Grupo de controlo: 25±4; DC (L/min): Riociguat + BPA: 3.9±1,1; Grupo de controlo: 4±1; RVP (U Wood): Riociguat + BPA: 3±1.3; Grupo de controlo: 3.8±1.9.	CF-OMS: Riociguat + BPA: I – 6, II - 4; Grupo de controlo: I - 7, II - 4; TM6m (m): Riociguat + BPA: 595±72; Grupo de controlo: 535±62; PAPm (mmHg): Riociguat + BPA: 27±5; Grupo de controlo: 25±3; DC (L/min): Riociguat + BPA: 4.8±0.8; Grupo de controlo: 3.7±1.4; RVP (U Wood): Riociguat + BPA: 2.5±0.6; Grupo de controlo: 3.8±2.1.	NA
Christoph B. Wiedenroth et al., 2022 (21)	6 meses	CF-OMS: Riociguat + BPA: II - 3, III - 92, IV - 43; Grupo de Controlo: I - 3, II - 36, III - 167, IV - 31; TM6m (m): Riociguat + BPA: 409 (338-476); Grupo de Controlo: 310 (210-390); PAPm (mmHg): Riociguat + BPA: 40 (34-48); Grupo de Controlo: 46 (38-55); RVP (U Wood): Riociguat + BPA: 6.7 (4.4-8.7); Grupo de Controlo: 8.9 (5.4-12.9).	A sobrevivência de doentes com HPTC inoperável tratados com riociguat e BPA foram semelhantes às dos doentes operados no primeiro registo (100%, 96,7%, 92,9% vs 93%, 91% e 89% após 1, 2 e 3 anos, respetivamente).	Hemorragia pulmonar (1.4%); mortalidade – 6 doentes: 2 mortes associada a hemorragia pulmonar, 1 por endocardite, 1 por cancro do pulmão, 2 por causas desconhecidas.

Xavier Jais et al. (RACE), 2022 (18)	26 semanas (±6 meses) e 52 semanas (±12 meses)	CF-OMS: BPA: I - 0; II - 12, III - 38, IV - 2; Riociquat: I - 0, II - 10, III - 43, III - 167; TM6m (m): BPA: 379.9 (103.3); Riociquat: 389.7 (123.6); PAPm (mmHg): BPA: 46.5 (8.4); Riociquat: 44.7 (10); DC (L/min): BPA: 4.2 (0.9); Riociquat: 4.4 (1.2); RVP (dyns.s.cm-5): BPA: 767.2 (251.2); Riociquat: 679.2 (272.8).	CF-OMS: BPA: 46 (88%) doentes melhoraram, 6 (12%) mantiveram; Riociquat: 26 (49%) doentes melhoraram, 26 (49%) mantiveram, 1(2%) piorou; TM6m (m): BPA: 430.2 (8.64); Riociquat: 433.8 (8.64); PAPm (mmHg): BPA: 27.8 (9.3); Riociquat: 39.6 (7.9); DC (L/min): BPA: 4.9 (0.9); Riociquat: 5.5 (0.9); RVP (dyns.s.cm-5): BPA: 308.8 (234.4); Riociquat: 478.4 (172.8).	Eventos adversos frequentes (≥3 doentes): BPA: tonturas (2%); hemoptises (15%); lesão pulmonar (15%); edema periférico (8%); diarreia (2%); dor torácica (2%); palpitações (6%); epistaxes (4%); infecção do trato respiratório inferior (6%); infecção do trato urinário (6%); Riociquat: refluxo gastroesofágico (19%); tonturas (17%); cefaleias (15%); vômitos (15%); tosse (13%); edema periférico (11%); dispepsia (11%); náuseas (9%); diarreia (9%); dor torácica (9%); palpitações (2%); epistaxes (6%); infecção do trato respiratório inferior (4%); obstipação (6%).
Takashi Kawakami et al. (MR BPA), 2022 (17)	6 meses e 12 meses	CF-OMS: BPA: I - 0, II - 9, III - 22, IV - 0; Riociquat: I - 0, II - 11, III - 15, IV - 0; TM6m (m): BPA: 364 (104.6); Riociquat: 343.2 (112.9); PAPm (mmHg): BPA: 38.1 (7.9); Riociquat: 37.5 (8.5); DC (L/min): BPA: 4.29 (1.31); Riociquat: 4.62 (1.55); RVP (dyns.s.cm-5): BPA: 645 (266.7); Riociquat: 565.2 (234.7).	CF-OMS: BPA: I - 10, II - 19, III - 2, IV - 0; Riociquat: I - 0, II - 15, III - 11, IV - 0; TM6m (m): BPA: 419 (106.9); Riociquat: 369.3 (106.9); PAPm (mmHg): BPA: 22.3 (5.1); Riociquat: 31.5 (7.8); DC (L/min): BPA: 4.33 (0.97); Riociquat: 4.93 (1.07); RVP (dyns.s.cm-5): BPA: 283.1 (93.2); Riociquat: 386.8 (164.4).	Eventos adversos frequentes: BPA: hemoptises ou hemorragia pulmonar (44%); inflamação das vias aéreas superiores (19%); anemia (6%); hipóxia (6%); gripe (6%). Riociquat: inflamação das vias aéreas superiores (8%); hemorragia conjuntival (8%); cefaleia (23%); náuseas ou vômitos (19%); obstipação (15%); tonturas (15%); dor de costas (8%); diarreia (8%); gastrite (8%); doença de refluxo gastroesofágico (8%); insônia (8%).

Legenda: BPA – angioplastia pulmonar por balão; CF-OMS – classe funcional da organização mundial de saúde; DC – débito cardíaco; PAPm – pressão arterial pulmonar média; NA- não foi disponibilizado; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – teste de marcha dos seis minutos.

Análise dos *Endpoints* de Efetividade

A capacidade funcional e hemodinâmica dos doentes diagnosticados com HPTEC melhorou sempre após a iniciação de uma das terapêuticas, independentemente da utilização de terapêutica combinada ou isolada.

No entanto, os doentes que realizaram somente BPA (17,18) demonstraram melhoria mais significativa na escala da CF-OMS do que os doentes que realizaram exclusivamente riociguat (17,18), mas aparentemente esta melhoria foi superior nos doentes que realizaram as duas terapêuticas em simultâneo (19).

Em relação ao TM6m, aparenta ter sido superior, nos doentes que realizaram apenas BPA (17,18), sabendo que aproximadamente o número de metros percorridos a mais após a realização da angioplastia foi ≈ 46.9 metros neste grupo, enquanto no grupo do Riociguat foi de ≈ 38.2 metros (17,18). No entanto, a presente melhoria foi mais acentuada no grupo de doentes que realizaram as duas terapêuticas, mas que iniciaram primeiramente o riociguat e só depois começaram o programa de BPA (19), sendo de ≈ 78 metros. Já no grupo de doentes que fizeram o inverso, ou seja, iniciaram primeiro o programa da BPA e depois iniciaram a terapêutica médica tiveram um aumento de somente ≈ 6 metros em relação ao basal (20).

Um outro parâmetro de efetividade avaliado foi a PAPm e, tal como nos dois marcadores analisados anteriormente, ambas as terapêuticas demonstraram melhoria neste parâmetro, contudo existiu uma diminuição superior nos doentes que realizaram somente BPA (17,18) (≈ -17.6 mmHg) comparativamente aos doentes que realizaram só riociguat (≈ -5.4 mmHg) (18,19) ou que realizaram as duas terapêuticas concomitantemente (≈ -12.2 mmHg) (19,20).

O DC é um indicador que aparenta ter maior incremento quando a terapêutica médica se inicia de forma isolada, comparativamente à terapêutica invasiva, uma vez que, o grupo de doentes que realizaram exclusivamente BPA (17,18) tiveram um aumento de $\approx 0,45$ L/min, enquanto o grupo do riociguat (17,18) teve um incremento de $\approx 0,84$ L/min. Foi ainda demonstrado que quando se opta pela combinação das terapêuticas, o DC tem uma melhoria mais preponderante ($\approx 1,13$ L/min) (19,20).

Resultados idênticos observam-se quando se analisa a RVP, tendo-se demonstrado que quando se opta pelo tratamento com a combinação das duas terapêuticas a diminuição é superior do que quando se opta pela terapia isolada (19,20).

Eventos Adversos e Análise de Segurança

Os eventos adversos foram reportados em quatro estudos. As complicações mais frequentes relacionadas com a BPA foram hemoptises e hemorragias pulmonares, que habitualmente são causadas por lesão vascular tipo perfuração, ocorrendo entre 15% a 44% dos doentes que realizaram o procedimento (17,18). Em relação ao grupo do riociguat os eventos adversos mais frequentes foram as tonturas, as cefaleias, o refluxo gastrointestinal, os vômitos e as náuseas, ocorrendo entre 15% a 23% dos pacientes deste grupo (17,18).

No grupo de doentes que realizou os dois métodos de tratamento o evento mais frequente foi a necessidade de ventilação não invasiva, cerca de 30% dos doentes, sendo utilizada de forma rotineira no centro do estudo, de acordo com o protocolo local (19). Apenas um estudo reportou duas mortes associadas a hipertensão pulmonar (21).

A taxa de complicações severas, como a necessidade de ventilação mecânica, de suporte circulatório mecânico ou cirurgia emergente, não foi reportada em nenhum estudo (17-19).

Discussão

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada anteriormente (2019) (16) que comparou o riociguat com a BPA nos doentes diagnosticados com HPTEC demonstrou que ambos os tratamentos melhoram os parâmetros hemodinâmicos e a tolerância ao exercício. Descreve ainda que a BPA promove a melhoria da TM6m, da PAPm e da RVP, mas o riociguat aparenta ter uma melhoria mais significativa em relação ao DC. No entanto, esta revisão analisou somente estudos que incluíam só uma das duas terapias (17 de BPA e 6 de Riociguat) e não estudos que comparassem as duas, tal como na presente revisão. Uma meta-análise anterior, publicada em 2017 (23), comparou a BPA com terapêutica vasodilatadora pulmonar, incluindo estudos com outros fármacos, tais como: bosetan, sildenafil, berapost, epoprostenol, treprostenil e riociguat, baseada em 6 estudos de BPA e 15 estudos de terapêutica médica. Os resultados desta meta-análise demonstraram que a terapêutica médica e a BPA melhoram os parâmetros hemodinâmicos.

