



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



# ANÁLISE DE CUSTO-EFECTIVIDADE DA TERAPÊUTICA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA:

## AVALIAÇÃO DA SELECÇÃO BASEADA NA DESSINCRONIA MECÂNICA

**AUTOR:** MARIA JOÃO FERREIRA

**ORIENTADOR:** PROFESSORA DOUTORA CÉU MATEUS

**CO-ORIENTADOR:** PROFESSOR DOUTOR MÁRIO OLIVEIRA

VI CURSO DE MESTRADO DE GESTÃO EM SAÚDE  
DISSERTAÇÃO SUBMETIDA PARA A OBTENÇÃO DE GRAU DE MESTRE  
EM GESTÃO EM SAÚDE

Lisboa

Julho de 2013

(Este projecto de investigação está redigido de acordo com o antigo acordo ortográfico)

“Não seria um mundo maravilhoso se as bibliotecas fossem mais importantes que os bancos?”

Mafalda

## **AGRADECIMENTOS**

Porque sem elas, eu não tinha forma ou feitio... à minha mãe e às minhas avós.

Porque sem eles, eu não tinha terminado... ao Nuno e à minha mana.

Porque sem eles, ela não tinha forma ou feitio... aos orientadores.

Porque sem eles, ela não tinha terminado... ao Dr. Rui Ferreira, Enf.<sup>a</sup> Fátima Farias e Dr.<sup>a</sup> Vanessa Rodrigues do Hospital de Santa Marta - CHLC, ao Professor Vitor Gil, Dr. Francisco Madeira e Dr. António Higinio do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, ao Dr. Daniel Virella do Centro de Investigação do CHLC.

Porque sem eles, não tinha tanta graça... a quem não ajudou, mas também não atrapalhou.

Muito obrigada.

## RESUMO

A Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC) apresenta benefícios significativos na classe funcional, função ventricular, hospitalização e mortalidade. É uma técnica com custos elevados e, com os actuais métodos de selecção de doentes, a taxa de não-respondedores ronda os 30%. Objectivo: Compreender se a inclusão da dessincronia mecânica (DM) na selecção de doentes para TRC contribui para a sua relação custo-efectividade, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde português. Metodologia: Estudo prospectivo baseado em coortes histórias de 12 meses de dois grupos submetidos a TRC com desfibrilhador, o grupo de intervenção com doentes seleccionados com inclusão da DM (n=133) e o de controlo com selecção baseada exclusivamente nas recomendações internacionais (n=71). Reuniram-se dados clínicos e de custos nos 12 meses subsequentes à implantação, para cálculo do rácio custo-efectividade incremental (RCEI). Resultados: O grupo de intervenção apresentou uma sobrevivência de 91% e o de controlo de 93%, aos 12 meses ( $p=0,335$ ). O grupo de intervenção apresentou 60 re-internamentos e o de controlo 46 re-internamentos por qualquer causa aos 12 meses ( $p=0,032$ ), com RCEI=6.886,09€/re-internamento evitado. O grupo de intervenção apresentou 19 re-internamentos e o de controlo apresentou 31 re-internamentos por Insuficiência Cardíaca (IC) descompensada aos 12 meses ( $p<0,001$ ), com RCEI=2.686,26€/re-internamento por IC descompensada evitado. Relativamente à melhoria da classe funcional e da fracção de ejeção não foi possível estabelecer associações com custos ( $p>0,05$ ). Conclusão: É seguro afirmar que recomendar a selecção com inclusão da DM, nos hospitais com capacidade instalada, é um passo positivo na redução de custos com re-internamentos de doentes com TRC.

### Palavras-chave:

Ressincronização, dessincronia, selecção, custo-efectividade.

## **ABSTRACT**

The Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) has significant clinical benefits in functional class, ventricular function, hospitalizations and mortality. However, it is an expensive technology and, with the current methods of patient selection, the rate of non-responders it's around 30%. Objective: To study if the inclusion of mechanical dyssynchrony (MD) criteria in the selection of patients for CRT contributes to its cost-effectiveness, from the Portuguese National Health Service perspective. Methods: Prospective study based on historical 12 month cohorts, of two groups undergoing CRT combined with cardioverter-defibrillator, the intervention group with inclusion of patients selected with MD (n=133) and control with selection based on QRS duration (n=71). The clinical and cost data within 12 months of the deployment were gathered to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Results: The intervention group showed a survival of 91% and the control group 93% at 12 months ( $p=0.335$ ). The intervention group had 60 re-admissions and control 46 re-admissions for any cause at 12 months ( $p=0.032$ ), with ICER=6,886.09€/re-hospitalization avoided. The intervention group had 19 re-admissions and the control showed 31 re-admissions for congestive heart failure (HF) at 12 months ( $p<0.001$ ), with ICER=2,686.26€/re-hospitalization for congestive HF avoided. Regarding the improvement in functional class and ejection fraction, it was not possible to establish associations with costs ( $p>0,05$ ). Conclusion: Recommending the selection of patients with inclusion of MD, in hospitals with installed capacity, is a positive step in reducing costs with re-admissions of patients in the first year after CRT implantation.

### **Key-words:**

Resynchronization, dyssynchrony, selection, cost-effectiveness.

# ÍNDICE

<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO</b>	<b>16</b>
2.1. CARACTERIZAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	16
2.2. O CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	19
2.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA IC – PAPEL DA TRC	21
2.3.1. PRESSUPOSTOS ELECTRO-MECÂNICOS DA TRC	23
2.3.2. ASPECTOS CIRÚRGICOS DA TRC	24
2.3.3. INDICAÇÃO CLÍNICA PARA TRC – RESULTADOS DE ESTUDOS MULTICÊNTRICOS	25
2.3.4. ANÁLISES DE CUSTO-EFECTIVIDADE DA TRC	33
2.3.5. A ECOCARDIOGRAFIA NA SELECÇÃO DE DOENTES PARA TRC	36
2.3.6. O CONTEXTO ECONÓMICO DA TRC	38
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>39</b>
3.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFECTIVIDADE	39
3.1.1. OBJECTIVO DO ESTUDO	42
3.1.2. PERSPECTIVA A ADOPTAR	42
3.1.3. IMPORTÂNCIA SOCIAL DA DOENÇA	42
3.1.4. DESCRIÇÃO DO NOVO PROCEDIMENTO	42
3.1.5. CONDIÇÕES DE ACESSO AO ESTUDO	43
3.2. DESENVOLVIMENTO DA AVALIAÇÃO CUSTO-EFECTIVIDADE	43
3.2.1. TÉCNICAS DE ANÁLISE	43
3.2.2. DESENHO DO ESTUDO	44
3.2.3. COMPARADOR	45
3.2.4. HORIZONTE TEMPORAL	45
3.2.5. IDENTIFICAÇÃO E MEDIÇÃO DAS CONSEQUÊNCIAS	45
3.2.6. IDENTIFICAÇÃO E MEDIÇÃO DOS CUSTOS	45
3.2.7. AJUSTAMENTO DE CUSTOS:	48

<b><u>4.</u></b>	<b><u>APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b>4.1.</b>	<b>ANÁLISE DA POPULAÇÃO</b>	<b>50</b>
<b>4.2.</b>	<b>ANÁLISE DOS CUSTOS</b>	<b>55</b>
<b>4.3.</b>	<b>ANÁLISE DAS CONSEQUÊNCIAS</b>	<b>56</b>
<b>4.4.</b>	<b>ANÁLISE CUSTO-EFECTIVIDADE</b>	<b>58</b>
<b><u>5.</u></b>	<b><u>ANÁLISE DE SENSIBILIDADE</u></b>	<b><u>60</u></b>
<b><u>6.</u></b>	<b><u>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</u></b>	<b><u>62</u></b>
<b><u>7.</u></b>	<b><u>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</u></b>	<b><u>65</u></b>
<b><u>8.</u></b>	<b><u>CONCLUSÃO</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b><u>9.</u></b>	<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b><u>68</u></b>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PRESCRITO PARA A IC NO <i>ESC-HF PILOT SURVEY</i> (N=3226).....	22
TABELA 2 - DOSES DO TRATAMENTO FRAMACOLÓGICO PRESCRITO PARA A IC CRÓNICA NO <i>ESC-HF PILOT SURVEY</i> , RELATIVAMENTE ÀS DOSES RECOMENDADAS (N=3226) .....	23
TABELA 3 - CUSTOS ANUAIS COM A IC POR DOENTE DE ACORDO COM A CLASSE FUNCIONAL DA NYHA.....	33
TABELA 4 - OS CUSTOS DA IC COMPARADOS COM A DESPESA NACIONAL EM SAÚDE.....	39
TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS GRUPOS DE ESTUDO COM IMPLANTAÇÃO DE TRC-D.....	50
TABELA 6 - CUSTOS ASSOCIADOS À IMPLANTAÇÃO DE TRC-D COM E SEM AVALIAÇÃO DA DM NUM <i>FOLLOW-UP</i> DE 12 MESES.....	55
TABELA 7- MEDIDAS DE EFECTIVIDADE ASSOCIADAS À IMPLANTAÇÃO DE TRC-D COM E SEM AVALIAÇÃO DA DM NUM <i>FOLLOW-UP</i> DE 12 MESES.....	56
TABELA 8 - RESULTADOS INTERMÉDIOS ASSOCIADAS À IMPLANTAÇÃO DE TRC-D COM E SEM AVALIAÇÃO DA DM NUM <i>FOLLOW-UP</i> DE 12 MESES.....	56

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSES FUNCIONAIS DE IC DA NYHA .....	17
QUADRO 2 - ESTÁDIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA IC DA ACC/AHA .....	18
QUADRO 3 - ESTUDOS ALEATORIZADOS DA TRC .....	26
QUADRO 4 - CLASSES DE RECOMENDAÇÃO DA ESC .....	30
QUADRO 5 - NÍVEIS DE EVIDÊNCIA DA ESC.....	30
QUADRO 6 - RECOMENDAÇÕES DA <i>EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY</i> PARA A TRC ....	31
QUADRO 7 - DADOS DE ESTIMATIVAS DE CUSTO-UTILIDADE E CUSTO-EFECTIVIDADE DA IMPLANTAÇÃO DE DISPOSITIVOS TRC-P OU TRC-D .....	33
QUADRO 8 - CRITÉRIOS PARA TRC NOS DIFERENTES ESTUDOS.....	36
QUADRO 9 - DADOS COLHIDOS E IDENTIFICAÇÃO DOS CUSTOS .....	46
QUADRO 10 - PORTARIAS E VERSÕES DE AGRUPADORES DE GDH UTILIZADAS EM PORTUGAL.....	47
QUADRO 11 - TERAPÊUTICA MÉDICA OPTIMIZADA, CUSTOS E INDICAÇÕES (€ - 2013).....	47
QUADRO 12 - ÍNDICE DE PREÇOS NO CONSUMIDOR (BASE 2012) NO CONTINENTE POR CONSUMO INDIVIDUAL NA SAÚDE POR ANO.....	49

## LISTA DE GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 – EVOLUÇÃO DAS QUOTAS DE GENÉRICOS EM VOLUME NO MERCADO PORTUGUÊS .....	48
GRÁFICO 2 - HISTOGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO DE IDADES DOS DOENTES DO GRUPO DE INTERVENÇÃO QUE IMPLANTARAM TRC-D COM AVALIAÇÃO DA DM (N=133) .....	52
GRÁFICO 3 - HISTOGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO DE IDADES DOS DOENTES DO GRUPO DE CONTROLO QUE IMPLANTARAM TRC-D SEM AVALIAÇÃO DA DM (N=71) .....	52
GRÁFICO 4 – HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DAS FRACÇÕES DE EJECÇÃO DOS DOENTES DO GRUPO DE INTERVENÇÃO QUE IMPLANTARAM TRC-D COM AVALIAÇÃO DA DM (N=133) .....	53
GRÁFICO 5 - HISTOGRAMA DA DISTRIBUIÇÃO DAS FRACÇÕES DE EJECÇÃO DOS DOENTES DO GRUPO DE CONTROLO QUE IMPLANTARAM TRC-D SEM AVALIAÇÃO DA DM (N=71).....	54
ILUSTRAÇÃO 1 - REGRAS GERAIS PARA A TOMADA DE DECISÃO NA ANÁLISE DE CUSTO EFECTIVIDADE .....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACC – American College of Cardiology

AHA – *American Heart Association*

BCRE – Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo

CDI – Cardioversor-Desfibrilhador Implantável

DM – Dessincronia Mecânica

EPICA - Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem

ESC – *European Society of Cardiology*

GDH – Grupo de Diagnóstico Homogêneo

IC – Insuficiência Cardíaca

MCDT – Meio Complementar de Diagnóstico e Terapêutica

NYHA – *New York Heart Associaton*

RCEI – Rácio de Custo Efectividade Incremental

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TDI – *Tissue Doppler Imaging*

TSI – *Tissue Synchronization Imaging*

TMO – Terapêutica Médica Optimizada

TRC – Terapêutica de Ressincronização Cardíaca

VE – Ventrículo Esquerdo.

## 1. INTRODUÇÃO

O modelo de financiamento hospitalar actualmente em vigor em Portugal, tem como objectivo geral racionalizar o processo de distribuição pelas instituições, das verbas existentes, cujo montante global é determinado, por um processo político e social em grande parte exterior ao próprio Ministério da Saúde. Porque se trata de um modelo redistributivo, em que é imposta a neutralidade orçamental de todo o sistema, os preços definidos para os Grupos de Diagnóstico Homogéneos (GDH) reflectem de uma forma geral os custos médios praticados nos hospitais do SNS. Na distribuição do financiamento pelas instituições há que ter em conta as regras da contabilidade pública que obrigam à apresentação de orçamentos e ao pagamento por duodécimos, pelo que o sistema, baseando-se na produção medida através de GDH e nos respectivos preços, reveste a forma de um orçamento prospectivamente estabelecido com a possibilidade de ajustamentos posteriores em função dos desvios reais face aos valores orçamentados (M. BENTES, GONÇALVES e TRANQUADA, 1997).

Desde 2001, Portugal tem visto o crescimento do PIB estabelecer-se em pouco mais de 1% ao ano, com um agravamento evidente da sua situação financeira a partir de 2008, sendo que “os cortes na despesa começaram a acontecer na prática em 2010 em resposta às pressões orçamentais para baixar os défices e as dívidas”, diz a OCDE no relatório *Health at a Glance: Europe 2012* (OCDE, 2012).

A despesa pública em saúde não foi excepção, a ser responsável por 6,3% do PIB em 2012, tendo visto tentativas sucessivas de cortes, algumas concretizadas, outras não. A solução, num ambiente de instabilidade económica, para contornar a sub-orçamentação e o encerramento de unidades, deverá passar por premiar a boa gestão e penalizar a gestão que não corresponde às exigências sociais e orçamentais. Desta forma, a gestão que comprovadamente seja mais eficiente deverá ser destacado pela evidência de margem de gestão.

É neste contexto, que os modelos de avaliação económica das tecnologias em saúde, são fundamentais. A incorporação da mais moderna tecnologia nos serviços públicos de saúde é essencial para garantir que os cuidados prestados acompanham a rápida evolução na medicina. A actividade desenvolvida nos centros hospitalares públicos em Portugal é cada vez mais exemplo do investimento contínuo na área assistencial, na formação e na investigação.

O esforço que tem vindo a ser aplicado no desempenho das várias disciplinas, envolvendo nomeadamente especialidades em intervenção na Cardiologia, e tem contribuído para que os doentes possam dispor de técnicas e equipamentos mais eficazes para a resolução dos seus problemas de saúde. Deste modo, os profissionais contactam e aprendem com a inovação, e as instituições caminham para a qualidade e excelência na prestação de cuidados de saúde.

Ao possibilitar tratamentos eficazes para a população, a inovação em saúde significa quase sempre a possibilidade de prestar cuidados cada vez mais adequados a cada doente, para que a sua recuperação se faça com a máxima qualidade possível. Este princípio é ainda mais vital quando estamos perante patologias complexas, que exigem terapêuticas muito especializadas, como as doenças cardiovasculares, e em particular a Insuficiência Cardíaca (IC).

A IC é actualmente considerada uma síndrome incapacitante, comum, dispendiosa e potencialmente fatal (MCMURRAY e PFEFFER, 2005). Apesar dos progressos feitos nos últimos anos na área da terapêutica, a prevalência e mortalidade da IC continuam a aumentar, sendo que, em 2001, o estudo Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e Aprendizagem (EPICA) (CEIA, FONSECA, MOTA *et al*, 2002) previa que a IC em Portugal poderia vir a crescer em cerca de 70% até ao ano de 2010. Esta síndrome está frequentemente associada a uma redução significativa da saúde física e mental, traduzindo-se num decréscimo acentuado da qualidade de vida dos doentes (JUENGER, SCHELLBERG, KRAEMER *et al*, 2002).

Além do mau prognóstico, a IC tem um enorme impacto económico, com custos estimados em mais de 2% do total do orçamento para a saúde dos países industrializados, sendo que mais de 70% são consumidos em internamentos (NEUBAUER, 2007). As recomendações internacionais para o diagnóstico e tratamento da IC têm sido difíceis de implementar na prática clínica. O tratamento farmacológico exige uma polifarmacoterapia de difícil manejo para médicos e doentes, surgindo por todo o país a necessidade de criar nos hospitais grupos de trabalho dedicados a esta situação clínica.

Assim, a perspectiva da epidemia, a diversidade dos aspectos clínicos e a complexidade da terapêutica da IC levaram à implementação de formas de gerir a doença especialmente destinadas ao tratamento destes doentes, que têm vindo a demonstrar efeitos cada vez mais benéficos na diminuição dos reinternamentos, melhoria da morbidade e da mortalidade e na contenção dos custos.

Existem hoje novas modalidades terapêuticas, nomeadamente nas áreas da arritmologia e *pacing* cardíaco, que têm demonstrado benefícios inequívocos como coadjuvantes da terapêutica médica otimizada (TMO) em doentes com IC grave, quando criteriosamente seleccionados. Ao longo dos últimos anos, vários ensaios clínicos e estudos multicêntricos têm demonstrado que a Terapêutica de Ressincronização Cardíaca (TRC) permite obter não só uma melhoria clínica, mas também ganhos relativamente ao estado funcional, dimensões e função ventricular esquerda, fazendo referência a um decréscimo nas taxas de hospitalizações por descompensação cardíaca e mortalidade, quando comparada com o tratamento farmacológico. No entanto, é uma técnica que envolve riscos para o doente e custos elevados para o Serviço Nacional de Saúde (SNS).