Dos estudos analisados na presente revisão sistemática, Christoph, B. et al (2018) (19), numa investigação que incluiu de forma prospetiva e consecutiva 36 doentes com HPTEC inoperável e que foram tratados com riociguat durante pelo menos 3 meses antes de realizarem os tratamentos com BPA e reavaliados após 6 meses, demonstrou

que a combinação das duas terapêuticas é um tratamento seguro e efetivo para a melhoria significativa da capacidade funcional e hemodinâmica destes doentes. Tal como, Tatsu Aoki et al., 2020 (20), que realizou um estudo prospetivo e randomizado, demonstrou que o riociguat tem efeitos hemodinâmicos nestes doentes mesmo após a BPA e que a combinação dos dois métodos de tratamento potencia mais os benefícios do que o tratamento invasivo individualizado.

Ao encontro deste estudo, temos o ensaio clínico, randomizado e multicentro, RACE (18), que dividiu estes doentes em dois grupos, um que somente realizou BPA e outro que somente realizou riociguat. O RACE reavaliou os doentes às 26 semanas (± 6 meses). Todos os doentes que mantinham uma RVP aumentada puderam fazer *cross-over* de grupo de tratamento, ou seja, os doentes do grupo do riociguat foram submetidos a BPA e vice-versa. Posteriormente, os doentes foram reavaliados às 52 semanas (± 12 meses).

Este estudo demonstrou que a terapêutica combinada potencia a melhoria, mas que dever-se-á iniciar o tratamento com riociguat e só depois os doentes ingressarem no programa de BPA, pois este grupo não só teve uma melhoria hemodinâmica mais significativa, bem como um menor risco de complicações associadas aos tratamentos.

O MR BPA (17) também sugeriu a combinação das duas terapêuticas como a estratégia terapêutica mais benéfica pois consegue-se tratar tanto as lesões distais segmentares e sub-segmentares, bem como a microvasculatura. Além do mencionado, sugeriu que dever-se-á iniciar o tratamento com o medicamento pois aparentou reduzir a possibilidade de eventos adversos associadas à BPA.

De acordo com Christoph, B. et al (21), que comparou doentes que realizaram os dois tratamentos com o primeiro registo internacional de doentes diagnosticados com HPTEC, a sobrevivência é marcadamente superior em doentes que realizaram os dois métodos de tratamento em relação aos doentes da *cohort* histórica. Nos doentes da *cohort* histórica a sobrevivência era a 1 ano - 84,6%, 2 anos - 76,6%, 3 anos - 68,5%, 5 anos - 58,5%. Enquanto, nos doentes que realizaram BPA e riociguat a sobrevivência no 1º ano foi de 100%, 2º ano - 96,7%, 3º ano - 92,9% e 5º ano - 90%.

A nossa revisão sistemática sugere que a capacidade funcional e hemodinâmica após a realização de uma das terapêuticas melhora, no entanto, os doentes que realizaram terapêutica combinada parecem ter uma melhoria mais preponderante dos que realizaram terapêutica isolada. Para além do mencionado, percebe-se que a CF-OMS, o TM6m e a PAPm, demonstraram ter uma melhoria mais significativa com a BPA

em relação ao riociguat, no entanto o DC tem uma melhoria mais preponderante com o fármaco.

Os tratamentos avaliados demonstraram não estar associados a complicações severas, uma vez que em 357 doentes que realizaram BPA, riociguat ou ambos, foram reportadas apenas duas mortes associadas a hipertensão pulmonar. Complicações major, como a ventilação invasiva, necessidade de suporte circulatório ou necessidade de cirurgia emergente, não foram igualmente descritas, sustentado a segurança dos tratamentos.

Contudo, existem algumas limitações que devem ser descritas. Primeiramente, todos os estudos incluídos não avaliaram somente os indicadores de efetividade aqui descritos, mas de forma a homogeneizar os parâmetros avaliados excluimos os indicadores que não eram comuns em todos.

Segundo, nem todos os doentes incluídos realizaram pela mesma ordem os métodos de tratamento e ainda, alguns somente realizaram um dos dois.

Terceiro, a efetividade isolada da BPA ou até em conjunto com o riociguat, depende da curva de aprendizagem dos centros que a executam, ou seja, centros com mais experiência neste método invasivo à partida terão resultados mais benéficos.

Por fim, as nossas considerações deverão ser confirmadas com futuros estudos multicentro randomizados, uma vez que nos últimos 5 anos poucos estudos foram publicados sobre este tema.

Considerações Finais

Os nossos resultados extraídos de publicações contemporâneas indicam que a estratégia terapêutica que combina angioplastia pulmonar de balão com riociguat no tratamento de doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica aparenta ser mais efetiva do que qualquer uma das duas terapêuticas usadas em monoterapia. É possível uma melhoria clínica, funcional e hemodinâmica mais significativa quando o tratamento é iniciado com riociguat, seguido de múltiplas sessões de angioplastia pulmonar de balão.

Globalmente, ambas as terapêuticas são seguras e bem toleradas pelos doentes. No entanto, há necessidade de aumentar a robustez destes achados com estudos clínicos prospetivos, randomizados e multicêntricos e que tenham seguimento a longo prazo.

Financiamento

O estudo não teve qualquer financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
2. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 2, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 573–82.
3. Lang IM, Dorfmüller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2016. p. S215–21.
4. Sharma S, Lang IM. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018 Apr 1;164:136–44.
5. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 435–41.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3618–731.
7. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: The potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 24, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2015. p. 263–71.
8. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
9. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.

10. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):859–71.
11. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973–81.
12. Hoepfer MM. Residual pulmonary hypertension after pulmonary Endarterectomy: The fog is clearing. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1731–3.
13. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom national cohort. *Circulation*. 2016 May 3;133(18):1761–71.
14. Reis A, Rocha N, Barros R, Martins A, Oliveira F, Diogo N, et al. Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar. Vol. 4. 2010.
15. Tsai CH, Wu CK, Kuo PH, Hsu HH, Chen ZW, Hwang JJ, et al. Riociguat improves pulmonary hemodynamics in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020 Jan 1;36(1):64–71.
16. Wang W, Wen L, Song Z, Shi W, Wang K, Huang W. Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Vol. 42, *Clinical Cardiology*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 741–52.
17. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, Abe K, Kohsaka S, Hosokawa K, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):949–60.
18. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):961–71.
19. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithacker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018 Jul 1;8(3).
20. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon

pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart and Vasculature*. 2020 Aug 1;29.

21. Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Haas M, et al. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023 Jan 1;42(1):134–9.
22. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth*. 2023 Mar 1;21(3):494–506.
23. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan 1;27(1):89–98.
24. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2013 Mar 1;41(3):735–42.
25. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SSL, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Feb;141(2):383–7.

3 Artigo 2: “Análise custo-efetividade da Angioplastia Pulmonar sob terapêutica vasodilatadora pulmonar *versus* Terapêutica Vasodilatadora Pulmonar isolada em doentes diagnosticados com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica”

Artigo submetido à revista CHEST Journal (Q1).

Artigo submetido para comunicação oral no Congresso Português de Cardiologia de 2025 e para o Congresso Português de Cardiopneumologia de 2025.

Patrícia Araújo^{1,2}; Ernesto Pereira²; Rita Calé²; André Coelho^{1,3}

¹Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa

²Serviço de Cardiologia, Unidade Local de Saúde Almada Seixal – Hospital Garcia de Orta

³H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

Autor para correspondência: Patrícia Araújo; Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Av. Dom João II Lote 4.69 01, 1990-096 Lisboa, Portugal;

Email: patricia.araujocpl@gmail.com

Resumo

Introdução: A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma doença progressiva, que se caracteriza pela obstrução da vasculatura arterial pulmonar por material trombótico organizado, limitando significativamente a vida dos doentes. A estratégia terapêutica para os doentes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós cirurgia, passa pela angioplastia pulmonar de balão (BPA) e/ou terapêutica vasodilatadora pulmonar (TVP). No entanto, até aos dias de hoje, não foi publicada nenhuma análise de custo-efetividade que comparasse estas opções de tratamento.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo em centro único, que incluiu dois grupos de doentes: um com 19 doentes que realizaram BPA e concomitantemente TVP (BPAT) e outro grupo de 16 doentes que realizaram TVP isolada (TVPI), comparando os custos

diretos e indicadores de efetividade funcionais e hemodinâmicos a um ano de seguimento.

Resultados: A classe funcional da Organização Mundial de Saúde (CF-OMS) teve uma melhoria mais preponderante no grupo BPAT do que no da TVPi (BPAT: $\Delta = -1.3$ e TVPi: $\Delta = -0.3$), tal como o teste de marcha dos 6 minutos (TM6m) (BPAT: $\Delta = -73.8m$ e TVPi: $\Delta = 26.4m$), a pressão da artéria pulmonar média (PAPm) (BPAT: $\Delta = -6.9mmHg$ e TVPi: $\Delta = -4.7mmHg$) e o débito cardíaco (DC) (BPAT: $\Delta = 0.60 L/min$ e TVPi: $\Delta = 0.01 L/min$). Já as resistências vasculares pulmonares (RVP), tiveram uma variação superior no grupo da TVPi em comparação com o grupo da BPAT (BPAT: $\Delta = -2.4 U Wood$ e TVPi $\Delta = -3.7 U Wood$). Em relação aos custos anuais por doente, a BPAT demonstrou ser menos dispendiosa (61836€±30492€) que o grupo da TVPi (70695€±30524€).

Conclusões: Os nossos resultados sugerem que a BPAT é mais custo-efetiva do que a TVPi em quatro dos indicadores de efetividade avaliados, sabendo que os custos dispendidos nesta opção são sensíveis aos fármacos vasodilatadores selecionados.

Palavras-chave: custo-efetividade, hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, terapêutica vasodilatadora pulmonar, angioplastia pulmonar por balão.

Introdução

A hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) é uma doença crónica, progressiva, que se caracteriza pela obstrução da vasculatura arterial pulmonar por material trombótico organizado, com conseqüente reação fibrótica, espessamento da íntima, *remodeling* vascular e lesões plexiformes, condicionando elevação da resistência e pressão na circulação pulmonar, hipertensão pulmonar grave, sobrecarga do coração direito, falência do ventrículo direito e morte (1–6). A HPTEC limita significativamente a vida dos doentes, estando associada a mau prognóstico, com uma sobrevida de 1 a 5 anos (6,7).

A angioplastia pulmonar de balão (BPA) é um método de tratamento para estes doentes, sendo um procedimento endovascular que permite dilatar as artérias pulmonares estenóticas ou obstruídas, surgindo como opção classe I nas recomendações Europeias mais recentes (7) para doentes que não são elegíveis para cirurgia ou têm hipertensão pulmonar recorrente ou persistente após tromboendarterectomia pulmonar (EAP) (2, 5-7).

No entanto, cada doente necessita de realizar múltiplas sessões de BPA e, habitualmente, terapêutica vasodilatadora pulmonar concomitantemente, sem garantia

de cura ou que não será necessário o uso de terapêutica farmacológica após o término do programa (2,7).