No actual panorama económico, a optimização da selecção dos doentes que mais possam beneficiar com esta modalidade terapêutica é fundamental para potenciar a gestão de recursos. Os critérios envolvidos na decisão clínica terão de procurar sempre melhores resultados, para então se poder falar em verdadeira qualidade dos cuidados prestados.

Os métodos actuais de selecção de doentes para TRC não contemplam parâmetros com uma correlação forte com a dessincronia mecânica (DM). Assim, a comunidade científica discute agora se os critérios electrocardiográficos actuais de identificação da DM são sensíveis e específicos e se, a inclusão de técnicas de imagem para o efeito pode contribuir para a diminuição da taxa de não respondedores à TRC, que se situa entre os 20 a 40% (STELLBRINK, BREITHARDT, SINHA *et al*, 2004).

Comprovar a relação custo-efectividade de uma modalidade de tratamento dispendiosa como a TRC, quando esta envolve mais meios complementares de diagnóstico, é primordial para cumprir os objectivos nacionais de contenção de custos, sem comprometer a qualidade dos cuidados. Verificando-se que a inclusão destes meios torna a TRC rentável mais cedo é, por si só, uma garantia de qualidade, tendo como pressuposto que a qualidade em saúde é “ir ao encontro das necessidades dos utentes mais necessitados, pelo custo mais baixo e de acordo com o regulamentado” (ØVRETVEIT, 2002).

É neste âmbito que se insere a problemática deste projecto de investigação, reproduzindo-se numa análise económica de uma das mais actuais tecnologias em saúde no tratamento da IC. O autor pretende aplicar uma técnica económica fundamental para a tomada de decisão mais esclarecida e responsável, demonstrando a sua utilidade na implementação de novas tecnologias em saúde.

O desenvolvimento deste trabalho assentará no objectivo geral “Em que medida a inclusão da DM na selecção de doentes para TRC-D contribui para o custo-efectividade desta tecnologia?”.

## 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### 2.1. CARACTERIZAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Durante os últimos cinquenta anos foram desenvolvidas muitas definições de IC. Este facto vem salientar a dificuldade em classificar esta síndrome complexa, que tem em consideração aspectos como o perfil hemodinâmico, o consumo de oxigénio ou a capacidade física. Nos anos mais recentes, a maioria das definições tem dado especial relevo tanto à presença de sintomas de IC como a sinais físicos de retenção de líquidos (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012) (HUNT, ABRAHAM, CHIN *et al*, 2009) (LINDENFELD, ALBERT, BOHEMER *et al*, 2010) (NICE, 2010).

Assim, segundo a *European Society of Cardiology* (ESC), a IC é uma síndrome na qual os indivíduos deverão apresentar sintomas de disfunção ventricular (nomeadamente dispneia em repouso ou durante o esforço e/ou cansaço) e sinais de retenção de líquidos (como congestão pulmonar ou edemas maleolares), com evidência objectiva de alguma alteração na estrutura ou função do coração em repouso (DICKSTEIN, COHEN-SOLAL, FILIPPATOS *et al*, 2008). Sendo esta, ainda assim, uma definição relativamente vaga, colocam-se questões relacionadas com a estratificação de indivíduos, tanto para a inclusão em estudos clínicos prospectivos como em estudos que visam aferir a incidência da IC em determinados contextos (BUI, HORWICH e FONAROW, 2011).

É preconizado internacionalmente que o diagnóstico de IC não deva ser suficiente, sendo sempre recomendada a identificação da sua etiologia. As causas mais comuns de deterioração funcional do coração são o dano ou a perda de músculo cardíaco, isquémia (aguda ou crónica), aumento da resistência vascular causada por hipertensão arterial, ou o desenvolvimento de taquidismias como a fibrilhação ou o *flutter* auriculares. A doença coronária é a causa mais comum de compromisso da função do miocárdio, sendo a identificável em cerca de 70% dos doentes com IC, enquanto as valvulopatias e as miocardiopatias são responsáveis por cerca de 20% dos casos de IC (DICKSTEIN, COHEN-SOLAL, FILIPPATOS *et al*, 2008).

A par da necessidade de definir a IC ao longo das últimas décadas, as várias entidades internacionais de estudo da síndrome desenvolveram sistemas de classificação que, mais do que categorizar os vários estadios, se revelaram um suporte fundamental para a instituição de terapêutica e avaliação da eficácia da mesma. O sistema mais frequentemente utilizado é a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA), que proporciona um meio simples de classificar a

extensão da IC (Quadro 1), perfilando os doentes em uma de quatro categorias baseadas na sua limitação da actividade física. Este sistema de classificação tem-se revelado útil, sobretudo para definir o prognóstico da doença, sendo também muito utilizado para definição de critérios de inclusão em ensaios clínicos.

**Quadro 1 - Classes Funcionais de IC da NYHA**

<b>Classe Funcional</b>	<b>Sintomas</b>
<b>Classe I</b>	Sem sintomas e nenhuma limitação em actividades físicas rotineiras.
<b>Classe II</b>	Leves sintomas e limitações em actividades físicas rotineiras. Confortáveis no repouso.
<b>Classe III</b>	Com limitação importante na actividade física; actividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso.
<b>Classe IV</b>	Severas limitações nas actividades físicas, mesmo menores. Sintomas presentes mesmo em repouso.

*Fonte: (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER et al, 2012)*

Em 2001, o *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* introduziram um novo sistema de classificação de indivíduos com IC, baseado na evolução da doença (Quadro 2). Este sistema reconhece que há factores de risco e alterações estruturais que influenciam o desenvolvimento da IC. Sobretudo no primeiro estadio é dado especial enfoque à presença de factores de risco como a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a doença das artérias coronárias, a obesidade e a presença de história familiar de cardiomiopatia. Este sistema de classificação veio introduzir um novo conceito de prevenção da IC, mesmo antes da instalação de disfunção ventricular esquerda ou de sintomas de IC, partindo sempre do pressuposto que a intervenção terapêutica precoce reduz a progressão da IC, a morbidade e a mortalidade associadas à mesma.

## Quadro 2 - Estádios de classificação da IC da ACC/AHA

Estádio	Descrição
<b>A</b>	Alto risco de desenvolvimento da IC devido à presença de condições fortemente associadas ao estabelecimento da síndrome. Nestes indivíduos não são identificáveis disfunções estruturais ou funcionais do pericárdio, miocárdio ou válvulas cardíacas, nem existe presença de sinais ou sintomas de IC.
<b>B</b>	Presença de doença cardíaca estrutural, na ausência de sinais ou sintomas de IC.
<b>C</b>	Presença de sinais ou sintomas prévios ou actuais de IC, associados à presença de doença cardíaca estrutural.
<b>D</b>	Presença de doença cardíaca estrutural avançada e existência de sintomas marcados de IC em repouso, não obstante a maximização da terapêutica médica ou intervenção especializada.

Fonte: (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012)

A compreensão dos eventos fisiopatológicos que geram disfunção cardíaca tem contribuído para o desenvolvimentos de novas terapias que diminuam as consequências da lesão cardíaca, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas à IC. Neste contexto, a literatura que envolve os pressupostos clínicos da IC é extensa, pelo que o autor se focará nos mecanismos que potenciam e justificam a dessincronia mecânica (DM), dado que é sobre esta que a TRC actua.

A IC é uma síndrome que resulta de uma afecção miocárdica que provoca processos de reparação e adaptação (remodelagem), que incluem a hipertrofia e dilatação do Ventrículo Esquerdo (VE), que condicionam alterações da geometria e desempenho ventriculares. Quando uma lesão do VE é extensa, esta determina um compromisso significativo da capacidade contráctil do mesmo, limitando o débito cardíaco, com o aumento da pressão telediastólica, potenciando a congestão pulmonar (IC sistólica). Por esta razão, a IC sistólica caracteriza-se pelo aumento do volume telediastólico e uma diminuição da fracção de ejeção do VE. O aumento do volume telediastólico ajuda a manter o volume sistólico através dos mecanismos de Frank-Starling, mas à custa de uma elevação da pressão de enchimento ventricular esquerda. Por outro lado, no processo de remodelagem, a dilatação do VE condiciona a alteração da geometria ventricular provocando maior disfunção contráctil e agravamento progressivo da regurgitação mitral (FUSTER, ALEXANDER, O'ROURKE *et al*, 2004).

A congestão pulmonar pode dever-se também à elevação da pressão de enchimento do VE sem dilatação do mesmo ou diminuição da fracção de ejeção, designando-se esta entidade clínica por IC com função sistólica preservada (IC diastólica), e ocorre quando a parede do VE está espessada, com perturbação do relaxamento por hipertensão sistémica ou miocardiopatia hipertrófica, ou porque se torna fibrótica com

o aumento progressivo da quantidade de colagénio, factor que ganha importância com o desenvolvimento da síndrome. Os sintomas da IC diastólica são habitualmente desencadeados ou agravados pelo aparecimento de fibrilhação auricular, a qual causa perda da contracção auricular e redução do tempo de enchimento ventricular diastólico, agravando a sintomatologia (FUSTER, ALEXANDER, O'ROURKE *et al*, 2004).

O processo de remodelagem ventricular decorre ao longo de meses a anos, resultando num conjunto de vários mecanismos que se auto-perpetuam. No entanto, a lesão miocárdica recorrente pode acelerar o processo. A elevação marcada da pressão de enchimento do VE determina, a dada altura, intolerância ao esforço e fadiga, dando início à fase sintomática da síndrome, designada de IC congestiva. Nestes doentes, a contracção do VE é progressivamente menos homogénea e mais discordante, por dilatação e fibrose que se associam a perturbação da condução intraventricular. Estas alterações da condução podem causar diminuição da força de ejeção por dessincronia ventricular, que pode ser observada a vários níveis: dessincronia interventricular, que frequentemente diz respeito ao atraso de contracção de um ventrículo em relação ao outro; dessincronia intraventricular, que habitualmente diz respeito ao atraso de contracção dos segmentos laterais da parede do VE em relação ao septo interventricular (BRANCO, 2006).

No entanto, a comunidade científica ainda não conseguiu definir a ligação entre a dessincronia inter e intraventricular, se estas serão sempre identificáveis na análise da morfologia e duração do complexo QRS, e se estão intimamente relacionadas com a etiologia da IC (GHIO, CONSTANTIN, KLERSY *et al*, 2004). Sabe-se, no entanto, que estão presentes em mais de 1/3 dos doentes com disfunção sistólica grave e IC crónica (De SUTTER, VAN De VEIRE, MUYLDERMANS *et al*, 2005).

## **2.2. O CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO**

A IC tem sido várias vezes referida como tendo um enorme peso médico e social, que tem vindo a crescer ao longo das últimas décadas (LLOYDE-JONES, LARSON, LEIP *et al*, 2002) (ROGER, GO, LLOYD-JONES *et al*, 2011)

Estima-se que, nos Estados Unidos da América, mais do que um em cada três americanos tenham algum tipo de doença cardiovascular (82.6 milhões de indivíduos), e destes estima-se que quase metade (40.4 milhões) tenham idade igual ou superior a 60 anos. Ainda nos Estados Unidos da América, 5.7 milhões de indivíduos têm IC, correspondendo a cerca de 2% da população americana (ROGER, GO, LLOYD-JONES *et al*, 2011).

Dados de 2002 do *Framingham Heart Study* (LLOYDE-JONES, LARSON, LEIP *et al*, 2002), indicam que:

- a incidência da IC aproxima-se dos 10 em cada 1000 indivíduos com mais de 65 anos de idade;
- aos 40 anos de idade, o risco de desenvolver IC no restante tempo de vida, tanto para homens como para mulheres, é de 20%;
- aos 80 anos de idade, o risco de desenvolver IC, tanto para homens como para mulheres, é igualmente de 20%, não obstante o tempo de vida expectável ser mais reduzido;
- a sobrevivência após o diagnóstico de IC aumentou nas últimas décadas, embora a mortalidade associada se mantenha elevada, dado que aproximadamente 50% dos indivíduos diagnosticados com IC moderada a grave vêm a falecer em 5 anos.

Na Europa, a IC tem uma prevalência muito semelhante à identificada na América do Norte, isto é, cerca de 2% da população (HUGHES-DOICHEV e DUNLAP, 2004).

As estatísticas relacionadas com a IC a nível mundial são impressionantes, mostrando um aumento significativo da sua prevalência ao longo das últimas décadas, realidade cuja causa se pode atribuir ao aumento da esperança média de vida, ao aumento da incidência das doenças cardiovasculares, em particular a doença coronária aterosclerótica, a mais e melhores estratégias de combate às mesmas no geral, permitindo prolongar a sobrevida, com ocorrência de IC numa janela de tempo mais prolongada (HOBBS, KOREWICKI, CLELAND *et al*, 2005) (MOSTERD e HOES, 2007). Uma crescente sensibilização para a problemática da IC e a criação de ferramentas de diagnóstico mais fiáveis e mais sensíveis, sobretudo ao nível da ecocardiografia, podem explicar também um “falso” crescimento da incidência e prevalência da IC a nível mundial.

O que é esperado no futuro é controverso e depende sobretudo no sucesso das estratégias de controlo dos factores de risco e nas mudanças que se irão verificar ao nível da esperança média de vida da população. A maioria das estimativas prevê um crescimento controlado na totalidade de casos de IC, mesmo em países onde a prevalência de doenças cardiovasculares e a mortalidade associada às mesmas está a decrescer (BUI, HORWICH e FONAROW, 2011) (HEIDENREICH, TROGDON, KHAVJOU *et al*, 2011).

Em Portugal, de forma semelhante ao que tem acontecido globalmente, a mortalidade associada às doenças cardiovasculares tem diminuído, embora continuem a ser responsáveis pela maioria das mortes no país. Em 2011, foram registados 31.670

óbitos de causa cardiovascular, um número inferior relativamente aos anos anteriores, mantendo a tendência de redução ligeira, com excepção para o comportamento crescente em 2010 (Instituto Nacional de Estatística, 2012).

As razões que têm levado a este decréscimo já foram apontadas para a realidade internacional e mantêm-se no que diz respeito a Portugal. Mantendo-se a tendência no aumento da esperança média de vida, sobretudo devido à melhoria das estratégias de combate à doença cardiovascular, e acompanhando o envelhecimento populacional transversal ao mundo ocidental, é possível afirmar que Portugal enfrentará nas próximas décadas um aumento da incidência da IC.

Em 2002 foi publicado o estudo EPICA (CEIA, FONSECA, MOTA *et al*, 2002). Os dados para este estudo foram recolhidos entre Abril e Outubro de 1998, por médicos de Medicina Geral e Familiar, e envolveu 6.300 utentes inscritos nos Cuidados de Saúde Primários de Portugal Continental, representativos da população portuguesa. Quantificou-se a prevalência da IC em Portugal Continental em 4,3% da população com mais de 25 anos, constatando-se que esta aumenta com a idade. A IC atinge 1,3% dos indivíduos entre os 25 e 49 anos, 7,6% entre os 60 e 69 anos e 16% dos idosos com mais de 80 anos, afectando mais de 260 mil indivíduos afectados. É possível que existam outros tantos indivíduos com disfunção ventricular esquerda ainda assintomática.

No mesmo ano em que decorreu o estudo EPICA, ocorreram em Portugal 13.309 internamentos por IC, com um custo total estimado em cerca de 23.6 milhões de euros (CARDOSO, FONSECA, REBOCHO *et al*, 2002). O peso económico da IC poderá assim tornar-se difícil de gerir, se considerarmos um cenário de envelhecimento populacional, como acontece em Portugal, tornando imprescindíveis não só estratégias de prevenção, mas também opções terapêuticas custo-efectivas.

### **2.3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA IC – PAPEL DA TRC**

As estratégias de tratamento têm sido ajustadas à medida que o conceito de IC tem evoluído e são publicados os resultados de estudos clínicos aleatorizados.

Inicialmente, a abordagem terapêutica do doente com IC era exclusivamente farmacológica, incidindo na administração de diuréticos para compensar a sobrecarga de volume. Actualmente, com o reconhecimento das implicações da activação do sistema neuro-hormonal e do ciclo de deteriorização da função cardíaca, procura-se incidir em estratégias que retardem a evolução da doença ou permitam inverter este ciclo (BRAUNWALD e BRISTOW, 2000) (PARREIRA, 2003).

A optimização terapêutica de doentes com IC é baseada sobretudo em dois grandes mecanismos patofisiológicos: inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibição do sistema nervoso simpático. Com base em estudos que comprovaram a redução de sintomas, o atraso da progressão da doença e o aumento da sobrevivência, as últimas directrizes internacionais recomendam a utilização de fármacos como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina II, antagonistas da aldosterona, beta-bloqueantes e a Ivabradina (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012).

Num recente estudo observacional levado a cabo pela ESC, o *ESC-HF Pilot Study* (MAGGIONI, DAHLSTROM, FILIPPATOS *et al*, 2010), em 3.226 doentes com IC crónica foi feito o registo da optimização terapêutica prescrita no domicílio e as conclusões retiradas sugerem que as doses prescritas continuam abaixo das doses recomendadas internacionalmente. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os beta-bloqueantes e os antagonistas da aldosterona foram prescritos em 88%, 87% e 44% respectivamente (Tabela 1), mas as doses prescritas correspondem apenas a cerca de um terço das doses recomendadas (Tabela 2).

**Tabela 1 - Tratamento farmacológico prescrito para a IC no *ESC-HF Pilot Survey* (n=3226)**

<b>Grupo farmacêutico</b>	<b>Total (%)</b>	<b>Grupo farmacêutico</b>	<b>Total (%)</b>
Diuréticos	83	Bloqueadores Aldosterona	44
IECA	65	Nitratos	16
ARA II	27	Anti-agregantes	48
IECA/ARA II	88	Anti-coagulantes	43
$\beta$ -Bloqueadores	87	Estatinas	54
Digitálicos	21	Amiodarona	10
		Bloqueadores Canais Cálcio	10

IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina; ARA II: Antagonistas da Angiotensina II

Fonte: (TAVAZZI, 2011)

**Tabela 2 - Doses do tratamento farmacológico prescrito para a IC crónica no ESC-HF Pilot Survey, relativamente às doses recomendadas (n=3226)**

Fármaco	Prescrição (%)	DDR (mg/dia)	Prescrição DDR (%)
<b>IECA's e doses (n=2078)</b>			
Ramipril	50,1	10	38,2
Enalapril	27,8	20	46,2
Outros	22,1	-	-
<b>Antagonistas da Angiotensina II (n=864)</b>			
Candesartan	34,7	32	28
Losartan	26,4	100	19,7
Valsartan	25,7	320	16,7
Outros	13,2	-	-
<b>β-Bloqueadores (n=2774)</b>			
Carvedilol	42,8	50	37,3
Bisoprolol	32,3	10	20,7
Metoprolol	18,9	200	21,4
Outros	6,0	-	-
<b>Antagonistas da Aldosterona (n=1396)</b>			
Espironolactona	59,7	50	22,2
Canrenona	27,3	50	61,3
Eplerenona	10,5	50	32,7
Outros	2,5	-	-

DDR: Dose Diária Recomendada; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Fonte: (TAVAZZI, 2011)

Em paralelo ao desenvolvimento da terapêutica farmacológica para a IC, a partir de 1998, observou-se um importante avanço terapêutico, com o reconhecimento que uma percentagem significativa (cerca de 25%) de doentes com IC grave apresentava dessincronia cardíaca, traduzida no electrocardiograma pela presença de bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) do feixe de His e alargamento dos complexos QRS (GRINES, BASHORE, BOUDOULAS *et al*, 1989) (BALDASSERONI, OPASICH, GORINI *et al*, 2002). Este conceito conduziu, ao desenvolvimento de formas de resincronização cardíaca, através da estimulação simultânea com *pacings* ventricular direito e esquerdo, com vista à redução da dessincronia electro-mecânica.

### **2.3.1. PRESSUPOSTOS ELECTRO-MECÂNICOS DA TRC**

Com base nas premissas da DM frequentemente reconhecida na IC, surgiu na década de noventa o conceito que, contornando o distúrbio da condução através da estimulação simultânea de ambos os ventrículos, poder-se-ia melhorar a função ventricular e este facto traduzir-se-ia numa melhoria do padrão de condução, com a redução da duração do complexo QRS e da dessincronia intraventricular, e

consequentemente, com o aumento do débito cardíaco, obtendo uma melhoria geral dos sintomas de IC (LECLERCQ, CAZEAU, LE BRETON *et al*, 1998) (SANTINI e RICCI, 2002) (ST JOHN-SUTTON, PLAPPERT, ABRAHAM *et al*, 2003).

Foram desenvolvidos dispositivos para pacing biventricular, com um eléctrodo colocado no ventrículo direito (no ápex ou em posição septal) e outro colocado numa veia cardíaca através do seio coronário, para estimulação da parede lateral do VE, o que permite resincronizar o padrão da activação ventricular e restaurar a coordenação da contracção ventricular. Nos doentes em ritmo sinusal, implanta-se também um eléctrodo na aurícula direita para permitir uma melhor sincronia aurículo-ventricular, abolindo o gradiente diastólico tardio ventrículo-auricular, também denominado de regurgitação mitral pré-sistólica, prolongando assim o tempo de enchimento ventricular (SHAW, WILLIAMS e FOX, 2007).

A TRC actua também, ao melhorar a função sistólica, nas condições neuro-hormonais da IC, obtendo uma redução da actividade simpática e um aumento da actividade parassimpática, contribuindo de forma global para a remodelagem inversa do ventrículo com disfunção. A eficiência miocárdica traduz-se, assim, numa melhoria clínica do doente, com redução da sintomatologia associada, mas também numa melhoria funcional, sendo possível a sua documentação através da ecocardiografia nos seguintes parâmetros (ANTÓNIO, TEIXEIRA, LOURENÇO *et al*, 2009):

- redução do movimento paradoxal do septo;
- melhoria da motilidade segmentar regional;
- redução dos volumes ventriculares;
- melhoria da função sistólica do VE (dP/dt e fracção de ejeção);
- redução dos diâmetros telediastólico e telessistólico do VE;
- diminuição da regurgitação mitral.

### **2.3.2. ASPECTOS CIRÚRGICOS DA TRC**

A técnica de implantação do *pacemaker* biventricular é um procedimento invasivo que requer a colocação dos eléctrodos através de acesso venoso (veia subclávia ou cefálica). São colocados os eléctrodos na aurícula e ventrículo direitos e inserida uma bainha de suporte para cateterizar o seio coronário. É realizada angiografia do seio coronário para identificação anatómica da rede venosa, a fim de seleccionar a melhor veia para implantação do eléctrodo do VE (SHAW, WILLIAMS e FOX, 2007).

O local onde é posicionado este eléctrodo é determinante na eficácia da técnica, sendo fundamental conseguir uma localização lateral-mediana ou postero-lateral, uma vez que estas são as áreas habitualmente onde habitualmente se regista o maior

atraso na condução intraventricular. É importante evitar as veias anteriores pelo risco de estimulação da zona septal que é já precocemente activada, o que levaria a uma ausência de uma resposta eficaz, ou mesmo a um potencial agravamento da dessincronia com deterioração hemodinâmica do doente (FOX, FITZPATRICK e DAVIDSON, 2005).

A realização desta técnica tem um tempo de duração média de 2 horas e é executada com sucesso em mais de 90% dos casos, com uma taxa de mortalidade estimada em 0,4%. Ocorrem complicações maior em cerca de 2% dos procedimentos, que incluem a perfuração do seio coronário e o tamponamento cardíaco. Outras complicações relatadas são a dissecação do seio coronário (0,3 a 4%), a estimulação diafragmática (5%), a infecção tardia do sistema (1%), a embolia gasosa, o pneumotorax e arritmias. Contudo, a principal razão de insucesso desta técnica prende-se com a incapacidade de colocar o eléctrodo num local adequado, ou deslocação do mesmo nos seis meses seguintes à implantação, estimando-se que ocorra em 7 a 10% dos casos (SHAW, WILLIAMS e FOX, 2007).

A implantação epicárdica do eléctrodo no VE é uma solução alternativa para os 10% dos doentes em que não existe sucesso da implantação do mesmo por via transvenosa. É um procedimento cirúrgico, que obriga a um internamento hospitalar mais prolongado, intervenção em bloco operatório, sob anestesia geral e por videotoracoscopia ou toracotomia mínima. A implantação cirúrgica é assim uma alternativa ao procedimento convencional (SHAW, WILLIAMS e FOX, 2007). Mais recentemente, alguns autores têm sugerido a implantação endocárdica no VE com abordagem transeptal, com resultados prometedores (VAN GELDER, SCHEFFER, MEIJER *et al*, 2007) .

### **2.3.3. INDICAÇÃO CLÍNICA PARA TRC – RESULTADOS DE ESTUDOS MULTICÊNTRICOS**

Diversos estudos, aleatorizados e não aleatorizados, têm sido desenvolvidos com vista a avaliar a segurança e eficácia da TRC em doentes com IC e dessincronia ventricular. Os primeiros, levados a cabo em contexto internacional, eram observacionais e não aleatorizados, com um pequeno número de doentes seleccionados. Destes estudos iniciais, um dos primeiros a sugerir a eficácia da TRC e a ser levado em consideração para estudos posteriores foi o InSync (GRAS, MABO, TANG *et al*, 1998). Este estudo multicêntrico, desenvolvido na Europa e no Canadá, envolveu 68 doentes com IC nas classes III e IV da NYHA. Entre os sobreviventes num período de 10 meses, foram claros os benefícios relativamente à qualidade de vida e melhoria na classe funcional da NYHA.

À medida que se foi acreditando nas mais-valias desta nova modalidade terapêutica, foi surgindo a necessidade de desenvolver grandes estudos aleatorizados (Quadro 3), nomeadamente os estudos PATH CHF II (STELLBRINK, AURICCHIO, BUTTER *et al*, 2000), MUSTIC I (CAZEAU, LECLERCQ, LAVERGNE *et al*, 2001), MUSTIC II (LECLERCQ, WAKER, LINDE *et al*, 2002), MIRACLE (ABRAHAM, FISHER, SMITH *et al*, 2002), MIRACLE ICD (YOUNG, ABRAHAM, SMITH *et al*, 2003) e Contak CD (Boston Scientific Education and Presentation Resources, 2001).

**Quadro 3 - Estudos aleatorizados da TRC**

<b>Estudo</b>	<b>Objectivo</b>	<b>Inclusão</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Resultados</b>
STELLBRINK, AURICCHIO, BUTTER <i>et al</i> , 2000  <b>PATH CHF II</b> <b>(Europa)</b>	Aleatorizado, com <i>crossover</i> ; <b>endpoint primário:</b> teste de marcha de 6 minutos; <b>endpoint secundário:</b> QOL, classe NYHA, internamentos.	NYHA II-IV; Fej ≤30%; QRS >120 ms.  <b>(n= 89)</b>	6 meses	↑ distância percorrida no teste de marcha (p=0,001); ↑ classe NYHA (p=0,001); ↑ QOL (p=0,001); ↓ consumo de O2 (p=0,001).
CAZEAU, LECLERCQ, LAVERGNE <i>et al</i> , 2001  <b>MUSTIC I</b> <b>(Europa)</b>	Aleatorizado, com <i>crossover</i> , cego; <b>endpoint primário:</b> teste de marcha de 6 minutos; <b>endpoint secundário:</b> QOL, consumo de O2, internamentos, mortalidade.	NYHA III; Fej <35%; QRS >150 ms; RS.  <b>(n=67)</b>	6 meses	↑ distância percorrida no teste de marcha (p<0,001); ↑ QOL (p<0,001); ↓ consumo de O2 (p<0,03); ↓ internamentos (p<0,05).
LECLERCQ, WAKER, LINDE <i>et al</i> , 2002  <b>MUSTIC II</b> <b>(Europa)</b>	Aleatorizado, com <i>crossover</i> , cego; <b>endpoint primário:</b> teste de marcha de 6 minutos; <b>endpoint secundário:</b> QOL, consumo de O2, internamentos, mortalidade.	NYHA III; Fej <35%; FA.  <b>(n= 59)</b>	6 meses	↑ distância percorrida no teste de marcha (p=0,05); ↓ consumo de O2 (p=0,04); ↓ internamentos (p<0,001).

ABRAHAM, FISHER, SMITH <i>et al</i> , 2002  <b>MIRACLE (EUA)</b>	Aleatorizado, duplamente cego; <b>endpoint primário:</b> QOL, classe NYHA, teste de marcha de 6 minutos; <b>endpoint secundário:</b> internamentos, mortalidade total, dimensões VE.	Classe NYHA III-IV; Fej ≤35%; QRS ≥130 ms.  <b>(n=453)</b>	6 meses	↑ distância percorrida no teste de marcha (p=0,005); ↑ classe NYHA (p<0,001); ↑ QOL (p=0,001); ↓ dimensões VE (p<0,001); ↓ internamentos (p<0,05).
YOUNG, ABRAHAM, SMITH <i>et al</i> , 2003  <b>MIRACLE ICD (EUA)</b>	Aleatorizado, duplamente cego; <b>endpoint primário:</b> QOL, classe NYHA, teste de marcha de 6 minutos; <b>endpoint secundário:</b> consumo de O <sub>2</sub> , internamentos, mortalidade total, dimensões VE.	Classe NYHA III-IV; Fej <35%; QRS >130 ms; sem indicação para PM ou CDI  <b>(n= 369)</b>	6 meses	↑ QOL (p=0,02); ↑ classe NYHA (p=0,007); ↓ consumo de O <sub>2</sub> (p=0,04); sem efeito no teste de marcha (p=0,36), na mortalidade, nos internamentos ou nas dimensões do VE.
Boston Scientific Education and Presentation Resources, 2001  <b>Contak CD (EUA)</b>	Aleatorizado, com <i>crossover</i> duplamente cego; <b>endpoint primário:</b> combinado mortalidade + internamentos por IC + episódios de TV/FV; <b>endpoint secundário:</b> teste de marcha de 6 minutos, QOL, classe NYHA, dimensões VE.	NYHA II-IV; Fej ≤35%; QRS ≥120 ms.  <b>(n=581)</b>	3 e 6 meses	Combinado (NS); ↓ consumo de O <sub>2</sub> (p=0,003); ↑ distância percorrida no teste de marcha (p=0,029); ↑ classe NYHA (p=0,006); ↑ QOL (p=0,017).

Fej: Fração de Ejeção; FA: Fibrilhação Auricular; NS: não significativo; QOL: Qualidade de vida, avaliada pela *Minnesota Quality of Life score*; RS: Ritmo Sinusal; TV/FV: Taquicardia Ventricular/Fibrilhação Ventricular; PM: pacemaker.

Fonte: Adaptado de (PARREIRA, 2003)

Todos os estudos levados a cabo ao longo destes anos, embora com critérios de inclusão, dimensão e *endpoints* primários diferentes, demonstraram melhoria estatisticamente significativa da qualidade de vida, classe funcional da NYHA, capacidade de exercício e regressão da remodelagem do VE em doentes submetidos a TRC. Alguns deles demonstraram também reduções na taxa de morbilidade e mortalidade (MUSTIC, MIRACLE, MIRACLE ICD e Contak CD) (PARREIRA, 2003).

Uma meta-análise levada a cabo em 2003 (BRADLEY, BRADLEY, BAUGHMAN *et al*, 2003), que incluiu um total de 1.634 doentes de quatro estudos aleatorizados

seleccionados, revelou que a TRC reduziu a mortalidade por progressão da IC em 51% em relação ao grupo de controlo. Ocorreu uma tendência para a redução em 23% da mortalidade total e uma redução de 29% na taxa de hospitalizações por IC, não se demonstrando de forma estatisticamente significativa redução na morte súbita. Em relação à incidência de taquicardia/fibrilhação ventriculares, os investigadores não encontraram diferenças significativas.

Actualmente, as recomendações internacionais baseiam-se em dois grandes estudos aleatorizados para definir critérios de inclusão para a TRC em doentes com IC crónica moderada a grave (classes III e IV da NYHA): o estudo COMPANION (BRISTOW, SAXON, BOEHMER *et al*, 2004) e o estudo CARE-HF (CLELAND, DAUBERT, ERDMANN *et al*, 2005), incluindo no total 2.333 doentes com IC moderada a grave, submetidos a TMO ou a TMO com TRC.

O estudo COMPANION foi o maior estudo de ressincronização ventricular (1.520 doentes em 128 centros dos Estados Unidos da América) e o primeiro grande estudo aleatorizado e controlado, dimensionado para avaliar o efeito sobre a mortalidade e morbilidade da TRC. Este estudo demonstrou que a TRC com e sem Cardioversor-Desfibrilhador Implantável (CDI) reduziu a mortalidade por qualquer causa ou re-internamentos durante um *follow-up* médio de 16 meses. No entanto, a diminuição do risco de morte por qualquer causa não se demonstrou estatisticamente significativa ( $p=0,06$ ) com a TRC sem CDI.

O estudo CARE-HF incluiu 813 doentes em classes III e IV da NYHA de IC, em 82 centros europeus de cardiologia, numa tentativa de demonstrar os efeitos da TRC sem CDI no risco de complicações e morte em doentes com disfunção sistólica do VE, dessincronia cardíaca e IC sintomática.

Ambos os estudos demonstraram que a TRC reduzia o risco de morte por qualquer causa (redução da mortalidade em 24% em doentes com CRT-P e de 36% com CRT-D no estudo COMPANION, e redução de 36% em doentes com CRT-P no estudo CARE-HF) e o número de re-internamentos por descompensação da IC (redução de 52% nos re-internamentos por descompensação da IC no estudo CARE-HF). Os estudos demonstraram também que a TRC reduz os sintomas de IC, aumenta a qualidade de vida dos doentes com IC e melhora a função do VE.

Em suma, demonstrou-se de forma significativa que os doentes seleccionados com sintomas graves de IC (classe III e IV na escala da NYHA) têm diversos benefícios clínicos e ganhos em qualidade de vida.

Relativamente a doentes com sintomas ligeiros a moderados de IC, as recomendações internacionais tiveram em consideração dois estudos multicêntricos recentemente levados a cabo nos Estados Unidos da América, Canadá, Austrália, Europa e Turquia, que envolveram um total de 3618 doentes com IC: o MADIT-CRT (MOSS, HALL, CANNOM *et al*, 2009) e o RAFT (TANG, WELLS, TALAJIC *et al*, 2010).

O estudo MADIT-CRT incluiu 1.820 doentes de 110 centros de cardiologia com sintomas de IC classe I (15%) e II (85%) da escala da NYHA e foi desenhado para determinar se a TRC implantada de forma profiláctica juntamente com CDI reduziria o risco de morte ou de eventos não fatais relacionados com a IC, comparando com doentes que implantaram apenas CDI. Ficou demonstrado que a TRC com CDI reduz em cerca de 34% o risco de morte ou de eventos não fatais em doentes com sintomas ligeiros a moderados de IC comparativamente a doentes com as mesmas características que implantaram apenas CDI. Os benefícios demonstrados de forma conjugada, ficariam a dever-se sobretudo à redução acentuada (41%) de eventos não fatais associados à IC, sendo que a redução da mortalidade neste grupo não foi significativa.

O desenho do estudo RAFT visava demonstrar a redução da mortalidade e morbidade associadas à IC em 1.798 doentes de 34 centros de cardiologia com sintomas nas classes II (80%) e III (20%) da NYHA, quando submetidos a TRC com CDI, comparativamente a doentes apenas com CDI implantado. Ficou demonstrado que adicionar a TRC ao CDI reduz em 25% o risco de morte, resultando numa redução de 6% na mortalidade absoluta aos 5 anos. No entanto, a taxa de eventos adversos aos 30 dias revelou-se mais elevada no grupo com TRC, incidindo estes sobretudo em deslocação do eléctrodo do VE e infecção relacionada com o dispositivo.

Tal como aconteceu para estudos que envolveram doentes com sintomas de IC nas classes III e IV da NYHA, os estudos MADIT-CRT e RAFT demonstraram que a TRC reduz os sintomas, aumenta a qualidade de vida e melhora a função do VE em doentes com IC nas classes I e II, mas o seu uso será apenas recomendado em doentes cujo comprimento do complexo QRS seja igual ou superior a 150 ms, ou igual ou superior a 130 ms, desde que acompanhado por BCRE.

Actualmente, a nível europeu, as orientações da ESC permitem uma escolha baseada em evidência clínica estabelecida na comunidade científica ao longo dos anos. Compreendem dois aspectos na tomada de decisão: classes de recomendação (Quadro 4) e níveis de evidência (Quadro 5).