Por outro lado, a terapêutica vasodilatadora pulmonar (TVP), igualmente classificada como classe I nas recomendações Europeias, quando utilizada isoladamente é uma opção terapêutica não invasiva, com menos riscos, mas não promove a cura e tem de ser realizada cronicamente (7).

A análise custo-efetividade é uma abordagem crítica que avalia as alternativas terapêuticas, sendo uma ferramenta essencial no apoio à tomada de decisão. Tendo por base a escassez de recursos, o critério de eficiência económica deve estar presente, impondo que as escolhas em saúde sejam feitas com o objetivo de se conseguir o máximo benefício total, a partir dos recursos disponíveis, com o menor custo possível (8).

Uma vez que nenhuma análise de custo-efetividade foi publicada até à data, que avaliasse estas terapêuticas (7,9), surge a necessidade de se realizar o presente estudo, com o intuito de clarificar qual a estratégia terapêutica mais vantajosa, tendo por base não só os resultados clínicos, mas também o impacto económico.

Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para decisões informadas, sobre qual das duas terapêuticas é mais custo-efetiva e qual será mais vantajosa para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), contribuindo, deste modo, para uma alocação eficiente de recursos públicos em saúde.

Métodos

A avaliação em economia da saúde pressupõe uma análise comparativa entre duas tecnologias, baseada em benefícios para os doentes, bem como os custos associados aos mesmos (8).

O presente estudo é observacional de coorte retrospectivo, baseado em registos clínicos hospitalares. A análise custo-efetividade foi realizada na perspetiva do SNS e com horizonte temporal de um ano.

Realizou-se a avaliação direta dos custos, com recurso à medição de custos de procedimentos, de hospitalizações, de teste de marcha dos seis minutos (TM6m) de terapêutica farmacológica e não farmacológica e custos de acompanhamento destes doentes.

Em ambos os grupos, os doentes foram incluídos de forma consecutiva tendo de ter aproximadamente um ano de *follow-up* pós finalização do programa de BPA ou pós TVP otimizada.

Na coorte dos doentes que realizaram BPA sob TVP (BPAT), foram incluídos doentes diagnosticados com HPTEC ou com HPTEC persistente/recorrente pós intervenção cirúrgica, desde dezembro de 2017 (data de início do programa de BPA no centro de referência em estudo) até janeiro de 2023.

Já na coorte da TVP isolada (TVPi) foram incluídos doentes diagnosticados com HPTEC que foram recusados para transplante pulmonar ou EAP, por risco-benefício inaceitável ou porque até à data os doentes recusaram tratamento invasivo. Assim sendo, para estes doentes assumiu-se a data de início da TVP otimizada e o registo incluiu doentes desde maio de 2012 até dezembro de 2022.

Para a medição da efetividade inerente a cada uma das opções terapêuticas, foram tidos em consideração indicadores funcionais, como a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (CF-OMS) e o TM6m e indicadores hemodinâmicos, como a pressão arterial pulmonar média (PAPm), a resistência vascular pulmonar (RVP) e o débito cardíaco (DC). Os parâmetros foram medidos em dois momentos distintos, pré e pós intervenção.

Para a medição de custos, estes foram medidos de forma direta, de acordo com os procedimentos e acompanhamento dos doentes.

Posteriormente à realização da análise custo-efetividade, projetou-se para uma análise de sensibilidade univariada, de forma a identificar variáveis críticas e verificar a consistência de resultados.

População em estudo

Todos os doentes tinham o diagnóstico de HPTEC inoperável ou com HPTEC persistente/recorrente pós EAP e estavam medicados com pelo menos um fármaco vasodilatador pulmonar.

A análise foi realizada tendo por base duas coortes distintas, a primeira composta por um grupo de doentes que realizaram BPA sob TVP e a segunda por doentes que realizaram isoladamente TVP (Figura 3.1). Foram excluídos os doentes que à data da análise se encontravam em programa ativo de BPA.

O grupo da BPAT era composto por 19 doentes, com uma média de idades de 62.9 ± 14.6 anos, sendo 73.7% do sexo feminino e 26.3% do sexo masculino. Já o grupo da TVPi, era composto por 16 doentes, sendo 81.3% do sexo feminino e 18.8% do sexo masculino, apresentando uma média de idade de 68.1 ± 14 anos.

Para perceber a homogeneidade dos grupos e de forma a demonstrar que os efeitos não são influenciados pelas características dos doentes, realizou-se um teste de

normalidade de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov para a variável idade por grupo de tipo de tratamento. O teste de normalidade mostrou que não existia evidência estatisticamente significativa de que as amostras seguissem uma distribuição normal.

Por este motivo, e uma vez que a amostra é de pequenas dimensões, foi realizado um teste de Mann-Whitney U bilateral para amostras independentes (teste não paramétrico). Este teste mostrou que não existe evidência, estatisticamente significativa, de que a mediana de idades nos dois grupos seja diferente ($W = 326$, ns, $p = 0.217$).

Para além do mencionado, foi realizado um teste de qui-quadrado bilateral, de forma a verificar se existiam diferenças em relação ao sexo do doente, nos dois grupos. Este teste mostrou que não existia evidência, estatisticamente significativa, de que a distribuição do sexo nos dois grupos seja diferente (ns, $p = 0.452$).

Assim sendo, foi possível concluir que existia evidência de que as amostras de doentes que realizaram BPAT *versus* TVPi são homogêneas no que concerne ao sexo e à idade.

A atribuição dos doentes a cada um dos grupos foi realizada de forma consecutiva, segundo decisões clínicas, habitualmente associadas às comorbilidades dos doentes e localização da doença, alheia e prévia à presente investigação.

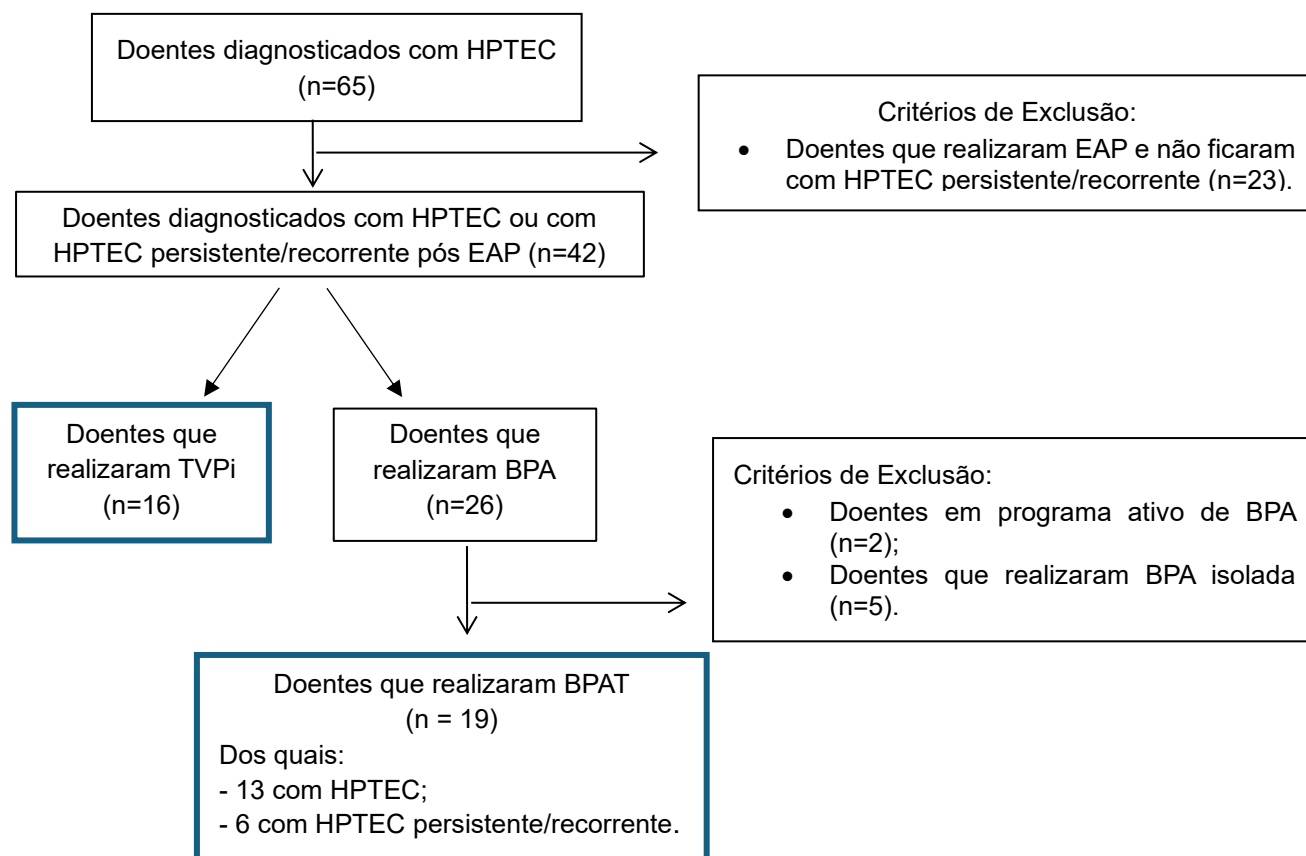


Figura 3.1 - Fluxograma da população em estudo.

Legenda: BPA – angioplastia pulmonar por balão; BPAT – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; EAP – tromboendarterectomia pulmonar; HPTEC – hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; n – amostra; TVPi – terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada.

Modelo de Variáveis

A efetividade, uma vez que tínhamos dois momentos distintos de medição dos indicadores, pré e pós terapêutica, foi medida através da determinação da variação em valor absoluto (diferença pré e pós tratamento em cada marcador).

Como indicador funcional estabeleceu-se a CF-OMS, que é uma avaliação baseada na gravidade dos sintomas e na limitação da atividade física. Este indicador representa um dos maiores fatores preditores de sobrevivência, dividindo os doentes em quatro categorias (I a IV). O agravamento da classe funcional ao longo do tempo é um dos indicadores mais alarmantes da progressão da doença, tal como a melhoria da classe funcional habitualmente indica efeitos benéficos da intervenção (7).

O TM6m foi o outro indicador funcional definido para avaliar a efetividade das terapêuticas, uma vez que fornece uma medida objetiva da classe funcional do doente, da resistência cardiovascular e da capacidade ao exercício (7,11).

Como indicador de efetividade hemodinâmico selecionou-se a PAPm, a RVP e o DC, sendo todos medidos através do cateterismo cardíaco direito, refletindo uma avaliação direta da hemodinâmica pulmonar e da efetividade da estratégia terapêutica (7).