#### Quadro 4 - Classes de recomendação da ESC

	Definição	Sugestão de utilização
<b>Classe I</b>	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz;	É recomendado e indicado
<b>Classe II</b>	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento;	
<b>Classe IIa</b>	Evidências e/ou opiniões majoritariamente a favor da utilidade/eficácia;	Deverá ser considerado
<b>Classe IIb</b>	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências e/ou opiniões;	Poderá ser considerado
<b>Classe III</b>	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento não é benéfico/eficaz e poderá, em certas situações, ser prejudicial.	Não é recomendado

Fonte: (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012)

#### Quadro 5 - Níveis de evidência da ESC

<b>A</b>	Dados recolhidos a partir de ensaios clínicos aleatorizados múltiplos ou de meta-análises;
<b>B</b>	Dados recolhidos a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou de estudos alargados não aleatorizados;
<b>C</b>	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Fonte: (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012)

Com base nos resultados dos estudos controlados, a TRC foi aprovada pelas entidades competentes internacionais como indicada para o tratamento de doentes com IC, com classes de inclusão e níveis de evidência cada vez mais prioritários ao longo dos anos (Quadro 6).

**Quadro 6 - Recomendações da *European Society of Cardiology* para a TRC**

**Recomendações para a utilização de TRC onde a evidência é forte – doentes em ritmo sinusal com classe funcional III da NYHA e classe IV em ambulatório de IC e com persistência de fracção de ejeção reduzida mesmo com terapêutica médica otimizada**

<b>Recomendações</b>	<b>Classe</b>	<b>Nível</b>
<p><b>Com BCRE</b></p> <p>TRC-P/TRC-D é recomendada em doentes em ritmo sinusal com complexo QRS <math>\geq 120</math> ms e BCRE, com Fej <math>\leq 35\%</math>, e com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.</p>	<b>I</b>	<b>A</b>
<p><b>Sem BCRE</b></p> <p>TRC-P/TRC-D deverá ser considerada em doentes em ritmo sinusal com complexo QRS <math>\geq 150</math> ms, com Fej <math>\leq 30\%</math>, e com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.</p>	<b>Ila</b>	<b>A</b>

**Recomendações para a utilização de TRC onde a evidência é forte – doentes em ritmo sinusal com classe funcional II da NYHA de IC e com persistência de fracção de ejeção reduzida mesmo com terapêutica médica otimizada**

<b>Recomendações</b>	<b>Classe</b>	<b>Nível</b>
<p><b>Com BCRE</b></p> <p>TRC, preferencialmente TRC-D, é recomendada em doentes em ritmo sinusal com complexo QRS <math>\geq 130</math> ms e BCRE, com Fej <math>\leq 30\%</math>, e com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.</p>	<b>I</b>	<b>A</b>
<p><b>Sem BCRE</b></p> <p>TRC, preferencialmente TRC-D, deverá ser considerada em doentes em ritmo sinusal com complexo QRS <math>\geq 150</math> ms, com Fej <math>\leq 30\%</math>, e com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.</p>	<b>Ila</b>	<b>A</b>

**Recomendações para a utilização de TRC onde a evidência é incerta – doentes com IC sintomática (classe funcional II-IV da NYHA) com persistência de fracção de ejeção reduzida mesmo com terapêutica médica otimizada e com FA ou indicação convencional para *pacemaker***

Recomendações	Classe	Nível
<p><b>Doentes com FA crónica</b></p> <p>TRC-P/TRC-D poderá ser considerado com classe funcional III da NYHA e classe IV em ambulatório com complexo QRS <math>\geq 120</math> ms e com Fej <math>\leq 35\%</math>, e com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional, para reduzir o risco de agravamento da IC, se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O doente requer <i>pacemaker</i> por um abrandamento intrínseco do ritmo cardíaco</li> <li>• O doente é dependente de <i>pacemaker</i> por ablação da junção AV</li> <li>• O ritmo ventricular do doente é <math>\leq 60</math> bpm em repouso e <math>\leq 90</math> bpm em exercício</li> </ul>	<p><b>IIb</b></p> <p><b>IIb</b></p> <p><b>IIb</b></p>	<p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p>
<p><b>Doentes com indicação para <i>pacemaker</i> convencional e sem outra indicação para TRC</b></p> <p>Doentes com pelo menos um ano de sobrevivência expectável com bom estado funcional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRC deverá ser considerada em doentes com classe funcional NYHA III ou IV com Fej <math>\leq 35\%</math>, independentemente da duração do QRS, para reduzir o risco de agravamento da IC</li> <li>• TRC pode ser considerada em doentes com classe funcional NYHA II com Fej <math>\leq 35\%</math>, independentemente da duração do QRS, para reduzir o risco de agravamento da IC</li> </ul>	<p><b>IIa</b></p> <p><b>IIb</b></p>	<p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p>

TRC-P: Terapia de Ressincronização Cardíaca sem CDI; TRC-D: Terapia de Ressincronização Cardíaca com CDI; NYHA: *New York Heart Association*; Fej: Fracção de Ejeção; FA: Fibrilhação Auricular; RS: Ritmo Sinusal; PM: *pacemaker*.

Fonte: (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012)

No contexto económico actual, estratégias que comprovadamente beneficiem a qualidade de vida e a capacidade funcional de doentes com IC sobretudo nas classes III e IV da NYHA, são apostas que podem fazer a diferença, pois o mau prognóstico destes doentes aumenta de forma significativa os custos associados ao seu tratamento (LLOYD-JONES, ADAMS, BROWN *et al*, 2010) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Custos anuais com a IC por doente de acordo com a classe funcional da NYHA**

<b>País-Custos (€ - 2000)</b>				
<b>Classe NYHA</b>	<b>França</b>	<b>Países Baixos</b>	<b>Alemanha</b>	<b>Bélgica</b>
<b>I-II</b>	878	318	1319	793
<b>III</b>	3373	545	2264	1934
<b>IV</b>	6754	10437	-	24790

*Fonte: (BERRY, MURDOCH e MCMURRAY, 2001)*

#### **2.3.4. ANÁLISES DE CUSTO-EFECTIVIDADE DA TRC**

A TRC está associada ao aumento da sobrevivência (devido ao atraso na progressão da IC e na mortalidade associada à mesma) e à redução dos re-internamentos por IC. Considerando que, nos doentes com IC, a maioria dos custos associados à síndrome estão contemplados nas taxas de re-internamentos por descompensação, é expectável que a TRC tenha um impacto positivo na totalidade dos custos em saúde com estes doentes e, desta forma, um perfil custo-efectivo favorável.

Ao longo dos anos têm sido feitas várias análises que tentaram avaliar as relações de custo-efectividade e custo-qualidade tanto da TRC sem CDI como da TRC com CDI, relativamente à TMO isolada. As principais conclusões possíveis de serem retiradas destas análises estão especificadas no Quadro 7. No entanto, deve ser tido em consideração que estas estimativas económicas são profundamente dependentes da origem dos dados, técnicas de modelagem dos mesmos, horizontes temporais e prespectivas adoptadas, o que conduz a variabilidade nos resultados obtidos.

**Quadro 7 - Dados de estimativas de custo-utilidade e custo-efectividade da implantação de dispositivos TRC-P ou TRC-D**

	<b>Objectivos</b>	<b>Contexto</b>	<b>Método</b>	<b>RCEI<sup>a</sup> e RCEI por QALY<sup>b</sup></b>
NICHOL, KAUL, HUSZTI e BRIDGES, 2004. (EUA)	Calcular o RCEI da TRC sem CDI vs. TMO.	Revisão sistemática dos estudos prévios sobre a TRC para medição da efectividade da mesma. Custos e QALY apurados através de dados nacionais publicados.	Simulação para um horizonte temporal até à morte, na perspectiva do sistema de saúde dos EUA.	RCEI por QALY: 79 440€ por QALY para TRC sem CDI.

<p>FELDMAN, DE LISSOVOY, BRISTOW <i>et al</i>, 2005.</p> <p><b>(EUA)</b></p>	<p>Calcular o RCEI da TRC com e sem CDI associadas a TMO vs. TMO isolada.</p>	<p>Modelação dos dados da efectividade do estudo COMPANION e cálculo dos QALY. Custos apurados através dos dados da Medicare publicados a nível nacional.</p>	<p>Aferição de custos aos 2 anos e modelação para prever custo-efectividade aos 7 anos, na perspectiva dos sistemas de saúde Medicare e Medicaid.</p>	<p>RCEI: 20 710€ para TRC sem CDI e 34 418€ para TRC com CDI; RCEI por QALY: 14 445€ por QALY para TRC sem CDI e 31 691€ para TRC com CDI.</p>
<p>CALVERT, FREEMANTLE, YAO <i>et al</i>, 2005.</p> <p><b>(Reino-Unido)</b></p>	<p>Calcular o RCEI da TRC sem CDI associadas a TMO vs. TMO isolada.</p>	<p>Modelação dos dados da efectividade do estudo CARE-HF e cálculo dos QALY. Custos apurados através da tabela de preços da <i>UK Healthcare Research Group</i>.</p>	<p>Modelação para prever custo-efectividade aos 29,4 meses, na perspectiva do sistema de saúde do Reino-Unido.</p>	<p>RCEI: 43 596€ para TRC sem CDI; RCEI por QALY: 19 319€ por QALY para TRC sem CDI.</p>
<p>BANZ on behalf of the Eucomed CRT Steering Committee., 2005.</p> <p><b>(Alemanha)</b></p>	<p>Calcular o RCEI da TRC sem CDI associadas a TMO vs. TMO isolada.</p>	<p>Modelação dos dados utilizando um modelo de decisão analítica baseado em dados estatísticos, dos estudos e opiniões de peritos.</p>	<p>Aferição da relação custo-efectividade ao ano de <i>follow-up</i>, na perspectiva do terceiro pagador do sistema de saúde alemão em 2002.</p>	<p>RCEI por QALY: 36 600€ por QALY para TRC sem CDI.</p>
<p>CARO, GUO, WARD <i>et al</i>, 2006.</p> <p><b>(Reino-Unido)</b></p>	<p>Calcular o RCEI da TRC sem CDI associadas a TMO vs. TMO isolada.</p>	<p>Modelação dos dados da efectividade do estudo CARE-HF e cálculo dos QALY. Custos apurados através da preços praticados em 2004 pelo sistema de saúde do Reino-Unido.</p>	<p>Modelação para prever custo-efectividade aos 5 anos, na perspectiva do sistema de saúde do Reino-Unido.</p>	<p>RCEI por QALY: 16 223€ por QALY para TRC sem CDI.</p>

YAO, FREEMANTLE, CALVERT <i>et al</i> , 2007.  <b>(Reino-Unido)</b>	Calcular o RCEI da TRC com e sem CDI associadas a TMO vs. TMO isolada.	Modelação dos dados da efectividade do estudo CARE-HF e cálculo dos QALY, e dados relacionados com a sobrevivência do estudo COMPANION. Custos apurados através da tabela de preços pelo sistema de saúde do Reino-Unido.	Modelação para prever custo-efectividade aos 65 anos de vida, na perspectiva do sistema de saúde do Reino-Unido.	RCEI: 7 011€ para a TRC sem CDI e 35 864€ para TRC com CDI;  RCEI por QALY: 7 538€ por QALY para TRC sem CDI e 47 909€ por QALY para a TRC-D.
FOX, MEALING, ANDERSON <i>et al</i> , 2007.  <b>(Reino-Unido)</b>	Avaliar a relação custo-efectividade da TRC sem CDI vs. TMO isolada e TRC com CDI vs. TRC sem CDI.	Modelação de dados baseados numa meta-análise de cinco estudos aleatorizados.	Estimativas para uma coorte com várias idades para a TRC com e sem CDI para um horizonte temporal de uma vida, na perspectiva do sistema de saúde do Reino-Unido	RCEI por QALY: 17 806€ por QALY para TRC sem CDI e 42 830€ por QALY para a TRC com CDI.

<sup>a</sup>RCEI: Rácio Custo-Efectividade Incremental; <sup>b</sup>QALY: Quality-adjusted life year.

Fonte: Adaptado de (BORIANI, BIFFI, MARTIGNANI *et al*, 2009)

A análise dos estudos considerados para a realização do Quadro 7, é possível assumir que o custo-efectividade da TRC parece melhorar quanto maior for o horizonte temporal tido em consideração e que, de uma forma geral, o custo-utilidade da TRC com e sem CDI mantém-se dentro do limite dos 50 mil dólares por ano de vida ganho com qualidade tidos em conta para efeitos de comparticipação de intervenções em saúde nos Estados Unidos da América, ou para limiares semelhantes tidos em conta na Europa. No entanto, não é ainda ideal a informação sobre a efectividade e os benefícios da terapia a longo prazo na prática clínica diária, pelo que serão necessários mais anos de recolha de dados para se aferir de forma o mais próxima possível da realidade os verdadeiros custos envolvidos e ganhos obtidos, para que seja possível melhorar no futuro o custo-efectividade da TRC através de uma selecção cuidada de doentes.

### 2.3.5. A ECOCARDIOGRAFIA NA SELECÇÃO DE DOENTES PARA TRC

Embora os estudos de referência clínica apontem a TRC como uma solução custo-effective comparativamente a outras opções de tratamento, a verdade é que a resposta clínica à TRC e a previsão dessa mesma resposta continuam a ser áreas a merecerem o interesse dos clínicos que seleccionam os doentes para esta modalidade terapêutica. O papel da ecocardiografia nesta área é indissociável do facto de apenas aproximadamente dois terços dos doentes submetidos a TRC terem resposta clínica à mesma quando são aplicados os critérios de selecção previstos pelas sociedades internacionais (ABRAHAM, FISHER, SMITH *et al*, 2002).

Os actuais critérios de selecção para implantação de TRC têm por base os critérios empregues nos vários estudos aleatorizados levados a cabo ao longo dos últimos anos (Quadro 8).

**Quadro 8 - Critérios para TRC nos diferentes estudos**

	Classe NYHA	Critérios de inclusão				DVEFD (mm)	Desenho do estudo	N
		Largura QRS (ms)	RS/FA	Fej (%)				
<b>PATH-CHF II</b>	II-IV	≥120	RS	≤30	-	Longitudinal	86	
<b>MUSTIC</b>	III-IV	≥150 (≥200 se FA)	RS+FA	<35	>60	Longitudinal	131	
<b>MIRACLE</b>	III-IV	≥130	RS	≤35	≥55	Paralelo	453	
<b>MIRACLE-ICD</b>	III-IV	≥130	RS	≤35	≥55	Paralelo	364	
<b>Contak-CD</b>	II-IV	≥120	RS	≤35	-	Paralelo	490	
<b>COMPANION</b>	III-IV	≥120	RS	≤35	≥60	Paralelo	1520	

Fej: Fracção de Ejeção; FA: Fibrilhação Auricular; RS: Ritmo Sinusal; DVEFD: Diâmetro Ventricular Esquerdo no final da Diástole.

Fonte: (STELLBRINK, BREITHARDT, SINHA *et al*, 2004)

Relativamente a estes estudos pode apontar-se como limitação transversal a opção de utilizarem um parâmetro electrocardiogáfico, a duração do complexo QRS, para definir dessincronia intraventricular, embora seja a DM a causa (possivelmente corrigível) que condiciona a redução da função sistólica do VE. A correlação entre dessincronia eléctrica e mecânica é fraca, sendo este facto ressalvado por estudos que demonstram que a redução na largura do complexo QRS após implantação da TRC não é proporcionalmente benéfica relativamente aos efeitos hemodinâmicos esperados (NELSON, CURRY, WYMAN *et al*, 2000). Pode-se ainda acrescentar que a largura do complexo QRS basal no estudo MIRACLE não mostrou correlação

significativa com o benefício clínico da TRC (ABRAHAM, FISHER, SMITH *et al*, 2002). Na verdade, apenas 73% dos doentes com complexo QRS superior a 150 ms, e 51% dos doentes com QRS entre 120 e 150 ms apresentam DM (YU, LIN, ZHANG *et al*, 2003).

Assim, é possível assumir que não é apenas a largura do complexo QRS, mas também o tipo de atraso na condução intraventricular, que influenciam a DM. Baseado na importância deste comportamento mecânico regional anormal, parece estar implícita a necessidade de recorrer ao uso de índices de DM na selecção de candidatos para TRC, como complemento, ou como alternativa, à duração do complexo QRS.

Existem sobretudo dois métodos de imagem que têm sido usados de forma recorrente em estudos clínicos para avaliação da dessincronia do VE: a ecocardiografia e a ressonância magnética cardíaca.

A ressonância magnética, embora referida muitas vezes como o método de eleição para visualização do movimento das paredes do VE (STELLBRINK, BREITHARDT, SINHA *et al*, 2004), é um método dispendioso, disponível apenas em alguns centros, e com limitações importantes em doentes com dispositivos de pacing já implantados.

Paralelamente, o papel da ecocardiografia na TRC tem crescido de forma muito relevante no referencial clínico internacional (GALDERISI, CATTANEO e MONDILLO, 2007). As modalidades ecocardiográficas de imagem mais utilizadas para a avaliação de resposta à TRC são: o modo-M, o *doppler* convencional, a ecocardiografia bidimensional, a *tissue doppler imaging* (TDI) e mais recentemente a *tissue synchronization imaging* (TSI) e a ecocardiografia tri-dimensional (PASSARETTI, SGANZERLA, LUCCA *et al*, 2011). A utilização concomitante destas modalidades permite reunir um conjunto de parâmetros que definem a DM do VE.

De qualquer forma, é importante salientar que ainda nenhum estudo multicêntrico conseguiu demonstrar de forma estatisticamente significativa que existe benefício clínico da TRC nos doentes sem prolongamento do QRS, mesmo que estes tenham sido seleccionados por critérios ecocardiográficos de DM (SANDERSON, 2009).

O RethinQ (BESHAI, GRIMM, NAGUEH *et al*, 2007) é outro estudo multicêntrico que incluiu 172 pacientes com complexo QRS inferior ou igual a 130 ms e DM demonstrada por TDI. Após 6 meses de seguimento dos doentes, não se observou diferenças significativas no pico de consumo de oxigénio ou nas dimensões cardíacas entre a população controlo e os indivíduos com TRC.

O PROSPECT (CHUNG, LEON, TAVAZZI *et al*, 2008) foi um estudo multicêntrico prospectivo observacional que envolveu 53 centros e 426 doentes com IC e indicação para TRC (incluindo QRS superior ou igual a 120 ms). O grande objectivo do estudo passou por avaliar a capacidade dos parâmetros ecocardiográficos convencionais e do TDI em predizer uma resposta clínica e ecocardiográfica à TRC. Concluiu-se que, embora todas as medidas ecocardiográficas previssem a resposta clínica e a remodelagem reversa até certo ponto, nenhuma por si só tornava a selecção de doentes mais precisa.

É importante referir que a heterogeneidade na resposta está relacionada com o facto desta poder também ser resultado de factores como implantação subóptima do eléctrodo do VE ou áreas de fibrose não excitáveis nos segmentos estimulados (CLELAND, TAGELDIEN, BUGA *et al*, 2010). Todos estes factores podem contribuir para uma menor resposta clínica ou até o seu agravamento após estimulação biventricular.