A hipertensão pulmonar é definida como o aumento da PAPm >20mmHg (7). Estudos demonstram que uma redução da PAPm e da RVP após a realização das intervenções está correlacionada com uma melhoria clínica e da sintomatologia, enquanto o aumento ou a diminuição pouco significativa da mesma reflete a necessidade de ajuste terapêutico. Por outro lado, o DC quando aumenta, após tratamento, estamos perante uma melhoria clínica (5,12).

Foram incluídos somente fármacos vasodilatadores pulmonares e que foram inseridos no esquema terapêutico de pelo menos um doente. Assim sendo, foi incluído o bosentan, o ambrisentan, o riociguat, o sildenafil, o epoprostenol, o iloprost e o selexipag. Foi ainda considerada a oxigenoterapia domiciliária.

Progressão da Doença

No grupo da BPAT definiu-se como momento inicial, o início do programa da BPA e no grupo da TVPi o início da terapêutica otimizada específica ao doente.

Os doentes de ambos os grupos podem melhorar, manter ou piorar em qualquer um dos parâmetros de efetividade definidos previamente. Esta variação foi medida no momento inicial e aproximadamente um ano após a realização de uma das intervenções.

Considerou-se melhoria no indicador da CF-OMS quando os doentes diminuíram na escala e agravamento o inverso. Já no TM6m, definiu-se melhoria quando os doentes aumentaram o número de metros percorridos durante seis minutos e progressão da doença quando diminuíram em relação aos valores basais.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, a PAPm e a RVP, considerou-se que quando diminuíam estava-se perante melhoria clínica, enquanto no DC o seu aumento é que demonstrava melhoria.

Os dados recolhidos foram analisados de forma anonimizada e apresentados de forma agregada.

Medição e avaliação de Custos

Em ambos os grupos, foram avaliados os custos diretos, em euros, tendo por base o número médio da realização de cada um dos procedimentos por ano.

Nas duas intervenções foram analisados custos associados ao cateterismo direito, como material utilizado, custos com os profissionais de saúde intervenientes e material de farmácia; custos de consulta de hipertensão pulmonar; custos com o TM6m; custos de internamento em enfermaria e em unidade de cuidados intermédios.

Em relação a custos diretos específicos no grupo da BPAT, analisaram-se os mesmos associados ao procedimento da angioplastia, tendo em consideração o número médio de sessões realizadas por doente, o material descartável utilizado por procedimento, os fármacos utilizados e o custo com os profissionais de saúde, tendo por base o tempo médio de cada sessão de angioplastia e o custo/hora dos profissionais. Neste mesmo grupo, analisou-se igualmente os custos associados à TVP dispensada em ambulatório, que os doentes realizavam pré e pós intervenção.

No grupo da TVPi analisaram-se custos diretos específicos em relação à terapêutica pulmonar, dispensada em ambulatório, inicial e após um ano da otimização da mesma.

De forma a homogeneizar, analisaram-se os custos num período de 12 meses (365 dias) e os cálculos foram realizados baseados nos custos referentes a 2023.

Resultados

Efetividade das Intervenções

A CF-OMS, foi um dos indicadores funcionais avaliados, em que no grupo da BPAT, a maioria dos doentes encontravam-se em classe funcional II ou III (CF-I: 0%; CF-II: 36.8%; CF-III: 36.8% e CF-IV 26.4%) pré intervenção, já no grupo da TVPi a maioria dos doentes estavam na CF-OMS III (CF-I: 0%; CF-II: 25%; CF-III: 50% e CF-IV 25%) pré otimização da terapêutica médica. Na avaliação de seguimento, observou-se melhoria na CF-OMS em ambos os grupos. No entanto o grupo da BPAT teve uma $\Delta = -1.3$ nas classes (CF-I: 63.2%; CF-II: 21.1%; CF-III: 10.5% e CF-IV: 5.3%), enquanto o grupo da TVPi teve somente uma $\Delta = -0.3$ nas classes (CF-I: 12.5%; CF-II: 25%; CF-III: 37.5% e CF-IV 25%).

O outro indicador funcional medido foi o TM6m, em que no grupo da BPAT verificou-se uma variação de -73.8metros (\bar{x} inicial = 351.9 \pm 120 metros e \bar{x} final = 425.6 \pm 118.7 metros). Já no grupo TVPi, verificou-se agravamento, uma vez que teve uma variação de menos 26.4metros percorridos (\bar{x} inicial= 289.2 \pm 114 metros e \bar{x} final = 262.7 \pm 122.5 metros).

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos avaliados por cateterismo cardíaco direito, ambos os grupos demonstraram melhoria nos indicadores definidos.

A PAPm revelou uma diminuição de 6.9mmHg no grupo da BPAT (\bar{x} inicial = 37.1 \pm 12.8mmHg e \bar{x} final = 30.1 \pm 10mmHg) e o grupo da TVPi teve uma diminuição de 4.7mmHg (\bar{x} inicial= 44.8 \pm 10.6mmHg e \bar{x} final= 40.1 \pm 8.9mmHg).

A RVP, ao contrário da PAPm, demonstrou uma melhoria mais preponderante no grupo da TVPi com uma diminuição de 3.7U Wood (\bar{x} inicial= 11.8 \pm 6.6U Wood; \bar{x} final= 8.1 \pm 5.1U Wood), enquanto a diminuição no grupo da BPAT foi de 2.4U Wood (\bar{x} inicial= 6.5 \pm 2.8U Wood; \bar{x} final= 4.2 \pm 1.9U Wood).

Por fim, analisámos como indicador de efetividade o DC, que demonstrou um aumento mais significativo no grupo da BPAT, com uma variação de 0.6L/min (\bar{x} inicial = 4.5 \pm 1.2L/min; \bar{x} final = 5.1 \pm 1.4L/min), comparativamente ao grupo da TVPi, com uma variação de 0.3L/min (\bar{x} inicial = 4.1 \pm 2.6L/min; \bar{x} final= 4.4 \pm 1.1L/min).

Como *endpoint* teve-se em consideração não só os indicadores de efetividade mencionados, mas igualmente o incremento ou diminuição da terapêutica vasodilatadora e a oxigenoterapia domiciliária que os doentes estavam a realizar pré e pós intervenção.

No grupo da BPAT, 63.2% dos doentes realizavam pelo menos dois vasodilatadores pulmonares e 31.6% realizavam oxigénio domiciliário. No *follow-up* diminuiu para 36.8% e para 21.1% dos doentes, respetivamente.

Enquanto no grupo da TVPi, 75% dos doentes realizavam pelo menos dois fármacos aquando da otimização da terapêutica e 43.8% faziam oxigenoterapia domiciliária. No *follow-up*, 62.5% dos doentes faziam pelo menos dois fármacos vasodilatadores pulmonares e a proporção de doentes a fazer oxigénio em ambulatório aumentou para 62.5%.

Em relação a complicações associadas às intervenções apenas um doente do grupo da BPAT interrompeu o programa de BPA por edema pulmonar e perfuração de vaso, já no grupo da TVPi nenhum doente suspendeu terapêutica por complicação associada a fármacos.

Quando analisámos a mortalidade a um ano, percebemos que no grupo da BPAT, a sobrevida foi de 100%, enquanto no grupo da TVPi, três doentes morreram por causas relacionadas com HPTEC grave e dois doentes por causas desconhecidas.

A presente descrição encontra-se resumida na tabela 3.1 (grupo BPAT) e 3.2 (grupo TVPi).

Tabela 3.1 - Endpoints de efetividade no grupo BPAT, pré e pós intervenção.

Grupo BPAT (n =19)		
Classe Funcional – OMS	Inicial (nº doentes)	Follow-up (nº doentes)
Classe Funcional I	0 (0%)	12 (63.2%)
Classe Funcional II	7 (36.8%)	4 (21.1%)
Classe Funcional III	7 (36.8%)	2 (10.5%)
Classe Funcional IV	5 (26.4%)	1 (5.3%)
TM6m	Inicial (\bar{x} em metros)	Follow-up (\bar{x} em metros)
	351.9±120	425.6±118.7
PAPm	Inicial (\bar{x} em mmHg)	Follow-up (\bar{x} em metros)
	37.1±12.8	30.1±10
RVP (U Wood)	Inicial (\bar{x} em U Wood)	Follow-up (\bar{x} em U Wood)
	6.5±2.8	4.2±1.9
DC	Inicial (\bar{x} em L/min)	Follow-up (\bar{x} em L/min)
	4.5±1.2	5.1±1.4
TVP	Nº doentes inicial (%)	Nº doentes no Follow-up (%)
Bosentan	9 (47.4%)	6 (31.6%)
Prostanoides	4 (21.1%)	1 (5.3%)
Selexipag	0 (0%)	1 (5.3%)
Riociguat	14 (73.7%)	14 (73.7%)
Ambrisentam	1 (5.3%)	1 (5.3%)
Sildenafil	5 (26.3%)	4 (21.1%)
TVP ≥ 2	12 (63.2%)	7 (36.9%)
O₂ Domiciliário	Nº doentes inicial (%)	Nº doentes no Follow-up (%)
	6 (31.6%)	4 (21.1%)
Mortalidade	Nº doentes	
	0	

Legenda: \bar{x} – média; BPAT – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; CF-OMS – classe funcional da Organização Mundial de Saúde; DC – débito cardíaco; L/min – litros por minuto; mmHg – milímetros de mercúrio; nº – número; O₂ Domiciliário – oxigenoterapia domiciliar; PAPm – pressão arterial pulmonar média; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – Teste Marcha de seis minutos; TVP – terapêutica vasodilatadora pulmonar; U Wood – Unidades de Wood.

Tabela 3. 2 - Endpoints de efetividade no grupo TVPi, pré e pós terapêutica otimizada.

Grupo TVPi (n =16)		
Classe Funcional – OMS	Inicial (nº doentes)	Follow-up (nº doentes)
Classe Funcional I	0 (0%)	2 (12.5%)
Classe Funcional II	4 (25%)	4 (25%)
Classe Funcional III	8 (50%)	6 (37.5%)
Classe Funcional IV	4 (25%)	4 (25%)
TM6m	Inicial (\bar{x} em metros)	Follow-up (\bar{x} em metros)
	289.2±114	262.7±122.5
PAPm	Inicial (\bar{x} em mmHg)	Follow-up (\bar{x} em mmHg)
	44.8±10.6	40.1±8.9
RVP	Inicial (\bar{x} em U Wood)	Follow-up (\bar{x} em U Wood)
	11.8±6.6	8.1±5.1
DC	Inicial (\bar{x} em L/min)	Follow-up (\bar{x} em L/min)
	4.1±2.6	4.4±1.1
TVP	Nº doentes inicial (%)	Nº doentes no Follow-up (%)
Bosentan	10 (62.5%)	10 (62.5%)
Prostanoides	3 (18.8%)	3 (18.8%)
Selexipag	0 (0%)	0 (0%)
Riociguat	5 (31.3%)	9 (56.3%)
Ambrisentam	0 (0%)	0 (0%)
Sildenafil	11 (68.8%)	7 (43.8%)
TVP ≥ 2	12 (75%)	10 (62.5%)
O₂ Domiciliário	Nº doentes inicial (%)	Nº doentes no Follow-up (%)
	7 (43.8%)	10 (62.5%)
Mortalidade	Nº doentes	
	5	

Legenda: \bar{x} – média; CF-OMS – classe funcional da Organização Mundial de Saúde; DC – débito cardíaco; L/min – litros por minuto; mmHg – milímetros de mercúrio; nº – número; O₂ Domiciliário – oxigenoterapia domiciliária; PAPm – pressão arterial pulmonar média; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – Teste Marcha de seis minutos; TVP – terapêutica vasodilatadora pulmonar; TVPi – terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada; U Wood – Unidades de Wood.