Vários estudos de pequena dimensão investigaram doentes com QRS estreitos e evidência de DM (ACHILLI, SASSARA, FICILI *et al*, 2003) (BLEEKER, SCHALIJ, MOLHOEK *et al*, 2004), no entanto, não foram conclusivos em determinar se a ecocardiografia pode ser usada como método para seleccionar os que mais beneficiam de TRC.

A comunidade clínica aguarda que seja desenvolvida mais investigação nesta área para poder recorrer à ecocardiografia na tomada de decisão relativamente à selecção de doentes para TRC. No entanto, parece ser promissor o papel que a ecocardiografia poderá desempenhar não só na selecção de doentes, mas também para o seu acompanhamento após a implantação, sendo considerada uma ferramenta fundamental na avaliação da resposta e na optimização do dispositivo (GORCSAN III, ABRAHAM, AGLER *et al*, 2008).

### **2.3.6. O CONTEXTO ECONÓMICO DA TRC**

Actualmente, o contexto económico das tecnologias associadas à prestação de cuidados de saúde, é cada vez mais preponderante na tomada de decisão. Nos Estados Unidos da América, a despesa associada à IC é cerca de 2% a 3% do orçamento previsto para a saúde (HOBBS, KOREWICKI, CLELAND *et al*, 2005), sendo que em 2010, o custo total estimado da IC foi de 39,2 biliões de dólares (LLOYD-JONES, ADAMS, BROWN *et al*, 2010), tendo sido a IC a causa mais frequente de internamento de doentes com mais de 65 anos de idade (ROGER, GO, LLOYD-JONES *et al*, 2011). Analisando informação recolhida dos beneficiários da

Medicare, entre 1995 e 2004, identificou-se a IC como responsável por 5,9% de todas as condições que geraram a comparticipação. Quando a análise é restringida a 5% dos beneficiários com maior despesa, a IC é responsável por 32,7% das condições que implicaram comparticipação (RILEY, 2007), sendo que o re-internamento nos 6 meses subsequentes atinge os 50% (JENCKS, WILLIAMS e COLEMAN, 2009).

Estudos levados a cabo na Europa, Estados Unidos da América e Nova Zelândia (Tabela 4) demonstraram que, de uma forma global, se mantém um padrão económico semelhante nesta problemática, sendo atribuídas à IC entre 1% e 2% das despesas totais com saúde desses países, das quais, 64% a 74% são atribuíveis a internamentos por IC (BERRY, MURDOCH e MCMURRAY, 2001). Se considerarmos que as co-morbilidades associadas à IC são altamente prevalentes (KRUM e GILBERT, 2003), é possível compreender as elevadas taxas de internamentos e os custos associados aos mesmos.

**Tabela 4 - Os custos da IC comparados com a despesa nacional em saúde**

País e ano	% da despesa total em saúde atribuível à IC	% da despesa associada à IC atribuível a hospitalizações
EUA (2000)	1,5	-
França (1990)	1,9	64
Reino Unido (1990-1991)	1,2	60 <sup>a</sup>
Países Baixos (1988)	1	67
Países Baixos (1994)	1,1	68
Nova Zelândia (1990)	1,4	67
Suécia (1996)	2	74

<sup>a</sup> Este valor contempla apenas dias de internamento, não contabiliza gastos com investigação e tratamento, neste caso o valor percentual seria 69.

Fonte: (BERRY, MURDOCH e MCMURRAY, 2001)

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFECTIVIDADE

Neste projecto, o autor pretendeu desenvolver uma avaliação económica, que pode ser definida como “a análise comparativa de alternativas de tratamento em termos dos seus custos e consequências” (DRUMMOND, SCULPHER, TORRANCE *et al*, 2005), sendo um instrumento fundamental no apoio à tomada de decisão nos vários contextos de gestão dos sistemas de saúde.

No âmbito deste projecto, o modelo de avaliação que se revelou mais adequado, tendo em conta o tempo, a disponibilização dos dados e as alternativas de tratamento contempladas, foi a análise de custo-efectividade. Este método equaciona a razão entre os custos (unidades monetárias) e os resultados/consequências/efectividade (unidades físicas) de duas alternativas de tratamento, através da seguinte fórmula:

$$RCEI = \sum_{t=0}^n \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

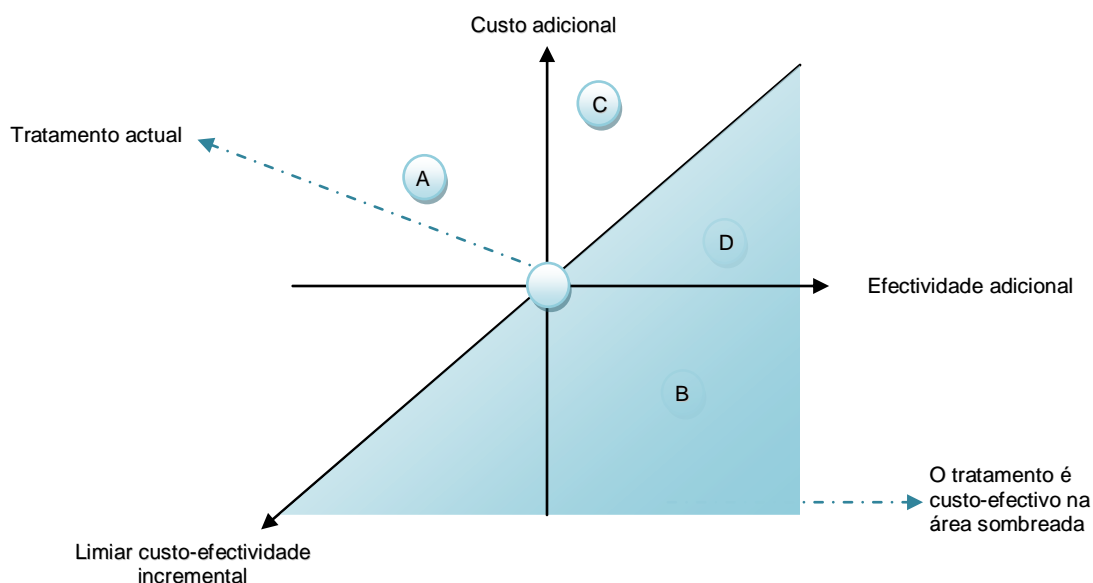
Esta fórmula representa o rácio de custo efectividade incremental (RCEI) entre a opção de tratamento 1 e a opção de tratamento 2 (PEREIRA, 2004), e em que:

- $n$  = horizonte temporal;
- $t$  = ano;
- $C_2$  = Custos da intervenção;
- $C_1$  = Custos do comparador;
- $E_2$  = Efectividade da intervenção;
- $E_1$  = Efectividade do comparador.

Este tipo de análise é vantajoso no que diz respeito à acessibilidade dos dados, à fácil compreensão dos indicadores e à simplicidade das comparações dentro de determinada área de intervenção. No entanto, é um instrumento que não combina diferentes resultados de tratamento e não permite a comparação entre tratamentos diferentes com consequências diferentes que dão resposta ao mesmo problema de saúde (DRUMMOND, SCULPHER, TORRANCE *et al*, 2005).

Neste contexto, é importante a definição de regras na tomada de decisão, que tenha em consideração o RCEI do tratamento inovador e o seu posicionamento em relação ao tratamento actualmente adoptado (Ilustração 1).

## Ilustração 1 - Regras gerais para a tomada de decisão na análise de custo efectividade



Fonte: (WONDERLING, SAWYER, FENU *et al*, 2011)

A análise do gráfico anterior apresenta-nos quatro hipóteses de custo-efectividade do tratamento inovador (A, B, C e D). Se o tratamento inovador se apresenta com um custo adicional e com menos efectividade que o tratamento actual (situação A no quadrante superior esquerdo) é um tratamento frequentemente definido como dominado e é recomendado manter-se o tratamento actual. Se o novo tratamento simultaneamente reduz os custos e apresenta maior efectividade (situação B no quadrante inferior direito) é um tratamento muitas vezes definido como dominante e, como tal, geralmente recomendado. Contudo, se o tratamento for mais eficaz e com mais custos associados (situações C e D no quadrante superior direito) terá de se considerar se os ganhos em saúde justificam o custo adicional a pagar. Neste caso é necessário calcular o RCEI e compará-lo com o limiar definido, justificando assim a adopção do novo tratamento ou exclusão do mesmo.

No processo de selecção e aplicação do modelo de análise económica, é fundamental a escolha da perspectiva a adoptar (doente, instituição, SNS ou a sociedade), pois esta influencia o desenho do estudo e o tipo de custos e consequências a incluir (DRUMMOND, SCULPHER, TORRANCE *et al*, 2005).

Assim, este projecto pretendeu comparar os custos e consequências da selecção convencional de doentes para TRC-D através de critérios electrocárdiográficos, da selecção baseada em critérios de DM. No âmbito da avaliação económica no geral, e da análise de custo-efectividade em particular, é possível aferir de forma retrospectiva custos e consequências de ambos os métodos de selecção para TRC-D e compará-

los, de forma a contribuir para decisões mais esclarecidas no actual sistema de saúde português.

### **3.1.1. OBJECTIVO DO ESTUDO**

Através deste projecto de investigação, pretendemos responder à questão “Em que medida a inclusão da DM na selecção de doentes para TRC-D contribui para o custo-efectividade desta tecnologia?”.

### **3.1.2. PERSPECTIVA A ADOPTAR**

A perspectiva a adoptar na realização desta análise económica é a do terceiro pagador, o SNS português.

### **3.1.3. IMPORTÂNCIA SOCIAL DA DOENÇA**

Tendo em consideração o que já foi abordado no capítulo anterior sobre a IC, a perspectiva epidémica, a diversidade dos aspectos clínicos e a complexidade da terapêutica levaram à implementação de formas de gerir a doença, que têm vindo a demonstrar efeitos cada vez mais benéficos na diminuição dos reinternamentos, melhoria da morbidade e da mortalidade e na consequente contenção dos custos.

Ao longo dos últimos anos, vários ensaios clínicos e estudos multicêntricos têm demonstrado que a TRC-D permite obter, não só uma melhoria clínica, mas também ganhos relativamente ao estado funcional, dimensões e função do VE, fazendo também referência a um decréscimo nas taxas de hospitalizações e mortalidade, relativamente ao tratamento farmacológico.

A TRC-D trouxe melhorias no prognóstico de doentes seleccionados mas, ainda assim, os diferentes estudos apresentam uma taxa de 20 a 40% de não respondedores, dependendo dos critérios utilizados na definição da resposta à terapêutica (FORNWALT, SPRAGUE, BeDELL *et al*, 2011).

### **3.1.4. DESCRIÇÃO DO NOVO PROCEDIMENTO**

A optimização da selecção dos doentes que mais possam beneficiar com a TRC é fundamental para se potenciar a afectação de verbas em saúde num quadro de recursos limitados. Os critérios envolvidos na decisão clínica terão de procurar sempre melhores resultados, para então se poder falar em verdadeira qualidade dos cuidados prestados, num panorama cada vez mais próximo de sustentabilidade dos actos e serviços.

A identificação dos doentes que apresentam maior probabilidade de não responderem à TRC é fundamental, tanto do ponto de vista ético-deontológico, na medida em que estes doentes não estão a receber o melhor tratamento para a sua situação de saúde específica; quer do ponto de vista económico, pois os recursos dispendidos com estes doentes não vão ser eficientes.

Os métodos actuais de selecção de doentes para TRC não contemplam parâmetros com uma correlação forte com a DM. Assim, a comunidade científica discute agora se os critérios electrocardiográficos actuais de identificação da DM são sensíveis e específicos, e se a inclusão de técnicas de imagem para o efeito podem contribuir para a diminuição das taxas de não-respondedores à TRC.

A utilização da avaliação da DM, como já é feita em alguns centros hospitalares em Portugal, para inclusão de doentes na TRC pode ter mais-valias que justifiquem a inclusão de mais exames auxiliares de diagnóstico e terapêutica e de equipas especializadas para a realização e avaliação dos mesmos? Pode a TRC, desenvolvida nestes termos, resultar, a médio e longo prazo, em mais-valias económicas para o SNS?

### **3.1.5. CONDIÇÕES DE ACESSO AO ESTUDO**

Este projecto de investigação insere-se no âmbito da tese de mestrado do VI Curso de Mestrado de Gestão em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública – Universidade Nova de Lisboa. O autor do mesmo é investigador independente e Enfermeiro no Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta – Centro Hospitalar de Lisboa Central, exercendo funções em paralelo na Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia e Laboratório de Hemodinâmica e Electrofisiologia.

## **3.2. DESENVOLVIMENTO DA AVALIAÇÃO CUSTO-EFFECTIVIDADE**

### **3.2.1. TÉCNICAS DE ANÁLISE**

Este projecto de investigação utilizou uma ACE como técnica analítica. Esta escolha por parte do investigador deveu-se ao facto de partir de um princípio empírico, baseado na prática, que as consequências associadas às duas alternativas terapêuticas são diferentes, na perspectiva do SNS.

Considerando os circuitos de disponibilização de dados nos centros hospitalares, o estudo foi prospectivo com base numa coorte histórica. A população-alvo do projecto correspondeu a todos os doentes submetidos a TRC-D nos hospitais em questão.

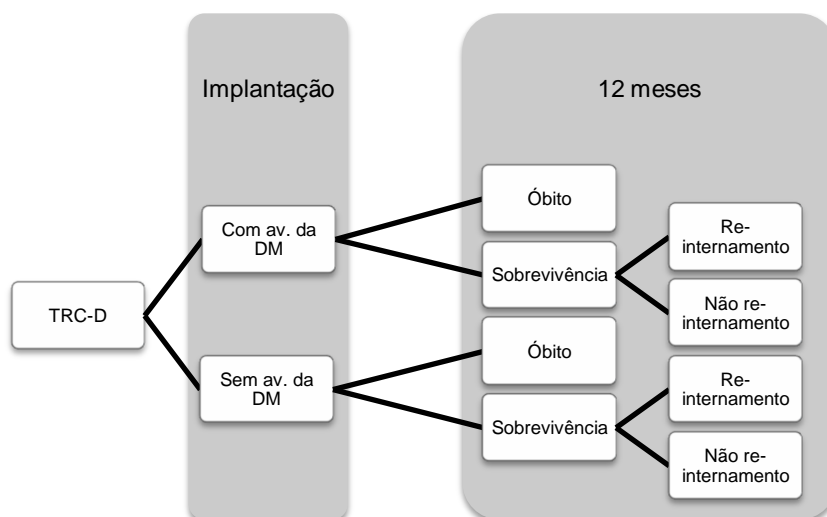
A população de intervenção foi constituída pela totalidade dos doentes submetidos a TRC-D no Hospital de Santa Marta, entre Junho de 2002 e Março de 2011, com pelo menos um ano de follow-up (133 doentes). Todos os doentes preenchiam critério “Classe I, IIa e IIb” de acordo com as recomendações da ESC para implantação de TRC-D e/ou tinham evidência de DM através de avaliação por ecocardiografia. Todos os doentes estavam com TMO à data de implantação do dispositivo. Todos os doentes deram o consentimento informado para TRC-D. A todos os doentes foi efectuado ecocardiograma transtorácico com avaliação da DM previamente à implantação do dispositivo e durante um “*follow-up*” de 12 meses.

O grupo de controlo foi constituído pela totalidade dos doentes submetidos a TRC-D num centro com experiência da equipa de intervenção semelhantes ao do Hospital de Santa Marta – CHLC, entre Janeiro de 2001 e Outubro de 2010, com pelo menos um ano de follow-up (71 doentes). Todos os doentes preenchiam critério “Classe I, IIa e IIb” de acordo com as recomendações da ESC para implantação de TRC-D e estavam com TMO à data de implantação do dispositivo. Todos os doentes deram o consentimento informado para TRC-D.

Foram excluídos do estudo doentes sem informação relativa aos códigos do internamento para implantação de TRC e/ou dos internamentos subsequentes e/ou dos meios complementares de diagnóstico subsequentes à implantação no período de 12 meses, bem como todos os doentes cuja implantação do dispositivo de TRC-D foi subsequente a implantação prévia de CDI.

Foi excluído do estudo o índice de *case-mix* de cada um dos centros hospitalares envolvidos, na tentativa de generalização dos resultados.

### 3.2.2. DESENHO DO ESTUDO



### **3.2.3. COMPARADOR**

Com este projecto, o investigador pretendeu comparar duas alternativas na selecção de doentes para TRC, a mais comum e aplicada ao maior número de utilizadores – TRC-D sem inclusão da DM como critério de selecção de doentes, e a alternativa – TRC-D com inclusão da DM como critério de selecção de doentes.

Com a escolha deste comparador, pretendeu-se uma avaliação do custo de oportunidade da TRC utilizando a DM como critério adjuvante para a selecção dos candidatos a TRC.

### **3.2.4. HORIZONTE TEMPORAL**

Considerando a insuficiência de dados relativos à efectividade da TRC a longo prazo para a população portuguesa, não foi possível neste estudo fazer modelação dos dados para que os resultados coincidissem de forma rigorosa com a duração da terapêutica e das suas consequências.

Assim, o modelo de análise foi restringido a um horizonte temporal de um ano. Um ano de TRC já permite obter resultados de efectividade precisos e permite também a inclusão de uma maior amostra de doentes, considerando que só nos últimos anos tem sido possível às equipas médicas maximizar o recurso a esta técnica.

### **3.2.5. IDENTIFICAÇÃO E MEDIÇÃO DAS CONSEQUÊNCIAS**

Para medição de efectividade da TRC foram colhidos dados clínicos e dados relativos a complicações decorrentes da implantação dos respectivos dispositivos. Para tal, foram consultados os processos clínicos dos doentes submetidos a TRC que preenchem os critérios de inclusão.

Medidas de efectividade:

- sobrevivência aos 12 meses;
- nº de re-internamentos aos 12 meses.

Resultados intermédios:

- alteração de classe funcional da NYHA;
- alteração da fracção de ejeção do VE;

### **3.2.6. IDENTIFICAÇÃO E MEDIÇÃO DOS CUSTOS**

Relativamente aos custos, estes dividem-se em directos, médicos e não médicos, e indirectos (MATEUS, 2009). Neste sentido, foi elaborada o Quadro 9, que resume como foram levantados os dados e medidos os respectivos custos directos.