Custo das Intervenções

Os custos desta investigação foram medidos de forma direta, calculados a um ano (365 dias) e arredondados às unidades, medidos em valores médios por doente por ano, determinando-se o custo real anual de cada doente. A especificidade de custos encontra-se resumida na tabela 3.3.

O cateterismo cardíaco direito foi realizado em média 2.2±0.6 procedimentos por doente no grupo da BPAT, totalizando 904€±246€ doente/ano (foram excluídos os cateterismos cardíacos direitos imediatamente prévios a cada sessão de BPA, para que

ao quantificar os custos, estes não fossem contabilizados de forma duplicada, uma vez que os custos destes cateterismos se encontram envolvidos diretamente no procedimento de angioplastia pulmonar).

Já no grupo da TVPi, o número médio deste procedimento foi de 2.4 ± 1.0 , perfazendo um total de $986 \text{€} \pm 411 \text{€}$ doente/ano.

Em relação ao TM6m, o primeiro grupo realizou em média 1.9 ± 0.7 testes por doente/ano e o segundo 2.2 ± 1.2 testes por doente/ano, totalizando $36 \text{€} \pm 13 \text{€}$ e $41 \text{€} \pm 22 \text{€}$ doente/ano, respetivamente.

Os doentes com diagnóstico de HPTEC são seguidos de forma contínua realizando inúmeras consultas de seguimento. O grupo da BPAT, por ano, realizou em média 8.9 ± 2.6 consultas/ano, enquanto os doentes que realizaram TVP em monoterapia tiveram em média 7.9 ± 3.4 consultas/ano. Considerando o custo de 181€ por consulta, no primeiro grupo este indicador representou um custo de $1611 \text{€} \pm 471 \text{€}$ doente/ano e no segundo, de $1430 \text{€} \pm 616 \text{€}$ doente/ano.

O número de dias de internamento em enfermaria é bastante superior nos doentes que realizaram terapêutica isolada, embora bastante díspar de doente para doente ($\bar{x} = 20 \pm 26.2$ dias/ano), com um custo total de $5884 \text{€} \pm 7697 \text{€}$ doente/ano, ao contrário dos doentes do grupo da BPAT ($\bar{x} = 11.6 \pm 6.8$ dias/ano) que totalizaram um custo de $3408 \text{€} \pm 1998 \text{€}$ doente/ano. Contudo, o internamento em unidade de cuidados intermédios é inferior no grupo da estratégia terapêutica em monoterapia ($\bar{x} = 0.1 \pm 0.3$ dias/ano) correspondendo a $12 \text{€} \pm 61 \text{€}$ doente/ano comparando com os doentes da BPAT ($\bar{x} = 0.6 \pm 1.1$ dias/ano), onde esse valor representa $122 \text{€} \pm 224 \text{€}$ doente/ano.

No grupo da BPAT, em média cada doente por programa realizou 5.4 ± 1.9 sessões de angioplastia pulmonar, perfazendo um custo total de $10854 \text{€} \pm 3819 \text{€}$ por doente por programa de BPA. Concomitantemente, estes doentes realizavam terapêutica vasodilatadora destinada à hipertensão pulmonar e/ou oxigenoterapia domiciliária, sendo que por dia os custos associados aos mesmos foram em média $59 \text{€} \pm 30 \text{€}$ doente/dia pré intervenção e em média $61 \text{€} \pm 34 \text{€}$ doente/dia pós intervenção, totalizando anualmente $43669 \text{€} \pm 23288 \text{€}$ por doente. Enquanto o grupo da TVPi, teve um custo médio de terapêutica inicial e/ou oxigenoterapia domiciliária de $77 \text{€} \pm 29 \text{€}$ doente/dia e no follow-up de $93 \text{€} \pm 31 \text{€}$ doente/dia, totalizando um custo de $62342 \text{€} \pm 21718 \text{€}$ doente/ano.

Em suma, os custos por grupo, por doente e ajustado a um follow-up anual, foram de $61836 \text{€} \pm 30492 \text{€}$ doente/ano no grupo da BPAT e no grupo da TVPi foram de $70695 \text{€} \pm 30524 \text{€}$ doente/ano.

Tabela 3. 3 - Custos diretos.

Custos	Grupo BPAT (n=19)	Grupo TVPi (n=16)	
Cateterismo Direito^a	\bar{x} por doente = 2.2±0.6 \bar{x} tempo por procedimento = 64min	\bar{x} por doente = 2.4±1 \bar{x} tempo por procedimento = 64min	
Material Descartável ^b	729€±199€	796€±332€	
Profissionais de Saúde ^c	162€±44€	177€±74€	
Material de Farmácia ^d	12€±3€	13€±5€	
TM6m^a	\bar{x} por doente = 1.9±0.7 \bar{x} tempo por procedimento = 15min	\bar{x} por doente = 2.2±1.2 \bar{x} tempo por procedimento = 15min	
Profissionais de Saúde ^c	3.60€	3.60€	
Custo total TM6m ^e (15,10€)	36€±13€	41€±22€	
Consulta de Hipertensão Pulmonar	\bar{x} por doente = 8.9±2.6	\bar{x} por doente = 7.9±3.4	
Consulta ^f (181€ por consulta)	1611€±471€	1430€±616€	
Internamento^a	\bar{x} por doente em enfermaria = 11.6±6.8 dias/ano; \bar{x} por doente em UCI = 0.6±1.1 dias/ano	\bar{x} por doente em enfermaria = 20±26.2 dias/ano; \bar{x} por doente em UCI = 0.1±0.3 dias/ano	
Enfermaria ^g (294€ por diária)	3408€±1998€	5884€±7697€	
UCI ^g (204€ por diária)	122€±224€	12€±61€	
TVP e Oxigenoterapia Domiciliária		Custo \bar{x} por doente^h	
	<i>Custo Unitário^d</i>	Custo \bar{x} Diário	Custo \bar{x} Diário
Sildenafil 25mg	0.17€	pré intervenção = 59€±30€ pós intervenção = 61€±34€	pré intervenção = 77€±29€ pós intervenção = 93€±31€
Sildenafil 50mg	0.11€		
Riociguat 1mg/1,5mg/2mg/2,5mg	19.53€		
Bosentan 125mg	12.89€	Custo \bar{x} Anual (365 dias)	Custo \bar{x} Anual (365 dias)
Ambrisentam 10mg	1.21€	pré intervenção = 21440€±10841€ pós intervenção = 22229€±12447€	pré intervenção = 28251€±10549€ pós intervenção = 34091€±11169€
Epoprostenol 1,5mg	39.45€		
Iloprost 2ml	17.06€		
Selexipag 1mg	38.35€		
O ₂ Portátil (Diário) ⁱ	2.18€		
O ₂ Convencional (Diário) ⁱ	1.75€		

Legenda: \bar{x} – média; BPAT – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; mg – miligramas; ml – mililitros; O₂ – Oxigénio; TM6m – Teste de marcha de seis minutos; TVPi – terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada; UCI – Unidade de Cuidados Intermediários.

Todos os custos estão expressos em euros.

- a) Todos os custos são apresentados ajustados à média por doente.
- b) Valores mensurados por compra direta do serviço de cardiologia de intervenção, destinado à compra do material descartável.
- c) Valores disponibilizados pela Contabilidade Analítica Hospitalar do Departamento de Recursos Humanos, referentes ao custo/hora de dezembro de 2023. Custo ajustado ao tempo do procedimento.
- d) Valores disponibilizados pela Contabilidade Analítica Hospitalar do Departamento de Farmácia Hospitalar.
- e) Tabela de preços da Portaria em vigor no momento da realização do estudo (15,10€ / TM6m) (13).
- f) Valores disponibilizados pela Contabilidade Analítica Hospitalar do Departamento Financeiro, tendo sido retirado os custos farmacêuticos uma vez que são mensurados por grupo e por doente no presente estudo.
- g) Valores disponibilizados pelo Contabilidade Analítica Hospitalar do Departamento Financeiro.
- h) O custo médio por doente foi medido de forma individualizada e posteriormente calculou-se a média diária e anual (365 dias).
- i) Valores de concurso público de prestação de serviços de cuidados técnicos respiratórios domiciliários (14).

Análise custo-efetividade

Uma vez que a efetividade foi medida em dois momentos distintos no horizonte temporal (antes da BPA e antes da TVP otimizada e ao follow-up de um ano em ambos os grupos) e em cinco indicadores distintos, foi calculada a variação de efetividade em valor absoluto, ou seja, a diferença entre os valores finais e os valores iniciais (tabela 3.4).

Ao analisarmos a variação de efetividade em valor absoluto percebemos que esta, em relação à CF-OMS, ao TM6m, à PAPm e ao DC, foi favorável à terapêutica combinada. Já a RVP foi favorável à monoterapia, uma vez que a diferença entre a RVP final e inicial foi superior nos doentes deste grupo em relação aos doentes da intervenção principal.

Em relação aos custos diretos mensurados, sabendo que cada doente do grupo da intervenção percutânea tem um custo anual inferior a cada doente da TVPi, conseguimos perceber que a nível de custos, a análise foi favorável à BPAT, gastando-se menos 8860€±32€ por doente/ano (Tabela 3.5).

Tabela 3. 4 - Variação da efetividade.

Diferenças Efetividade	CF-OMS	TM6m (m)	PAPm (mmHg)	RVP (U Wood)	DC (L/min)
Δ grupo BPAT	-1.3	73.8	-6.9	-2.4	0.6
Δ grupo TVPi	-0.3	-26.4	-4.7	-3.7	0.3
Variação da efetividade em valor absoluto	1.1	100.2	2.9	-0.70	0.3

Legenda: Δ – variação; BPAT – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; CF-OMS – classe funcional da Organização Mundial de Saúde; DC – débito cardíaco; PAPm – pressão arterial pulmonar média; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – Teste Marcha de seis minutos; TVPi – terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada.