### Quadro 9 - Dados colhidos e identificação dos custos

Acto	Características	Fonte de dados	Custos (€)
<b>Internamentos</b>	Relativos à implantação da TRC-D e num <i>follow-up</i> de 12 meses	G. Intervenção: Programa WebGDH <sup>®</sup>  G. Controlo: Programa WebGDH <sup>®</sup>	Preço por GDH, por consulta da Tabela Nacional dos GDH presente em anexo II da portaria em vigor à data de alta
<b>MCDT's</b>	Solicitados pelo serviço de Cardiologia em ambulatório num <i>follow-up</i> de 12 meses após a implantação	G. Intervenção: Programa SONHO <sup>®</sup>  G. Controlo: Programa Hosix <sup>®</sup>	Preço por MCDT, por consulta da Tabela de MCDT presente em anexo III da portaria em vigor à data do acto
<b>Consultas médicas</b>	De Cardiologia ou sub-especialidades num <i>follow-up</i> de 12 meses após implantação de TRC-D	G. Intervenção: Programa SONHO <sup>®</sup>  G. Controlo: Programa Hosix <sup>®</sup>	Preço da consulta médica em instituições que integram o SNS, por consulta do artigo 15º da Secção III – Ambulatório da portaria em vigor à data da consulta
<b>Terapêutica Médica</b>	Optimizada e prevista para um <i>follow-up</i> de 12 meses após implantação de TRC-D	Prontuário Terapêutico Online - Infarmed	PMU em 2012 na DDD pela OMS para TMO, por 365 dias à quota de mercado dos genéricos respectiva ao ano de <i>follow-up</i>

MCDT: Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica; SNS: Serviço Nacional de Saúde; PMU: Preço Médio Unitário; DDD: Dose Diária Definida; OMS: Organização Mundial de Saúde; TMO:Terapêutica Médica Optimizada.

Durante a identificação dos custos foram utilizadas portarias publicadas em Diário da República para caracterização dos preços praticados pelo SNS para a prestação de cuidados, que sofreram as seguintes actualizações ao longo dos anos em estudo (2001-2011) (Quadro10):

**Quadro 10 - Portarias e versões de agrupadores de GDH utilizadas em Portugal**

Ano	Portaria n.	Vigência	Versão agrupador GDH
2001	189/2001 de 9 de Março	1/4/2001 a 28/2/2003	HCFA-DRG v16.0
2003	132/2003 de 5 de Fevereiro	1/3/2003 a 31/7/2006	505 GDH (do 1 ao 511)
2006	567/2006 de 12 de Junho	1/8/2006 a 23/1/2007	All Patient Diagnosis Related Groups AP-DRG v21.0
2007	110-A/2007 de 23 de Janeiro	1/8/2006 a 31/1/2009	
2009	132/2009 de 30 de Janeiro	31/1/2009 a 31/7/2009	
	839-A de 2009 de 31 de Julho	1/8/2009 a 31/12/2012	(do 1 ao 876)

Fonte: (ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, IP)

Para cálculo dos custos associados à TMO, foi criado um pacote de fármacos baseado nas recomendações actuais (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012) nas doses diárias definidas no Índice ATC/DDD da OMS (WHO, 2013) (Quadro 11).

**Quadro 11 - Terapêutica médica otimizada, custos e indicações (€ - 2013)**

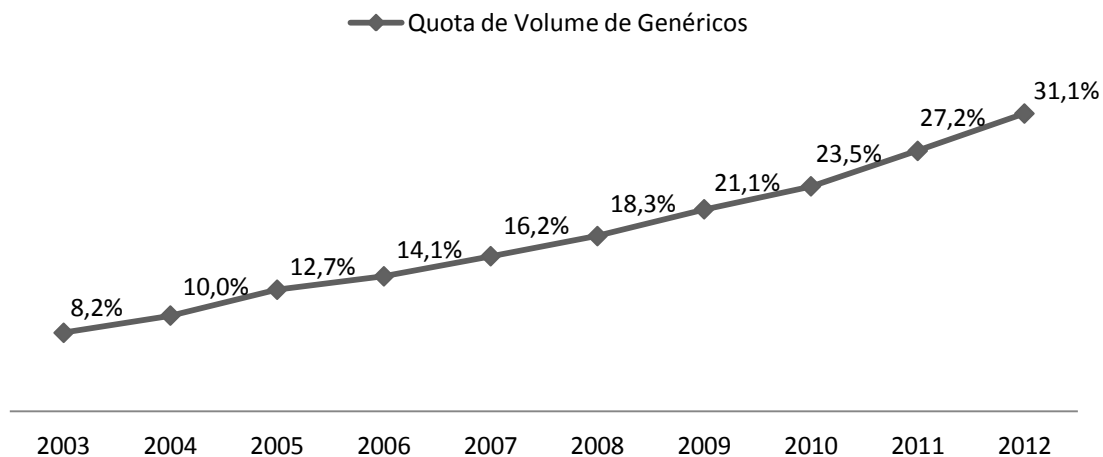
Grupo Farmacêutico	DCI	DDD	PMU comercial	PMU genérico	Indicação
Diurético	Furosemida	40 mg	0,089€	0,055€	CI e CMD
IECA	Lisinopril	10 mg	0,132€	0,062€	CI e CMD
Bloqueador $\beta$ -Adrenérgico	Carvedilol	37,5 mg	0,336€	0,241€	CI e CMD
Bloqueador da Aldosterona	Espironolactona	75 mg	0,101€	0,068€	CI e CMD
Antiagregante Plaquetário	Ácido Acetilsalicílico	100 mg	0,111€	0,057€	CI ou Mista
Estatina	Sinvastatina	30 mg	0,107€	0,071€	CI ou Mista

CI: Cardiopatia Isquémica; CMD: Cardiomiopatia Dilatada; DCI: Denominação comum internacional; DDD: Dose diária definida; IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; PMU: Preço médio unitário.

Ao longo dos anos, o preço e a política do medicamento têm-se alterado bastante e feito oscilar o mercado no sentido de os fármacos serem cada vez baratos e cada vez mais genéricos. Assim, o cálculo dos custos associados a TMO para este trabalho, pretendeu encontrar um valor médio que representasse não só a dose, mas também a oscilação no mercado português da quota de genéricos ao longo dos anos (Gráfico 1). Para tal, na atribuição de custos, equacionou-se a média dos preços médios unitários genéricos e comerciais de cada denominação comum internacional para a dose diária definida pela OMS, para 365 dias de *follow-up*, tanto para doentes apenas com

cardiomiopatia dilatada, como para doentes com origem isquémica ou mista da IC, e atribuídas as respectivas quotas de mercado aos anos de *follow-up* em questão.

**Gráfico 1 – Evolução das quotas de Genéricos em volume no mercado português**



Fonte: (Apifarma - Núcleo de Estudos e Análise, 2013)

Relativamente aos custos indirectos, estes não foram aplicados a este projecto por dados disponíveis insuficientes.

### **3.2.7. AJUSTAMENTO DE CUSTOS:**

Esta análise económica tem em conta preços de cuidados de saúde de 2001 a 2011 e, como tal, foi tida em consideração a variação do valor do euro ao longo deste período de tempo. Com o objectivo de ajustar os efeitos da inflação ao longo dos anos analisados e adequar o valor do euro ao seu valor corrente, foi aplicado à soma dos custos para determinado doente em determinado ano, o Índice de Preços no Consumidor até ao ano de 2012, o ano em que terminam os 12 meses de *follow-up* do doente com dados mais recentes.

Para a actualização correcta de preços, foi utilizada uma aplicação disponível na página do Instituto Nacional de Estatística (Instituto Nacional de Estatística, 2013) que disponibiliza ao utilizador a actualização de um valor entre dois momentos, com base nas taxas de variação do Índice de Preços no Consumidor (Quadro 12).

**Quadro 12 - Índice de Preços no Consumidor (Base 2012) no Continente por consumo individual na saúde por ano**

<b>Período de referência</b>	<b>Consumo individual total e por objectivo</b>	<b>IPC (Base 2012)</b>
<b>2012</b>	Total	100,000
	Saúde	100,000
<b>2011</b>	Total	97,340
	Saúde	99,575
<b>2010</b>	Total	93,900
	Saúde	95,393
<b>2009</b>	Total	92,611
	Saúde	96,779
<b>2008</b>	Total	93,412
	Saúde	98,248
<b>2007</b>	Total	91,067
	Saúde	96,879
<b>2006</b>	Total	88,888
	Saúde	90,024
<b>2005</b>	Total	86,210
	Saúde	88,675
<b>2004</b>	Total	84,300
	Saúde	87,961
<b>2003</b>	Total	82,365
	Saúde	86,617
<b>2002</b>	Total	79,793
	Saúde	84,615
<b>2001</b>	Total	77,023
	Saúde	80,747

*Fonte:* (Instituto Nacional de Estatística, 2013)

## 4. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os principais destinatários deste projecto são as entidades públicas responsáveis pelo reembolso ou comparticipação da técnica (SNS) e a comunidade científica envolvida na TRC (equipas médicas, farmacêuticos e líderes de opinião médica).

Assim, os resultados a apresentar aos elementos do SNS e comunidade científica interessados no estudo serão expostos na forma de:

- custos e consequências totais incrementais de cada alternativa reflectindo a perspectiva do terceiro pagador;
- rácios custo-efectividade incrementais globais das alternativas;
- estimativa do impacto da adopção da alternativa proposta no orçamento do SNS para os centros hospitalares.

### 4.1. ANÁLISE DA POPULAÇÃO

Para a caracterização de ambos os grupos, foram analisados todos os processos clínicos digitais e em papel. Os dados demográficos e outras características do estado de saúde e critérios para implantação de TRC-D estão sistematizados na tabela seguinte (Tabela 5).

**Tabela 5 - Características demográficas e clínicas dos grupos de estudo com implantação de TRC-D**

	Grupo de Intervenção (n=133) TRC-D com av. da DM	Grupo de Controlo (n= 71) TRC-D sem av. da DM	Diferença entre grupos	(Int. Confiança de 95%)
<b>Idade – anos</b>	62,6 ± 10,4	65,4 ± 9,9	<b>-2,8</b>	<b>(p = 0,056)</b>
<b>Género masculino - n (%)</b>	94 (70,7)	57 (80,3)	37 (-9,6)	(p = 0,069)
<b>História cardíaca – n (%)</b>				
Classe funcional NYHA II	8 (6,0)	16 (22,5)	<b>-8 (-16,0)</b>	
Classe funcional NYHA III	120 (90,2)	53 (74,6)	<b>67 (15,6)</b>	<b>(p = 0,002)</b>
Classe funcional NYHA IV	4 (3,0)	1 (1,4)	<b>3 (1,6)</b>	
Cardiopatía Isquémica	41 (30,8)	38 (53,5)	<b>3 (-22,7)</b>	
Cardiomiopatía Dilatada	90 (67,7)	30 (42,3)	<b>60 (25,4)</b>	<b>(p &lt; 0,001)</b>
Cardiopatía Mista	2 (1,5)	3 (4,2)	<b>-1 (-2,7)</b>	

**Factores de Risco para DC – n/n total (%)**

Hipertensão Arterial	96/130 (73,8)	48/71 (67,6)	48 (6,2)	( <i>p</i> = 0,177)
Diabetes Mellitus	44/129 (34,1)	25/71 (35,2)	19 (-1,1)	( <i>p</i> = 0,437)
Tabagismo	45/128 (35,1)	32/71 (45,1)	13 (-10,0)	( <i>p</i> = 0,087)
Dislipidemia	75/129 (58,1)	34/71 (47,9)	41 (10,2)	( <i>p</i> = 0,084)
História Familiar de DC	40/128 (31,2)	5/71 (7,0)	<b>35 (24,2)</b>	<b>(<i>p</i> &lt; 0,001)</b>
DPOC	26/128 (20,3)	7/71 (9,9)	<b>19 (10,4)</b>	<b>(<i>p</i> = 0,028)</b>
CABG	17/128 (13,3)	13/71 (18,3)	4 (-5,0)	( <i>p</i> = 0,176)

**ECG – n/n total (%)**

Ritmo Sinusal	81/126 (64,3)	44/67 (65,7)	37 (-1,4)	( <i>p</i> = 0,427)
Fib./Flutter Auricular	28/126 (22,2)	18/67 (26,9)	10 (-4,7)	( <i>p</i> = 0,238)
Pacemaker	16/126 (12,7)	0/67 (0,0)	<b>16 (12,7)</b>	<b>(<i>p</i> &lt; 0,001)</b>
Bloqueio AV	1/126 (0,8)	5/67 (7,5)	<b>-4 (-6,7)</b>	<b>(<i>p</i> = 0,011)</b>
Duração QRS ≤ 120ms	11/124 (8,9)	-	-	
Duração QRS > 120ms	21/124 (16,9)	59/71 (83,1)	-	
Duração QRS ≥ 150ms	91/124 (73,4)	12/71 (16,9)	-	

**ETT**

Fej média - %	25,1 ± 6,5	24,9 ± 6,5	-0,2	( <i>p</i> = 0,898)
Fej ≥ 30% - n/n total (%)	37/133 (27,8)	21/69 (30,4)	16 (-2,6)	( <i>p</i> = 0,348)

**Recomendação ESC\* – n/n total (%)**

ESC I	71/126 (56,3)	36/66 (54,4)	35 (1,9)	( <i>p</i> = 0,549)
ESC IIa	17/126 (13,5)	7/66 (10,6)	10 (2,9)	( <i>p</i> = 0,549)
ESC IIb	24/126 (19,0)	17/66 (25,8)	7 (-6,8)	( <i>p</i> = 0,549)

---

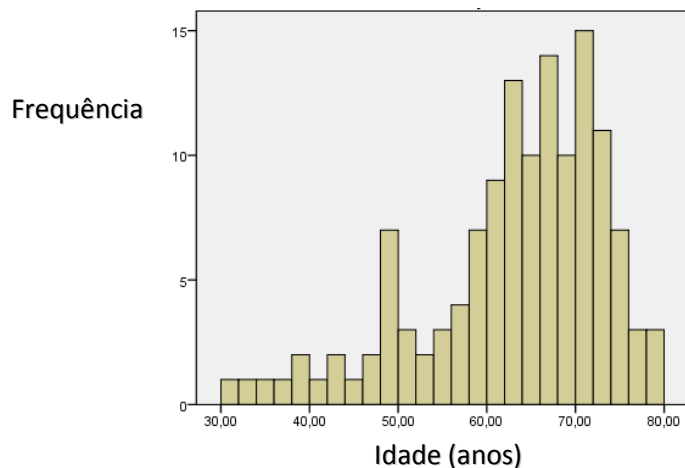
DC: doença coronária; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; CABG: *Coronary Artery Bypass Graft*; ECG: Electrocardiograma; Bloqueio AV: Bloqueio auriculo-ventricular; ETT: Ecocardiograma Transtorácico; Fej: Fracção de Ejeção; ESC: *European Society of Cardiology* \*(de acordo com as recomendações de 2012)

Entre os dois grupos estudados a diferença mais evidente será o número de indivíduos incluídos, que se apresentam numa proporção de 2:1 (grupo de intervenção vs. grupo de controlo). O grupo de intervenção é distinto do grupo de controlo quando analisada a tabela anterior (Tabela 5) com maior atenção.

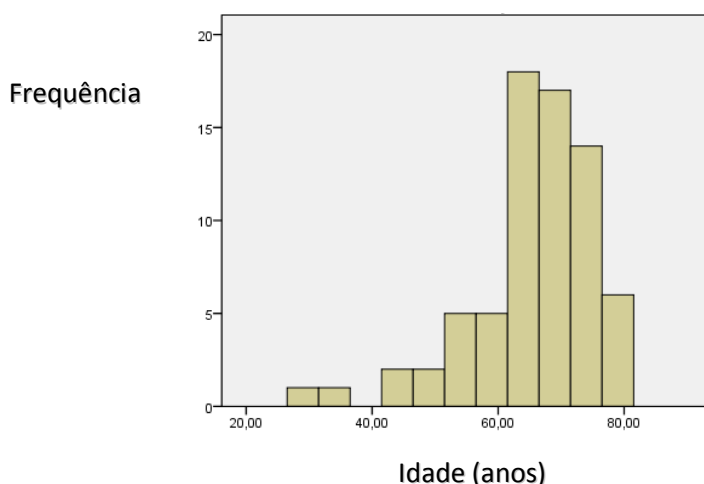
Relativamente à idade, rejeitou-se de forma estatisticamente significativa que ambas as amostras seguissem uma distribuição normal com um *p value* < 0,001 (Shapiro-Wilk test) pelo que foi aplicado um teste não paramétrico (Mann-Whitney-Wilcoxon test) para comparação das duas amostras. Este teste apresentou um *p value* = 0,056, isto é, para um intervalo de confiança de 95%, as duas amostras têm distribuições diferentes de forma quase significativamente estatística. Assim, na impossibilidade de comparação de médias e desvios-padrão, no grupo de intervenção verificou-se que existe uma maior número de observações nos segundo e terceiro quartis, sendo que

no grupo de controlo esta distribuição é quase homogénea pelos três quartis (Gráfico 2 e Gráfico 3).

**Gráfico 2 - Histograma de distribuição de idades dos doentes do grupo de intervenção que implantaram TRC-D com avaliação da DM (n=133)**



**Gráfico 3 - Histograma de distribuição de idades dos doentes do grupo de controlo que implantaram TRC-D sem avaliação da DM (n=71)**



Quando a análise recai sobre o género dos doentes, podemos observar na análise que 70,7% dos doente é do género masculino, comparativamente aos 80,3% do grupo de controlo, no entanto, esta diferença, para um intervalo de confiança de 95%, não é estatisticamente significativa ( $p\text{ value} = 0,069$ ), pelo que não se poderão fazer associações relativamente a esta variável.

Os dados apresentam-se mais claros á medida que nos apercebemos que, de forma estatisticamente significativa, para um intervalo de confiança de 95%, existe uma concentração de 97,1% dos doentes nas classes II e III da NYHA para o grupo de controlo, sendo que no grupo de intervenção, 90,2% dos dispositivos foram implantados em doentes em classe III da NYHA ( $p\text{ value} = 0,002$ ). Verificamos

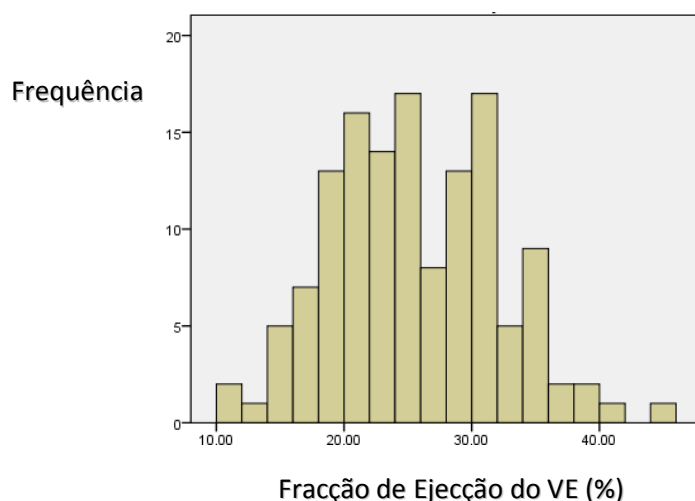
também que, de forma igualmente significativa, a maioria dos indivíduos do grupo de intervenção (67,7%) têm cardiopatia dilatada isolada, em contraste com o grupo de controlo que apresenta a maioria dos doentes (53,5%) com etiologia isquémica isolada da IC (*p value* < 0,001).