Tabela 3. 5 - Diferença de Custos.

Custos	Custo Anual por doente
Grupo BPAT	61836€ ± 30492€
Grupo TVPi	70695€ ± 30524€
Diferença de Custos	- 8860€ ± 32€

Legenda: BPAT – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; TVPi – terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada.

Todos os custos são expressos em euros.

Uma vez que os indicadores de efetividade observados são medidos em unidades distintas foi calculado o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada indicador de efetividade, em vez de apresentá-lo de forma agregada.

Para tal, foi tida em consideração a variação da efetividade em valor absoluto e a diferença de custos. Este foi medido tendo por base o grupo da BPAT em comparação ao grupo da TVPi e percebemos que na globalidade todos os marcadores eram favoráveis à terapêutica combinada (Tabela 3.6).

Assim sendo, a BPAT demonstra ser uma intervenção mais barata e mais efetiva no respeitante ao indicador da CF-OMS, do TM6m, da PAPm e do DC. E mais barata e igualmente efetiva, mas não de forma tão expressiva no marcador da RVP.

A estratégia da terapêutica combinada demonstrou encontrar-se no quadrante ideal no gráfico do RCEI (2º Quadrante) em quatro de cinco indicadores, tal como se encontra representado na figura 3.2, que representa o plano de custo efetividade incremental por indicador de efetividade.

Tabela 3. 6 - Rácio de custo-efetividade incremental por indicador de efetividade.

RCEI TOTAL	CF - OMS	TM6m (m)	PAPm (mmHg)	RVP (U Wood)	DC (L/min)
$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$	- 8280	- 88	- 3098	12657	- 28705

Legenda: Fórmula: A – angioplastia pulmonar por balão sob terapêutica vasodilatadora pulmonar; B - terapêutica vasodilatadora pulmonar isolada; C – Diferença de custos; E – Variação da efetividade em valor absoluto.
 Abreviaturas: CF-OMS – classe funcional da Organização Mundial de Saúde; DC – débito cardíaco; PAPm – pressão arterial pulmonar média; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – Teste Marcha de seis minutos.

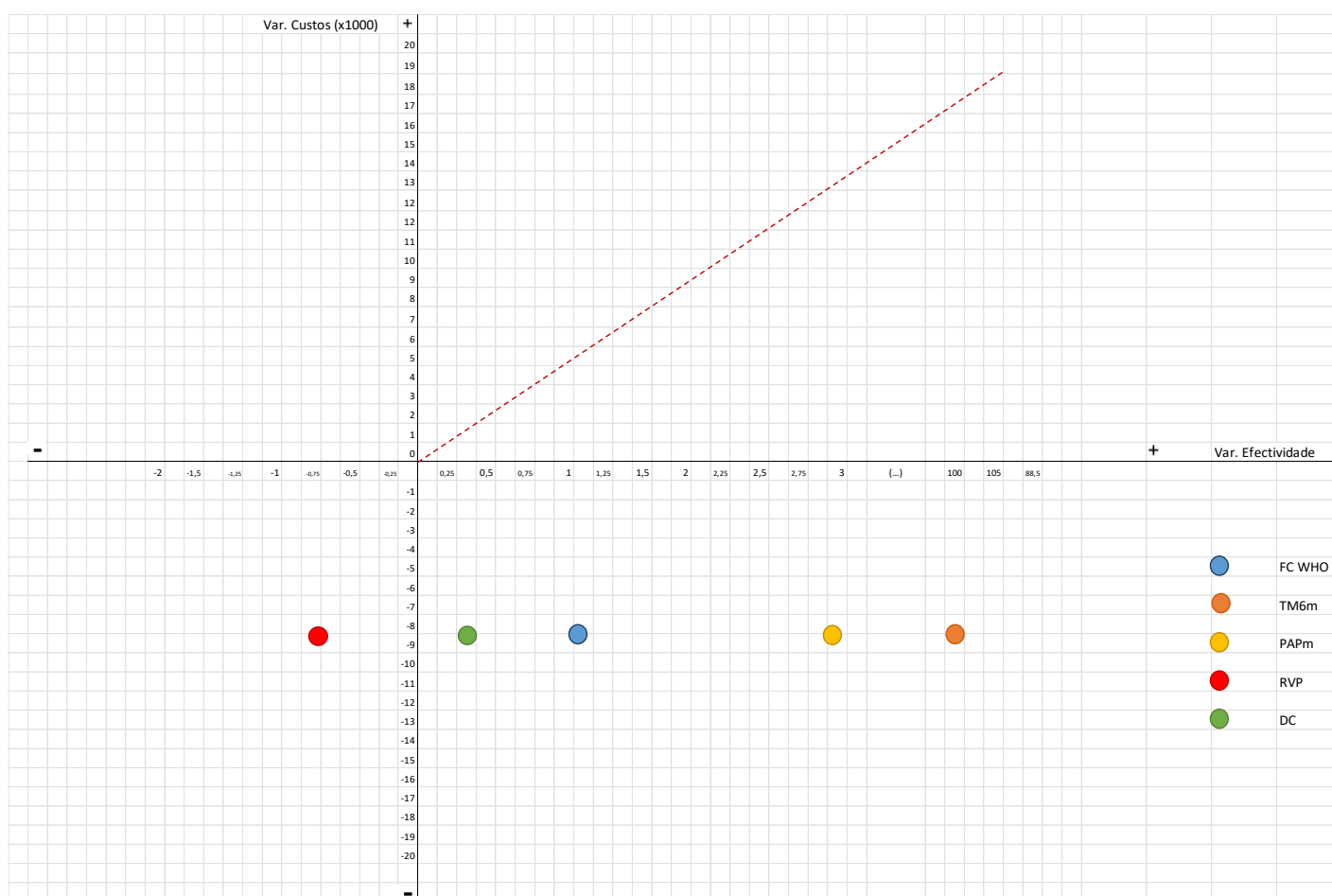


Figura 3.2 - Plano de custo-efetividade incremental por indicador de efetividade.

Legenda: CF-OMS – classe funcional da Organização Mundial de Saúde; DC – débito cardíaco; PAPm – pressão arterial pulmonar média; RVP – resistência vascular pulmonar; TM6m – Teste Marcha de seis minutos.

Análise de Sensibilidade

Ao realizar-se a análise custo-efetividade e percebendo-se que, na globalidade, a BPAT é mais barata e mais efetiva decidiu-se projetar uma análise de sensibilidade univariada, pressupondo-se quatro possíveis cenários.

O primeiro cenário estudado foi a substituição do fármaco mais dispendioso analisado, que foi o iloprost. Por dia e pré intervenção, de acordo com a amostra do grupo da TVPi e as dosagens, este tem um custo de 43,72€ doente/dia e no grupo da BPAT tem um custo de apenas 0,90€ doente/dia. Na prática clínica, quando os doentes não toleram o iloprost, por reações adversas, este fármaco é substituído pelo selexipag, sendo que a dosagem utilizada é 1600µg doente/dia (15). Assim sendo, a única variável que foi modificada foi a substituição do iloprost pelo selexipag em ambos os grupos, assumindo igual efetividade.

Este cenário torna o custo do grupo da TVPi expressamente mais baixo, tornando estes doentes com um custo de 44379€±32203€ anual em vez de 70695€±30524€. Já o grupo da terapêutica combinada ficaria com um custo de 62686€±32280€ doente/ano, ou seja mais 850€±1788€ doente/ano em relação à análise inicial.

Nesta hipótese, a terapêutica combinada torna-se mais dispendiosa do que a monoterapia, ficando posicionada no 1º quadrante em que é mais cara e mais efetiva na maioria dos indicadores, e não no quadrante em que se posiciona, em que é mais barata e mais efetiva (2º quadrante).

O segundo cenário analisado foi pressupor que nenhum doente necessitava de oxigenoterapia domiciliária, assumindo que a efetividade se mantinha a mesma. Verificou-se que a diferença de custos se mantinha muito idêntica à análise inicial e favorável à BPAT (8115€±69€ sem oxigenoterapia), mantendo-se no mesmo quadrante em todos os indicadores.

O terceiro cenário considerado foi estudar apenas os doentes da amostra da BPAT que não realizaram EAP, portanto excluindo os doentes com HPTEC persistente/recorrente pós cirurgia. Neste cenário, a amostra da BPAT ficaria com 13 doentes, sendo que os indicadores de efetividade e os custos foram ajustados ao tamanho da amostra atual e as médias correspondentes associadas à mesma.

Neste cenário manteve-se a decisão favorável à BPAT, tanto em relação aos indicadores de efetividade como aos custos inerentes. No entanto, o custo médio por doente anual ficaria mais dispendioso 998€±2836€ do que na análise inicial. Ainda

assim, este valor não ultrapassa o remanescente envolvido no grupo da monoterapia, mantendo a BPAT no 2º quadrante, que é considerado o ideal.

Por fim, realizou-se um quarto cenário que envolveu somente doentes com maior gravidade da doença, com PAPm ≥ 40 mmHg, por habitualmente apresentarem maior progressão de doença, por consequência do aumento das resistências e sobrecarga do ventrículo direito (7,16).

Neste cenário, a amostra do grupo da BPAT ficou com 8 doentes e da TVPi com 13 doentes, e os indicadores de efetividade e os custos foram ajustados ao tamanho da amostra atual. A média e o desvio padrão dos procedimentos, exames, dias de internamento, consultas e fármacos foi igualmente ajustada à amostra.

Ao avaliarmos estes doentes percebemos que o grupo da terapêutica combinada tornou-se expressamente mais efetivo em todos os indicadores, em comparação com a monoterapia, até nas RVP em que a terapêutica isolada, na análise inicial, tinha demonstrado maior benefício (BPAT CF-OMS $\Delta = -1.6$ e TVPi CF-OMS $\Delta = -0.2$; BPAT TM6m $\Delta = 100.6$ metros e TVPi TM6m $\Delta = -25$ metros; BPAT PAPm $\Delta = -15.9$ mmHg e TVPi PAPm $\Delta = -3.9$ mmHg; BPAT RVP $\Delta = -4.2$ U Wood e TVPi RVP $\Delta = -2.9$ U Wood; BPAT DC $\Delta = 0.6$ L/min e TVPi DC $\Delta = 0.1$ L/min).

O cenário em estudo demonstra que os doentes com maior gravidade da doença são os que mais beneficiam da terapêutica combinada no respeitante aos indicadores de efetividade.

No entanto, o mesmo não se reflete em relação aos custos, uma vez que este grupo de doentes representam um custo mais elevado para o SNS. No grupo BPAT cada doente passou a representar um custo de 75800€ \pm 26327€, ou seja mais 13964€ \pm 4165€ por doente/ano, do que na análise inicial. Tal como no grupo da TVPi, em que cada doente passa a ser mais dispendioso para o SNS 10200€ \pm 837€ anualmente (custos cenário: 80895€ \pm 29687€ e custos da análise inicial: 70695€ \pm 30524€).

Ou seja, quando avaliamos somente doentes com hipertensão pulmonar grave (PAPm ≥ 40 mmHg), o grupo da BPAT passa a ser expressamente mais efetivo e mantém-se igualmente menos dispendiosa, posicionando-se no 2º quadrante.

Ao se realizar a análise de sensibilidade conseguimos capturar a incerteza e perceber que, apesar da BPAT ser claramente mais efetiva na maioria dos indicadores, mesmo quando sujeita a diferentes cenários, o custo é vulnerável à variação dos fármacos utilizados, podendo tornar esta intervenção mais cara que o comparador analisado.

Discussão

O presente estudo foi realizado na perspectiva do SNS, uma vez que o mesmo contribui ativamente para o financiamento do plano de tratamento dedicado a estes doentes.

Nos dias de hoje o SNS depara-se com orçamentos limitados em contraste com a evolução tecnológica, tornando-se essencial a análise custo-efetividade nesta perspectiva para que o racional inerente à decisão de alocação de recursos seja devidamente sustentado (10).

Após a medição da efetividade baseada nos indicadores mencionados percebemos que os doentes que realizaram angioplastia e terapêutica farmacológica tiveram ganhos superiores nos dois marcadores funcionais avaliados, tanto em relação à sintomatologia, como à capacidade de realização de atividade física e tiveram igualmente uma melhoria mais significativa em dois dos três indicadores hemodinâmicos (PAPm e DC).

O único indicador em que foi mais preponderante a melhoria no grupo da TVPi foi a RVP, tal pode advir da elevada farmacoterapia que estes doentes estavam a realizar e dos valores basais dos mesmos serem mais elevados. Pode igualmente advir da abrangência dos efeitos, uma vez que a BPA atua de forma localizada, não alterando a função endotelial ou a vasoreatividade nos vasos não intervencionados, já a TVP atua de forma sistémica promovendo uma melhoria global da vasculatura pulmonar (6,7,17,18).

Já o indicador funcional do TM6m, demonstrou agravamento nos doentes que realizaram monoterapia, com diminuição média de 26.2metros em relação à avaliação basal. Este achado pode refletir progressão da doença, compensação hemodinâmica ou resposta inadequada à terapêutica isolada. Neste caso, a monoterapia não aborda diretamente a obstrução mecânica das artérias pulmonares, tal como ocorre nos doentes que realizam BPA, o que promove a melhoria mais pronunciada na capacidade ao exercício (6,17,19).

Ao encontro do nosso estudo, temos o estudo observacional de Christoph, B. et al.(20), e o estudo prospetivo e randomizado de Tatsu Aoki et al. (19), que demonstraram que doentes tratados com terapêutica combinada tiveram melhoria significativa da capacidade funcional e hemodinâmica. Tal como o estudo prospetivo de Calé, R. et al. (6), que demonstrou que a angioplastia era segura e que os doentes que realizaram BPA sob terapêutica vasodilatadora melhoram a sintomatologia, a capacidade de exercício e a hemodinâmica, com uma relação risco-benefício aceitável.

O estudo RACE (21), prospetivo, multicentro e randomizado, vai igualmente ao encontro dos nossos resultados de efetividade. Numa segunda fase desta investigação estavam presentes dois grupos de doentes: um que realizou BPA e posteriormente riociguat e outro que realizou os mesmos tratamentos, mas de forma inversa. Este estudo demonstrou que a terapêutica combinada potencia a melhoria, mas que dever-se-á iniciar o tratamento com riociguat e só depois os doentes ingressarem no programa de BPA, pois este grupo não só teve uma melhoria hemodinâmica mais significativa, como um menor risco de complicações associadas aos tratamentos.

Uma meta-análise realizada por Rajat, K. et al.(22), que comparou doentes diagnosticados com HPTEC que realizaram BPA sob e sem TVP, com doentes que realizaram TVP em monoterapia, avaliando efetividade e segurança das tecnologias, concluiu que os doentes a realizarem os dois tratamentos tiveram uma melhoria mais significativa no TM6m e PAPm. Este estudo justificou esta melhoria pelo resultado da desobstrução macrovascular, mitigando a progressão da doença e melhorando o prognóstico. No entanto, os vasodilatadores melhoraram outros indicadores funcionais e hemodinâmicos, como a RVP, sendo justificado pela diminuição da resistência da microvasculatura.

Em relação aos custos, que seja do nosso conhecimento, apenas foi realizado um estudo que avaliou somente os custos associados à BPA (23) e não realizou uma análise custo-efetividade entre as duas terapêuticas avaliadas na presente investigação.

Este estudo de análise de custos incluiu dois hospitais em França (23), sendo realizado na perspetiva do serviço nacional de saúde francês, baseado em tarifas nacionais e não na medição de custos diretos, e avaliando exclusivamente os custos de doentes que realizaram BPA fazendo um acompanhamento de 6 meses ou até ao óbito. Esta investigação avaliou somente os custos das sessões e do internamento, obtendo um valor médio de 21245€±12843€ por doente.

Ao contrário deste estudo, no nosso calculámos todas as variáveis possíveis de contabilizar como custos diretos, envolvendo as intervenções, bem como o seguimento dos doentes a um ano, incluindo custos de internamento em enfermaria e em unidade de cuidados intermédios, de cateterismo cardíaco direito (incluindo profissionais de saúde, material de farmácia e material descartável), de consultas de seguimento de hipertensão pulmonar, de TVP dispensada em ambulatório e de sessões de BPA (incluindo material descartável, profissionais de saúde e material de farmácia), e não somente baseados em tarifas nacionais.

Assim sendo, foi possível contabilizar o custo médio por seguimento a um ano de cada doente diagnosticado com HPTEC que tenha realizado uma das opções estudadas, mensurando 61836€±30492€ por doente no braço da terapêutica combinada e um custo 70695€±30524€ por doente no braço da terapêutica isolada.

Após a nossa análise conseguimos apurar que o tratamento que envolva terapêutica combinada (BPAT), considerando como desfechos em saúde a melhoria nos indicadores de efetividade avaliados, é mais custo-efetivo do que a TVPi. No entanto, encontra-se vulnerável em relação aos custos, pois tal como demonstrado na análise de sensibilidade, quando se alteram os fármacos envolvidos nos tratamentos destes doentes, estamos perante uma alteração de custos, tornando esta opção mais dispendiosa.

No entanto, existem algumas limitações que devem ser descritas. Primeiramente, a presente análise foi realizada em centro único podendo não refletir a realidade de outros centros nacionais ou internacionais, por diferentes características demográficas, práticas clínicas ou infraestruturas, principalmente a nível de custos.

Depois, existe algum viés por ser um estudo retrospectivo, uma vez que a base de dados inerente ao mesmo foi baseada em registos clínicos e não no momento da realização dos procedimentos e igualmente por este motivo, não se realizou uma análise custo-utilidade que proporcionasse um estudo que envolvesse anos de vida ajustados pela qualidade ou pela incapacidade.

Em terceiro lugar, apesar de se tratar de uma patologia rara, a análise foi realizada sob uma amostra pequena o que promove uma análise estatística mais sensível à variabilidade de dados.

Por fim, o período de seguimento foi de somente um ano, podendo não ser suficiente para refletir benefícios, complicações e custos associados a internamentos futuros e a seguimento a longo prazo.

Considerações Finais

Os nossos resultados sugerem que a BPA combinada com a TVP, a um ano de seguimento, é mais custo-efetiva do que a TVP isolada em quatro dos indicadores de efetividade avaliados, sabendo que os custos despendidos nesta opção são sensíveis aos fármacos vasodilatadores selecionados.

Globalmente, ambas as terapêuticas são efetivas para este grupo de doentes, mas dispendiosas. Torna-se essencial aumentar a robustez destes achados com mais estudos de avaliação económica da saúde, idealmente prospetivos e multicêntricos, que avaliem os custos em diferentes perspetivas e com um seguimento a longo prazo superior.

Financiamento

O estudo não teve qualquer financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
2. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 2, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 573–82.
3. Lang IM, Dorfmüller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2016. p. S215–21.
4. Sharma S, Lang IM. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018 Apr 1;164:136–44.
5. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 435–41.
6. Calé R, Ferreira F, Pereira AR, Repolho D, Sebaiti D, Alegria S, et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in a Portuguese pulmonary hypertension expert center. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2021 Oct 1;40(10):727–38.
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3618–731.
8. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2022 Jan 1;25(1):10–31.
9. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Bouvaist H, Coghlan G, Escribano-Subias P, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2023 Aug 1;44(29):2659–71.
10. Perelman J, Soares M, Mateus C, Duarte A, Faria R, Ferreira L, et al. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde [Internet]. 2019. Available from: www.infarmed.pt
11. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Recomendações ATS para o teste de marcha de 6 minutos. 2002.
12. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015 May 1;45(5):1293–302.

13. Diário da República. Portaria_254_2018. Diário da República. 2018 Sep;1(173):4497–706.
14. Serviço Nacional de Saúde. <https://www.spms.min-saude.pt/2022/12/acordo-quadro-131-2022-prestacao-de-servicos-de-cuidados-tecnicos-respiratorios-domiciliarios/>. 2022. Serviços de Cuidados Técnicos Respiratórios Domiciliários .
15. Infarmed. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR * Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde. 2018.
16. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
17. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Journal*. 2012;76(2):485–8.
18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
19. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart and Vasculature*. 2020 Aug 1;29.
20. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018 Jul 1;8(3).
21. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):961–71.
22. Kalra R, Duval S, Thenappan T, Raveendran G, Pritzker M, Prisco SZ, et al. Comparison of Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Vasodilators for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
23. Cottin V, Bensimon L, Raguideau F, Chaize G, Hakmé A, Levy-Bachelot L, et al. Hospital costs of Balloon Pulmonary Angioplasty (BPA) procedure and management for CTEPH patients: An observational study based on the French national hospital discharge database (PMSI). *PLoS One*. 2021 Dec 1;16(12 December).

4 Discussão

O presente estudo avaliou a efetividade e os custos da BPA e da TVP em doentes diagnosticados com HPTEC, através de uma revisão sistemática dedicada à efetividade e de um artigo de avaliação económica de tecnologias da saúde dedicado a uma análise de custo-efetividade.

O primeiro artigo foi realizado no âmbito da efetividade, por não existirem estudos publicados até ao momento, que seja do conhecimento dos investigadores, que avaliassem os custos associados a estas opções terapêuticas, mas igualmente, pela necessidade de os custos serem ajustados à efetividade demonstrada.