É importante ressaltar nesta análise que, embora não esteja referido na tabela, no grupo de intervenção apenas 6,8% dos doentes foram incluídos para TRC-D para prevenção secundária de arritmias ventriculares fatais, comparativamente a 26,8% dos doentes no grupo de controlo (*p value* < 0,001).

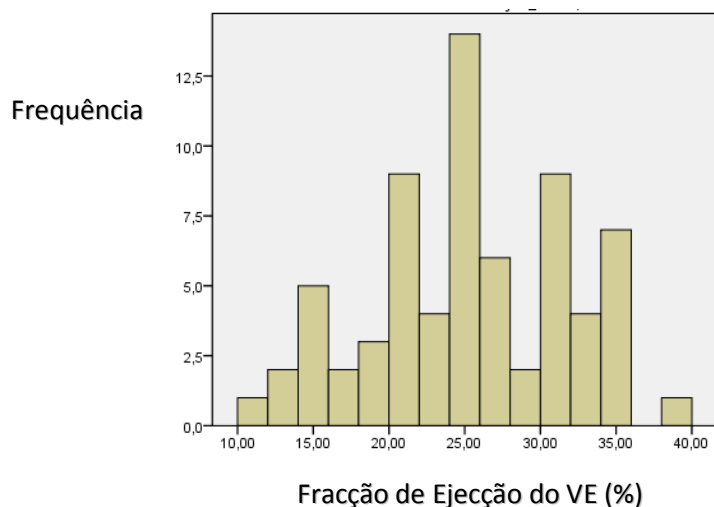
Considerando os factores de risco para doença coronária, apenas poderemos considerar para análise a História Familiar para doença coronária e a DPOC (*p values* < 0,001 e de 0,028, respectivamente). Os restantes factores de risco, para um intervalo de confiança de 95%, não se mostraram de forma estatisticamente significativa independentes do acaso, pelo que não serão tomados em consideração na discussão de resultados.

A Fração de Ejeção do VE é também uma variável importante a considerar na análise, na medida em que é um dos parâmetros ecocardiográficos tidos em consideração pelas recomendações da ESC para inclusão dos doentes na TRC. Assim, nas duas amostras deste estudo, as Frações de Ejeção têm as distribuições presentes nos gráficos em baixo (Gráfico 4 e Gráfico 5).

**Gráfico 4 – Histograma da distribuição das fracções de ejeção dos doentes do grupo de intervenção que implantaram TRC-D com avaliação da DM (n=133)**



**Gráfico 5 - Histograma da distribuição das fracções de ejeção dos doentes do grupo de controlo que implantaram TRC-D sem avaliação da DM (n=71)**



Quanto à Fracção de Ejeção do VE prévia à implantação do dispositivo, não foi rejeitada de forma estatisticamente significativa, para um intervalo de confiança de 95%, a hipótese de normalidade das amostras, com um *p value* de 0,295 para o grupo de intervenção e de 0,147 para o de controlo (Shapiro-Wilk *test*). No entanto, não podemos assumir que os valores médios de Fracção de Ejeção para ambas as amostras são semelhantes, 25,1% para o grupo de intervenção ( $\pm 6,5\%$ ) e 24,9% para o grupo de controlo ( $\pm 6,5\%$ ), pois, para um intervalo de confiança de 95%, o *p value* é de 0,898. Se considerarmos apenas os doentes que apresentavam 30% ou mais de Fracção de Ejeção do VE, o grupo de intervenção inclui aqui 27,8% dos seus doentes, um número não muito dispar dos 30,4% dos doentes do grupo de controlo. Esta última relação amostral, no entanto, não apresenta significado estatístico para o mesmo intervalo de confiança, com um *p value* = 0,348.

Tendo em consideração que a selecção baseada na DM pode contrastar com os critérios electrocardiográficos sugeridos nas recomendações da ESC para implantação de TRC (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012), o grupo de intervenção apresenta apresenta 8,9% dos doente com duração do complexo QRS  $\leq 120$ ms e 16,9% entre os 121 e os 150ms.No grupo de controlo, foi considerada por definição uma largura do complexo QRS  $\geq 120$ ms em doentes com BCRE e QRS  $\geq 150$ ms na ausência de BCRE no ECG basal. Assim, 83,1% dos doentes do grupo de controlo teriam a duração do complexo de QRS superior a 120ms e 16,9% superior a 150ms.

Partindo deste pressuposto, foram definidas as classes de recomendação da ESC (MCMURRAY, ADAMOPOULOS, ANKER *et al*, 2012) que guiaram as decisões clínicas para implantação de TRC em ambos os grupos. De forma não significativa do

ponto de vista estatístico, no grupo de intervenção 69,8% dos doentes incluíam-se nas classes de recomendação da ESC I e IIa, valores próximos dos 65,2% dos doentes do grupo de controlo (*p value* de 0,549).

#### 4.2. ANÁLISE DOS CUSTOS

A análise de custos foi feita através do somatório dos preços praticados pelo SNS à data do acto, e incluiu o internamento referente à implantação, e no *follow-up* dos 12 meses seguintes à mesmas, os internamentos no hospital, todos os MCDT's pedidos pela Cardiologia em ambulatório e as consultas de Cardiologia no hospital (Tabela 6).

**Tabela 6 - Custos associados à implantação de TRC-D com e sem avaliação da DM num *follow-up* de 12 meses**

Custos* (€)	Grupo de Intervenção TRC-D com av. da DM (n=133)		Grupo de Controlo TRC-D sem av. da DM (n=71)		Diferença entre alternativas
	Média	Desvio- Padrão	Média	Desvio- Padrão	Média
<b>Internamento para implantação</b>	25.396,92	8.216,97	23.565,72	9.292,12	1.831,20
<b>Re-internamentos</b>	2.199,78	5.038,90	2.733,07	5.561,71	- 533,29
<b>Consultas e MCDT's</b>	687,98	588,73	593,73	270,73	94,25
<b>Terapêutica Médica Optimizada</b>	437,44	68,61	473,03	73,71	- 35,59
<b>Total</b>	28.722,12	9.605,50	27.365,56	11.149,12	1.356,56

MCDT: Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica; Custos\* actualizados para € em 2012.

Analisando a tabela anterior (Tabela 6), podemos observar algumas diferenças nos custos directos por doente.

Ao grupo de intervenção são atribuídos mais 1.831,20€ em média por doente no internamento em que foi implantado o dispositivo de TRC-D. Nas consultas e MCDT's efectuados nos 12 meses subsequentes, também se destacou o grupo de intervenção, custando cada doente mais 94,25€ em média que no grupo de controlo.

O grupo de controlo destacou-se com mais 533,29€ em média por doente por re-internamento num *follow-up* de 12 meses, assim como foram gastos em média mais 35,59€ em TMO durante os mesmos 12 meses que o grupo de intervenção.

Analisando os vários campos de custos directos, o grupo de intervenção gastou de forma directa mais 1.356,56€ que o grupo de controlo.

### 4.3. ANÁLISE DAS CONSEQUÊNCIAS

Para a análise das consequências, foram considerados os processos clínicos tendo em conta as medidas de efectividade previamente estabelecidas (Tabela 7), assim como, os resultados intermédios (Tabela 8).

**Tabela 7- Medidas de efectividade associadas à implantação de TRC-D com e sem avaliação da DM num *follow-up* de 12 meses**

Medidas – n (%)	Grupo de Intervenção	Grupo de Controlo	Diferença entre grupos	(Int. Confiança de 95%)
	(n=133) TRC-D com av. da DM	(n=71) TRC-D sem av. da DM		
Óbitos por todas as causas	12 (9,0)	5 (7,0)	7	$p = 0,325$
Óbitos por IC	8 (6,0)	1 (1,4)	7	$p = 0,069$
<b>Sobrevivência</b>	121 (91)	66 (93)	55 (- 2)	
Re-internamentos por IC	19	31	- 12	$p < 0,001$
(Estimativas de risco - %)	9,02	26,76	- 17,74	
1 Re-Int. por IC	6 (4,5)	13 (18,3)	-	
2 Re-Int. por IC	5 (3,8)	3 (4,2)	-	
3 Re-Int. por IC	1 (0,8)	1 (1,4)	-	
4 Re-Int. por IC	-	1 (1,4)	-	
5 Re-Int. por IC	-	1 (1,4)	-	
Re-internamentos por TRC	12	4	8	$p = 0,259$
(Estimativas de risco - %)	-	-	2,64	
1 Re-Int. por TRC	10 (7,5)	4 (5,6)	-	
2 Re-Int. por TRC	1 (0,8)	-	-	
Re-int. por outras causas	29	11	18	$p = 0,380$
(Estimativas de risco - %)	-	-	1,7	
1 Re-Int. outras causas	15 (11,3)	9 (12,7)	-	
2 Re-Int. outras causas	4 (3,0)	1 (1,4)	-	
3 Re-Int. outras causas	2 (1,5)	-	-	
<b>Re-int. qualquer causa</b>	60 (45,1)	46 (64,8)	14	$p = 0,032$
(Estimativas de risco - %)	33,1	46,5	- 13,4	

TRC-D: Terapêutica de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador; DM: Dessincronia Mecânica; IC: Insuficiência Cardíaca; NS: Nível de Significância

**Tabela 8 - Resultados intermédios associadas à implantação de TRC-D com e sem avaliação da DM num *follow-up* de 12 meses**

Medidas – n/n total	Grupo de Intervenção	Grupo de Controlo	Diferença entre grupos	(Int. Confiança de 95%)
	(n=133) TRC-D com av. da DM	(n=71) TRC-D sem av. da DM		
<b>Melhoria CF da NYHA (%)</b>	84/105 (80)	35/50 (70)	49 (10)	$p = 0,089$
Redução da CF $\leq 1$	1/105	-	1 (0,9)	-
Melhoria da CF = 0	20/105	15/50	5 (-10,9)	-
Melhoria da CF = 1	54/105	20/50	34 (11,4)	-
Melhoria da CF = 2	29/105	15/50	14 (-2,4)	-
Melhoria da CF = 3	1/105	-	1 (0,9)	-

<b>Melhoria da Fej. - %</b>	80/90 (89)	35/42 (83)	45 (6)	$p = 0,195$
Redução da Fej $\geq 1\%$	10/90	7/42	3 (-5,6)	
Melhoria da Fej $< 15\%$	48/90	22/42	26 (0,9)	
Melhoria da Fej $\geq 15\%$	32/90	13/42	19 (4,6)	
<b>Resposta - %</b>	87/109 (80)	36/51 (70)	51 (10)	$p = 0,104$
<i>Non-responder</i>	22/109	15/51	7 (-9,2)	
<i>Responder</i>	58/109	28/51	30 (-1,7)	
<i>Super-responder</i>	29/109	8/51	21(10,9)	

TRC-D: Terapêutica de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador; DM: Dessincronia Mecânica; NYHA: *New York Heart Association*; Fej: Fracção de Ejeção

Analisando as medidas de efectividade previamente estabelecidas (Tabela 7), constata-se que o grupo de intervenção tem uma sobrevivência de 91% aos 12 meses, e o grupo de controlo com 93%, no entanto, para o nível de significância estabelecido, não é possível retirar conclusões estatisticamente significativas ( $p\ value = 0,335$ ) para esta medida de efectividade.

Relativamente ao número de re-internamentos por qualquer causa aos 12 meses de *follow-up*, o grupo de investigação apresentou 44 doentes com um total de 60 re-internamentos, enquanto o grupo de controlo, para 33 doentes, apresentou um total de 46 re-internamentos. Tendo em conta que estes dados se apresentam de forma estatisticamente significativa, para um intervalo de confiança de 95%, é possível afirmar que o grupo de intervenção teve um risco de re-internamento por qualquer causa inferior em 13,4% que o grupo de controlo ( $p\ value = 0,032$ ).

Quando são consideradas as causas de re-internamento, só podemos fazer referência com segurança estatística aos re-internamento por descompensação da IC. Neste sub-grupo de medida de efectividade, o grupo de intervenção apresentou 12 doentes com um total de 19 re-internamentos por IC, e o grupo de controlo re-internou por IC 19 doentes por 31 vezes. Podemos afirmar que o grupo de intervenção teve menos 17,74% de risco de re-internar os seus doentes por IC descompensada que o grupo de controlo ( $p\ value < 0,001$ ). Se tivermos em consideração que internamentos por descompensação da IC são geralmente mais prolongados, com maiores complicações sistémicas e com preços mais elevados, estes resultados poderão justificar os ganhos apresentados nesta área pelo grupo de intervenção (Tabela 6).

Quanto às medidas intermédias levantadas para este estudo (Tabela 8), o grupo de investigação apresenta-se mais eficaz na melhoria da classe funcional da NYHA e da fracção de ejeção do VE, reproduzindo-se este resultados num menor número de *non-responders* à TRC-D (menos 9,2% dos doentes) e maior número de *super-*

responders à TRC-D (mais 10,9% dos doentes), no entanto, não é possível fazer associações estatísticas com segurança, para um intervalo de confiança de 95% ( $p$  value = 0,104).

#### 4.4. ANÁLISE CUSTO-EFECTIVIDADE

Na posse dos dados necessários para um levantamento da relação custo-efectividade da TRC-D com selecção de doentes baseada na DM, e dado que este estudo foi retrospectivo e visou um horizonte temporal de apenas 1 ano, ponderou-se a aplicação da fórmula simplificada (PEREIRA, 2004):

$$RCEI = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1}$$

Em que:

- $C_2$  = Custos da intervenção;
- $C_1$  = Custos do controlo;
- $E_2$  = Efectividade da intervenção;
- $E_1$  = Efectividade do controlo.

Assim, relativamente ao RCEI em que a medida de efectividade considerada é a sobrevivência para o horizonte temporal de um ano, por doente, temos uma opção de tratamento inovadora que custa mais 1.356,56€ e que apresenta menor sobrevivência que a opção de tratamento actualmente utilizada. Esta opção inovadora, com os dados disponíveis para análise, é assim dominada (Ilustração 1), e não será tida em conta para o cálculo do RCEI.

Quando o cálculo do RCEI tem em conta o número de re-internamentos para o horizonte temporal de um ano, por doente, temos:

$$RCEI = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{28.722,12 - 27.365,56}{0,549 - 0,352} = \frac{1356,56}{-0,197} = -6.886,09\text{€/re-internamento evitado}$$

Ao utilizar o número de re-internamentos como medida de efectividade obtemos um resultado negativo, mas este resultado é favorável à opção de tratamento inovadora, pelo que podemos considerar que esta opção apresenta 6.886,09€ de custo por cada re-internamento evitado.

Se tivermos em consideração os re-internamentos por IC descompensada ( $p$  value < 0,001) para a análise de custo-efectividade, com o horizonte temporal de um ano, por doente, podemos calcular:

$$RCEI = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{28.722,12 - 27.365,56}{0,857 - 0,352} = \frac{1356,56}{-0,505} = -2.686,26\text{€/re-internamento por IC evitado}$$

Também aqui, ao utilizar o número de re-internamentos por descompensação da IC como medida de efectividade obtemos um resultado negativo, mas este resultado é favorável à opção de tratamento inovadora, pelo que podemos considerar que esta opção apresenta 2.686,26€ de custo por cada re-internamento por descompensação de IC evitado.

Relativamente às medidas de efectividade intermédias, melhoria da classe funcional da NYHA e melhoria da fracção de ejeção do VE, o grupo de intervenção apresentou melhores resultados, mas, para um intervalo de confiança de 95%, não são dados passíveis de estabelecer associações com custos, por *p value* > 0,05 em todos eles.

## 5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para o desenvolvimento deste capítulo seria de extrema importância estarem disponíveis estudos multicêntricos e prospectivos, que estudassem a relação entre doentes que foram seleccionados e implantaram TRC-D com e sem avaliação da DM por ecocardiografia. No entanto, não existe nenhum estudo estatisticamente significativo que nos permita descobrir, por comparação com o grupo de intervenção, incertezas estatísticas e de resultados neste projecto.

Para analisar a sensibilidade do estudo para os re-internamentos por qualquer causa ( $p$  value = 0,032), sabemos que o grupo de intervenção apresenta uma razão de risco (OR) de 0,71 em relação ao grupo de controlo, sendo que o limite inferior de risco se fixa em 0,50 e o limite superior em 1,01. Neste caso, trabalharemos os dados para estas variações de risco, na única medida de efectividade estudada que se revelou estatisticamente significativa para um intervalo de confiança de 95%.

Assim, para o limite inferior da razão de risco (OR = 0,50) estimou-se que o grupo de intervenção teria de apresentar 42 re-internamentos (31,6%) em apenas 31 doentes re-internados ( $p$  value < 0,001), com uma diferença de risco de -23,17% favorável ao grupo de intervenção.

Neste caso, para o cálculo do RCEI tendo em conta o número de re-internamentos para o horizonte temporal de um ano, por doente, temos:

$$RCEI = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{28.722,12 - 27.365,56}{0,684 - 0,352} = \frac{1356,56}{-0,332} = -4086,02\text{€/re-internamento evitado}$$

Mais uma vez, obtemos um número negativo, mas dado que os re-internamentos evitados favorecem o grupo de intervenção, o sinal é invertido e podemos afirmar que por um incremento de 4.086,02€ o grupo de intervenção evita um re-internamento nos 12 meses subsequentes à implantação do dispositivo.

Para o limite superior da razão de risco entre os grupos (OR = 1,01) foi estimado que o grupo de intervenção teria 85 re-internamentos (63,9%) e 63 doentes re-internados ( $p$  value > 0,999) com uma diferença de risco de 0,9% favorável ao grupo de controlo.