Ao realizarmos a revisão sistemática foi-nos possível perceber que a estratégia terapêutica que combina BPA com o riociguat no tratamento de doentes com HPTEC aparenta ser mais efetiva do que qualquer uma das duas terapêuticas usadas em monoterapia. Demonstrou que existe uma melhoria clínica, funcional e hemodinâmica mais significativa quando o tratamento é iniciado pelo fármaco, seguido de múltiplas sessões de BPA.

Uma vez que a revisão sistemática sugeriu ser mais efetiva a terapêutica combinada (BPA concomitantemente com riociguat), direccionámos o nosso estudo de avaliação económica nesse sentido.

Realizámos uma análise de custo-efetividade onde se compararam doentes diagnosticados com HPTEC e que realizaram BPA sob TVP, nomeadamente o riociguat e outros fármacos vasodilatadores pulmonares, com doentes que realizaram TVP em monoterapia, com o intuito de se perceber se a decisão se mantinha favorável à terapêutica combinada.

Em relação à efetividade, os resultados obtidos corroboram a conclusão da revisão sistemática, ficando demonstrado que a terapêutica combinada da BPA com a TVP, a um ano de seguimento, é mais efetiva do que a TVP isolada, no respeitante à CF-OMS, ao TM6m, à PAPm e ao DC.

Já em relação aos custos, foi-nos possível apurar que se mantinha igualmente favorável à terapêutica combinada, uma vez que demonstrámos que em média por doente e por ano, a um ano de seguimento, o custo dos doentes que realizam BPA sob TVP é menos dispendioso 8860€±32€ do que a TVP em monoterapia.

No entanto, é importante ressaltar que, tal como percebemos quando projetámos para uma análise de sensibilidade, os custos são vulneráveis no respeitante aos fármacos vasodilatadores utilizados, podendo tornar a intervenção terapêutica combinada mais cara que o comparador analisado.

Os dois artigos fornecem uma visão global sobre as vantagens da utilização de BPA concomitantemente com TVP, confirmando a superioridade em termos de efetividade clínica, na melhoria funcional e hemodinâmica, bem como em relação à viabilidade económica quando analisado na perspetiva do SNS, sugerindo que esta opção deve ser preferencial na tomada de decisão, onde o critério de custo-efetividade deve ser considerado.

Contudo, existem algumas limitações que devem ser descritas. Primeiramente, não foram considerados todos os indicadores de efetividade que foram medidos nos doentes, mas de forma a homogeneizar os parâmetros funcionais, foram excluídos os indicadores que não eram comuns em todos os artigos utilizados na revisão sistemática, e por sua vez, apenas foram avaliados estes indicadores na análise custo-efetividade.

Em segundo lugar, a efetividade isolada da BPA ou até em conjunto com a TVP, depende da curva de aprendizagem dos centros que a executam, ou seja, centros com mais experiência neste método invasivo à partida terão resultados mais benéficos.

Em terceiro lugar, pode existir algum viés devido à natureza retrospectiva do estudo de custo-efetividade, uma vez que os dados foram obtidos a partir de registos clínicos em vez de serem recolhidos no momento da realização dos procedimentos. Além disso, o fato de a revisão sistemática não ter incluído exclusivamente estudos randomizados também pode contribuir para esse viés.

Por fim, apesar de se tratar de uma patologia rara, a análise custo-efetividade foi realizada com base numa amostra pequena o que promove uma análise estatística mais sensível à variabilidade de dados, e igualmente, a revisão sistemática foi realizada tendo por base uma amostra de artigos pequena.

5 Considerações Finais

De acordo com a evidência demonstrada, a estratégia terapêutica que envolva a BPA concomitantemente com TVP deverá ser a primeira opção para os doentes diagnosticados com HPTEC inoperável ou com HPTEC persistente/recorrente pós cirurgia, pois não só demonstrou ser mais efetiva em termos de resultados clínicos, como menos dispendiosa, na perspectiva do SNS, do que a terapêutica farmacológica isolada.

Tendo por base o critério de eficiência económica, é fundamental para a gestão de recursos de saúde, particularmente para o SNS onde a sustentabilidade é essencial, que as escolhas em saúde sejam baseadas em análises económicas exaustivas, que permitam sustentar uma tomada de decisão informada.

Por este motivo, torna-se essencial aumentar a robustez destes achados, com estudos de avaliação económica das tecnologias da saúde, com amostras mais amplas e com um seguimento a longo prazo, idealmente prospetivos e multicêntricos, e ainda, que avaliem os custos destas estratégias terapêuticas em diferentes perspetivas.

6 Referências Bibliográficas

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3618–731.
2. Calé R, Ferreira F, Pereira AR, Repolho D, Sebaiti D, Alegria S, et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in a Portuguese pulmonary hypertension expert center. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2021 Oct 1;40(10):727–38.
3. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):859–71.
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973–81.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
6. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2013 Mar 1;41(3):735–42.
7. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SSL, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Feb;141(2):383–7.
8. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, Abe K, Kohsaka S, Hosokawa K, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):949–60.
9. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct 1;10(10):961–71.
10. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018 Jul 1;8(3).

11. Reis A, Rocha N, Barros R, Martins A, Oliveira F, Diogo N, et al. Recomendações para a abordagem clínica do doente com hipertensão pulmonar. Vol. 4. 2010.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2015.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
14. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 306–22.
15. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Feb 3;114(5):73–84.
16. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
18. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. Vol. 68, *Journal of Investigative Medicine*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 821–7.
19. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017 Sep 1;36(9):957–67.
20. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 2, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 573–82.
21. Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2016. p. S215–21.
22. Sharma S, Lang IM. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018 Apr 1;164:136–44.
23. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 435–41.

24. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
25. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Bouvaist H, Coghlan G, Escribano-Subias P, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2023 Aug 1;44(29):2659–71.
26. Simonneau G, D’Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015 May 1;45(5):1293–302.
27. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: The potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 24, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2015. p. 263–71.
28. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D’Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017.
29. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(3):702–10.
30. Darocha S, Roik M, Kopec G, Araszkievicz A, Furdal M, Lewandowski M, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A multicentre registry. *EuroIntervention*. 2022 Jan 1;17(13):1104–11.
31. McLaughlin V V., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. Vol. 119, *Circulation*. 2009. p. 2250–94.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Vol. 40, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2019. p. 87–165.
33. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. Vol. 10, *European Thyroid Journal*. S. Karger AG; 2021. p. 269–84.
34. Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Haas M, et al. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with

- inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023 Jan 1;42(1):134–9.
35. Calé R, Ferreira F, Pereira AR, Saraiva C, Santos A, Alegria S, et al. Balloon pulmonary angioplasty protocol in a Portuguese pulmonary hypertension expert center. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2021 Sep 1;40(9):653–65.
 36. INFARMED. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR DCI – riociguat. 2019.
 37. Tsai CH, Wu CK, Kuo PH, Hsu HH, Chen ZW, Hwang JJ, et al. Riociguat improves pulmonary hemodynamics in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020 Jan 1;36(1):64–71.
 38. Barreto AC, Meiken Franchi S, Pereira AC, Lopes AA. Hipertensão Arterial Pulmonar. *Fisiopatologia, Aspectos Genéticos e Resposta ao Uso Crônico do Sildenafil*. Vol. 85, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005.
 39. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 15;167(8):1139–41.
 40. Ewis L, Ubin JR, Adesch ABB, Obyn R, Arst JB, Azzareno N, et al. BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ABSTRACT [Internet]. Vol. 896, *N Engl J Med*. 2002. Available from: www.nejm.org
 41. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(4):2599–603.
 42. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR DCI – AMBRISENTAM [Internet]. 2009. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=>
 43. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan 1;27(1):89–98.
 44. CHMP - European Commission. Iloprost RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
 45. Arius M, Oeper MH, Chwarze S, Tefan S, Hlerding E, Ngelika A, et al. LONG-TERM TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION WITH AEROSOLIZED ILOPROST, A PROSTACYCLIN ANALOGUE A BSTRACT Background Continuous intravenous infusion of. 2000.
 46. Orst H, Lschewski O, Erald G, Imonneau S, Azzareno N, Aliè G, et al. The New England Journal of Medicine INHALED ILOPROST FOR SEVERE PULMONARY

HYPERTENSION ABSTRACT [Internet]. Vol. 347, N Engl J Med. 2002. Available from: www.nejm.org

47. INFARMED. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR DCI – Epoprostenol. infarmed [Internet]. 2014 Apr 20; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002994.pub2>
48. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, Mcgoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol) Results of a Randomized Trial [Internet]. 1990. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19701/>
49. Obyn B Arst RJ, Ewis R Ubin LJ, Alker L Ong WA, Ichael M C G Oon MD, Tuart Ich SR, Avid B Adesch DB, et al. A COMPARISON OF CONTINUOUS INTRAVENOUS EPOPROSTENOL (PROSTACYCLIN) WITH CONVENTIONAL THERAPY FOR PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. Vol. 1, N Engl J Med. Massachusetts Medical Society; 1996.
50. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 24;373(26):2522–33.
51. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012 Oct 1;40(4):874–80.
52. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164–72.
53. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Recomendações ATS para o teste de marcha de 6 minutos. 2002.
54. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1978–88.
55. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127–34.

56. Hansmann G, Rich S, Maron BA. Cardiac catheterization in pulmonary hypertension: doing it right, with a catheter on the left. Vol. 10, Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company; 2020. p. 1718–24.
57. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
58. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. European Respiratory Journal. 2020;53(1).
59. INFARMED. Avaliação de Tecnologias da Saúde. 2016.
60. Banta D. What is technology assessment? Vol. 25, International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009. p. 7–9.
61. Diário da República. Decreto - Lei no. 115/2017. Diário da República. 2017;173.
62. Dormmond F, Michael B, O'Brien G, Stoddart GT. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2nd ed. Oxford Medical Publications, editor. New York: 1997; 1997.
63. Lourenço Ó, Silva V. Avaliação Económica de programas de saúde. Revista Portuguesa de Clinica Geral. 2008;24:729(52).
64. Jönsson B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. Vol. 10, European Journal of Health Economics. 2009. p. 357–9.
65. Milton CW, William BS. Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. N Engl J Med. 1977;
66. Pereira J. ECONOMIA DA SAÚDE. GLOSSÁRIO DE TERMOS E CONCEITOS. 2004.
67. INFARMED. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de tecnologias de saúde. 2019;
68. Dakin H. Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: An online database. Vol. 11, Health and Quality of Life Outcomes. 2013.
69. Mishan E, Quah E. Cost–Benefit Analysis, 5th Edition. 2007.