Mais uma vez, para o cálculo do RCEI tendo em conta o número de re-internamentos para o horizonte temporal de um ano, por doente, temos:

$$RCEI = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{28.722,12 - 27.365,56}{0,361 - 0,352} = \frac{1356,56}{-0,009} = -150.729,89\text{€/re-internamento evitado}$$

Neste caso, em que se apresenta o pior cenário, para o grupo de intervenção evitar um re-internamento por qualquer causa nos 12 meses após a implantação do dispositivo, seria necessário um incremento de 150.729,89€.

Ter em consideração o melhor e pior cenários da medida de efectividade que mais custos apresentou ao SNS no *follow-up* de 12 meses é importante, na medida em que nos podemos aperceber que os custos associados são muito sensíveis a variações do número de re-internamentos, oscilando entre os 4.086,02€ e os 150.729,89€ por re-internamento evitado.

## 6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste trabalho de investigação partiu-se do princípio já longamente estabelecido que a TRC-D é uma estratégia terapêutica que apresenta resultados custo-efectivos comprovados no tratamento da IC. A inovação introduzida foram as mais-valias recentemente questionadas sobre se a selecção de doentes para a TRC-D deveria assentar, não só em critérios electrocardiográficos, mas também na ecocardiografia para avaliação da DM e se haveriam ganhos económicos, na perspectiva do SNS.

Conseguiu-se o levantamento de dados de um ano de *follow-up* relativos a duas amostras de doentes que implantaram a TRC-D ao longo de onze anos em dois centros hospitalares distintos. É um estudo prospectivo baseado em coortes históricas, com a vantagem de se basear na realidade portuguesa dos doentes com IC, embora com o inconveniente de as duas amostras poderem não ser comparáveis em determinadas variáveis e, conseqüentemente, sem se conseguirem aferir resultados que dependem das mesmas.

Relativamente ao internamento referente à implantação, este ficou mais dispendioso em 1.831,20€ para o grupo de intervenção (Tabela 6). Este facto poder-se-á justificar pelo número de CRT-D implantados antes de Agosto de 2006, 15,8% de implantações para o grupo de intervenção e 30,6% para o grupo de controlo. Antes de Agosto de 2006, as implantações de CRT-D não tinham código GDH específico atribuído, pelo que eram atribuídos os códigos da portaria 132/2003 de 5 de Fevereiro que mais se adequassem à técnica e à condição clínica do doente. Todos os códigos atribuídos antes desta data tinham preço inferior aos códigos GDH afectos à implantação de Desfibrilhador Cardíaco que surgiram só na portaria 567/2006 de 12 de Junho com preços entre os 24.230,75€ e os 29.076,90€. Acresce a este facto, o grupo de intervenção, de forma estatisticamente significativa, ter doentes maioritariamente pertencentes às classes funcionais III e IV da NYHA antes da implantação do dispositivo. No entanto, é importante referir que 9% da totalidade dos internamentos do grupo de intervenção foram de carácter urgente por IC descompensada, comparativamente com 34% dos internamentos no grupo de controlo.

Relativamente aos re-internamentos num *follow-up* de 12 meses, podemos observar que o grupo de intervenção gastou menos 533,29€ por doente, facto concordante com o que vimos na Tabela 7 relativamente aos internamentos evitados em número e em gravidade.

Dado que a inclusão da DM na selecção de doentes para CRT-D implica ecocardiogramas mais dispendiosos pela especificidade, o padrão de custos que

vemos no dois grupos acompanha esta ideia, sendo que o grupo de intervenção apresenta mais 94,25€ por doente em consultas e MCDT's.

Relativamente à TMO seria expectável que os custos fossem menores para o grupo de intervenção, dado que, como vimos anteriormente, 67,7% dos doentes neste grupo tem cardiopatia dilatada isolada, e no grupo de controlo 57,7% dos doentes tem cardiopatia esquémica isolada ou mista, o que envolve mais terapêutica médica para optimização da condição clínica (Quadro 11). Também nesta situação de análise, as datas de implantação de dispositivos são fundamentais, dado que a quota de volume de genéricos no mercado tem vindo gradualmente a aumentar ao longo dos anos (Gráfico 1) tornando os medicamentos menos dispendiosos em tempo mais recentes. Assim, o grupo de controlo tem uma maior concentração de doentes em datas mais antigas, sendo que 90,1% dos doentes deste grupo implantaram o dispositivo antes de 2010, e no grupo de intervenção apenas 70,7% dos doentes implantaram antes do mesmo ano. Estes factos poderão justificar que o grupo de controlo tenha gasto mais 35,59€ por doente em TMO.

Independentemente das relações possíveis entre as variáveis em estudo, para um intervalo de confiança de 95%, não foi possível retirar conclusões relativamente ao custo-efectividade por morte evitada ou por melhoria da classe funcional da NYHA ( $p$  value = 0,089) ou da fracção de ejeção do VE ( $p$  value = 0,195) (Tabela 8). No entanto, não se pode excluir desta análise o facto de o grupo de intervenção apresentar 20,2% de *non-responders* à TRC-D, sendo que a bibliografia sugere entre 20 a 40% (STELLBRINK, BREITHARDT, SINHA *et al*, 2004) e 26,6% de *super-responders*. No entanto, o que é definido nos vários estudos como *responder* e *non-responder* não é consistente, e com isto as afirmações são pouco válidas (FORNWALT, SPRAGUE, BeDELL *et al*, 2011).

De acordo com os dados das Tabela 6 e Tabela 7, devemos ter em consideração que, no grupo de intervenção, não obstante os doentes terem idades e classes funcionais da NYHA mais avançadas, apenas 33,1% tiveram re-internamentos por qualquer causa nos 12 meses de *follow-up* com um custo total de 292.570,30€ e que a média de custos por cada re-internamento, em 2012, é de 4.876,17€. Quanto ao grupo de controlo, é importante referir que o custo total com re-internamentos atingiu os 194.047,94€, tendo ocorrido em 46,5% dos doentes re-internamentos por qualquer causa num follow-up de 12 meses, o que perfaz um custo médio por re-internamento de 4.218,43€. O grupo de intervenção teve re-internamentos mais caros, o que pode ser justificado pelas características inerentes à idade e classe funcional, no entanto a diferença em número justifica os ganhos no cômputo geral.

Assim, coloca-se então a questão se aplicar mais 6.886,09€ por doente para evitar um re-internamento que custará em média 4.876,17€ será proveitoso para o SNS.

Para o caso estudado, e não sabendo o valor do limiar de RCEI participável pelo SNS para a população portuguesa, não podemos situar a opção de selecção de doentes para TRC-D baseada na DM em nenhuma posição da (Ilustração 1), não sendo possível aferir se é custo-efectiva para re-internamentos evitados. Neste caso, apenas podemos concluir que a opção de investir mais 6.886,09€ para evitar um re-internamento poderia apresentar-se vantajosa para o SNS. Os re-internamentos por qualquer causa acarretam para o SNS custos elevados, e acrescem a estes um seguimento mais frequente em consulta de Cardiologia, com maior prescrição de MCDT's para um acompanhamento clínico mais sólido e uma gestão terapêutica que frequentemente passa pelo aumento das doses diárias e introdução de novos fármacos.

Quando falamos de re-internamentos por descompensação de IC, embora estes não sejam apresentados inicialmente como medida de efectividade, é importante ter presente que, relativamente ao GDH 127 “Insuficiência Cardíaca e/ou Choque” o preço estipulado em Portaria, em 2013, é de 1.889,52€, e se falarmos de IC complicada, o GDH 544 “Insuficiência cardíaca congestiva e/ou arritmia cardíaca, com CC” apresenta um custo de 3.624,13€. Analisando o custo-efectividade desta medida, chegamos à conclusão que por um incremento 2.686,26€ em custos directos e indirectos, o SNS evitaria um re-internamentos por descompensação de IC que oscilará entre os valores referidos.

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como principal constringimento neste estudo, devo apontar o facto das amostras recolhidas não serem iguais relativamente ao número de indivíduos envolvidos, sendo a amostra do grupo de intervenção superior numa proporção de quase 2:1, o que revelou desde o início ser um possível compromisso do estudo, por possibilidade de enviesamento dos dados. Este facto está patente na impossibilidade estatística de associar a maioria das variáveis que definiam as amostras.

Outra questão importante a ressaltar do estudo é o facto de não sabermos quantos dos doentes apresentavam DM no grupo de controlo, mesmo que não avaliada ou não considerada para selecção. Este facto poderá ter influenciado alguns dos resultados.

É fundamental ressaltar neste ponto a importância de sistemas de informação e bases de dados devidamente ajustadas às necessidades dos profissionais e investigadores. Em ambos os centros a utilização de vários softwares e processos em papel para recolha de dados tornou-se um processo moroso e pouco eficiente. As equipas de trabalho devem ser estimuladas a recolherem o maior número de dados possível sobre os doentes e os sistemas de informação devem ser *user-friendly* e facilitadores da investigação.

A TMO carece de um apontamento neste capítulo. A organização dos custos efectivos relacionados com a TMO durante os 12 meses de *follow-up* de 204 doentes tornava-se um processo moroso, quase hercúleo. Dado a sua relação com os restantes custos ser reduzida, optou-se por seleccionar um conjunto de fármacos preconizados pelas recomendações internacionais. No entanto, não há disponibilização digital on-line dos fármacos e seus preços nos últimos dez anos, pelo que teve que se salvaguardar a alteração nos custos dos medicamentos através das quotas de mercado da utilização de genéricos.

Por último, é importante referir que não foram encontrados dados que caracterizem a população portuguesa com IC após 2001, como não foi encontrada informação sobre o padrão de internamentos, pelo que não foi possível estabelecer comparações entre as amostras, os resultados obtidos e a realidade da população portuguesa com IC.

## 8. CONCLUSÃO

Os instrumentos de avaliação económica traduzem de forma concreta uma prática médica e definem *pole positions* de intervenção, que só serão possíveis quando conselhos de administração e equipas médicas se entrosarem em objectivos concretos. O decisor final é o Estado, representado pelo SNS.

A TRC não é excepção nas tecnologias em saúde que ainda têm espaço para melhoria de práticas e saberes. Este estudo foi levado a cabo com a pretensão de saber se a selecção de doentes para TRC-D baseada na DM era custo-efectiva, gerava ganhos em saúde e económicos. No final do mesmo, podemos afirmar que, por um incremento de 2.686,26€, podemos evitar um re-internamento por descompensação da IC nos 12 meses subsequentes à implantação do dispositivo, e por um incremento de 6.886,09€, um re-internamento por qualquer causa.

Embora pareça um cálculo simples, a avaliação económica em saúde orienta tomadas de decisão que estão longe de serem simples ou até exequíveis. Neste caso, ao assumir que a selecção de doente baseada na DM gera mais valias e a sua implementação trará ganhos, é importante ter em conta que serão necessários alguns anos para formar equipas de ecocardiografia capazes de levar a cabo o estudo da DM, não só previamente à implantação, como servir-se da técnica ecocardiográfica para o ajustamento de parâmetros no dispositivo (optimização da TRC). É também fundamental uma forte ligação de toda a equipa de cardiologia para estudo da DM e encaminhamento destes doentes numa fase o mais precoce possível da doença.

Comprovar a relação custo-efectividade de uma modalidade de tratamento dispendiosa como a TRC, quando esta envolve mais meios complementares de diagnóstico, é primordial para cumprir os objectivos nacionais de contenção de custos, sem comprometer a qualidade dos cuidados. Verificando-se que a inclusão destes meios torna a TRC rentável mais cedo será, por si só, uma garantia de qualidade, tendo como pressuposto que cuidados de saúde com qualidade são tendencialmente efectivos, eficientes, acessíveis, centrados no indivíduo, equitativos e seguros (WHO, 2006).

Melhor desempenho clínico e financeiro dos cuidados garante, não só a qualidade dos mesmos, mas também acrescenta à imagem do hospital rigor, transparência e eficácia. É fundamental, num clima de contenção de custos, que os centros hospitalares envolvidos sejam considerados de referência, conseguindo desta forma assegurar volume de trabalho, financiamento e recursos.

Assim, cabe ao Ministério da Saúde e ao SNS incentivar que mais análises económicas sejam levadas a cabo de forma independente das companhias multinacionais e motivar equipas a terem estes estudos em consideração na prática diária. Relativamente a este projecto de investigação, é seguro afirmar que recomendar a selecção baseada na DM, nos hospitais com capacidade instalada e equipas de ecocardiografia dispostas a dar este salto, é um passo positivo na redução dos re-internamentos de uma forma geral, e por descompensação da IC em particular. No entanto, o envolvimento de todos os centros na análise económica de práticas diárias é fundamental para que se desenvolvam estudos com maior evidência estatística.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, W. T.; FISHER, W. G.; SMITH, A. L. [et al] - Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 346, n.º 24 (2002), p. 1845-1853. doi:10.1056/NEJMoa013168

ACHILLI, A.; SASSARA, M.; FICILI, S. [et al] - Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and “narrow” QRS. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 42, n.º 12 (2003), p. 2117-2124. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.024

ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, IP - *Portal de: Codificação e dos GDH* [em linha]. [Obtido em Setembro de 2011] Disponível na Internet <URL <http://portalcodgdh.min-saude.pt/>>

ANTÓNIO, N.; TEIXEIRA, R.; LOURENÇO, C. [et al] - Qual a melhor definição ecocardiográfica de resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Vol. 29, n.º 9 (2009), p. 943-958. [em linha] [Obtido em Junho de 2012] Disponível na Internet <URL <http://www.spc.pt/>>

Apifarma - Núcleo de Estudos e Análise - *Apifarma: Mais Saúde, Mais Inovação* [em linha]. [Obtido em Março de 2013] Disponível na Internet <URL <http://www.apifarma.pt/>>

BALDASSERONI, S.; OPASICH, C.; GORINI, M. [et al] - Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *American Heart Journal*. Vol. 143, n.º3 (2002), p. 398-405. doi:10.1067/mhj.2002.121264

BERRY, C.; MURDOCH, D. R. e MCMURRAY, J. J. - Economics of chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. Vol. 3, n.º 3 (2001), p. 283-291. doi:10.1016/S1388-9842(01)00123-4

BESHAI, J. F.; GRIMM, R. A.; NAGUEH, S. F. [et al] - Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 357, n.º 24 (2007), p. 2461-2471. doi:10.1056/NEJMoa0706695

BLEEKER, G.; SCHALIJ, M.; MOLHOEK, S. [et al] - Relationship Between QRS Duration and Left Ventricular Dyssynchrony in Patients with End-Stage Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Vol. 15, n.º 5 (2004), p. 544-549. doi:10.1046/j.1540-8167.2004.03604.x

BORIANI, G.; BIFFI, M.; MARTIGNANI, C. [et al] - Is cardiac resynchronization therapy cost-effective? *Europace*. Vol. 11, n.º 5 (2009), p. v93-v97. doi:10.1093/europace/eup274

Boston Scientific Education and Presentation Resources - *CONTAK® CD Device Approval Study* [em linha]. [Obtido em Setembro de 2011] Disponível na Internet <URL <http://www.bostonscientific.com/cardiac-rhythm-resources/>>

- BRADLEY, D. J.; BRADLEY, A. A.; BAUGHMAN, K. I. [et al] - Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 280, n.º 6 (2003), p. 730-740. doi:10.1001/jama.289.6.730.
- BRANCO, L. M. - Terapêutica de Ressincronização Cardíaca: Qual o Melhor Método para Seleccionar Doentes? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Vol. 25 n.º 6 (2006), p. 585-590. [em linha] [Obtido em Janeiro de 2012] Disponível na Internet <URL <http://www.spc.pt/>>
- BRAUNWALD, E. e BRISTOW, M. R. - Congestive heart failure: Fifty years of Progress. *Circulation*. Vol. 102 (2000), p. Iv-14-Iv-23. doi:10.1161/01.CIR.102.suppl\_4.IV-14
- BRISTOW, M. R.; SAXON, L. A.; BOEHMER, J. [et al] - Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 350, n.º 21 (2004), p. 2140-2150. doi:10.1056/NEJMoa032423
- BUI, A. L.; HORWICH, T. B. e FONAROW, G. C. - Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. Vol. 8, n.º 1 (2011), p. 30-41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165
- CARDOSO, J. S.; FONSECA, C.; REBOCHO, M. J. [et al] - Transplantação Cardíaca em Portugal: Realidade e prespectivas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Vol. 21, n.º 10 (2002), p. 1077-1097. [em linha] [Obtido em Junho de 2012] Disponível na Internet <URL <http://www.spc.pt/>>
- CAZEAU, S.; LECLERCQ, C.; LAVERGNE, T. [et al] - Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 344, n.º12 (2001), p. 873-880. doi:10.1056/NEJM200103223441202
- CEIA, F.; FONSECA, C.; MOTA, T. [et al] - Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *The European Journal of Heart Failure*. Vol. 4, n.º 4 (2002), p. 531-539. doi:10.1016/S1388-9842(02)00034-X
- CHUNG, E. S.; LEON, A. R.; TAVAZZI, L. [et al] - Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. Vol. 117, (2008), p. 2608-2616. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
- CLELAND, J. G.; DAUBERT, J. C.; ERDMANN, E. [et al] - The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 352, n.º15 (2005), p. 1539-1549. doi:10.1056/NEJMoa050496
- CLELAND, J. G.; TAGELDIEN, A.; BUGA, L. [et al] - Should We Be Trying to Define Responders to Cardiac Resynchronization Therapy? *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 3, n.º 5 (2010), p. 541-549. doi:10.1016/j.jcmg.2010.04.003
- De SUTTER, J.; VAN De VEIRE, N.; MUYLDERMANS, L. [et al] - Prevalence of Mechanical Dyssynchrony in Patients With Heart Failure and Preserved Left

Ventricular Function. *American Journal of Cardiology*. Vol. 96, n.º 11 (2005), p. 1543-1548. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.062

DICKSTEIN, K.; COHEN-SOLAL, A.; FILIPPATOS, G. [et al] - ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. Vol. 29, n.º19 (2008), p. 2388-2442. doi:10.1093/eurheartj/ehn309

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W. [et al] - *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3.<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2005. 396 p. ISBN: 978-0198529453

FORNWALT, B.; SPRAGUE, W.; BeDELL, P. [et al] - Agreement is Poor Amongst Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. Vol. 121, n.º 18 (2011), p. 1985–1991. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778

FOX, D. J.; FITZPATRICK, A. e DAVIDSON, N. - Optimisation of cardiac resynchronisation therapy: Addressing the problem of “non-responders”. *Heart*. Vol. 91 (2005), p. 1000-1002. doi:10.1136/hrt.2004.043026

FUSTER, V.; ALEXANDER, R. W.; O'ROURKE, R. A. [et al] - *Hurst's: The Heart*. 11.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2004. 2400 p. ISBN: 978-0071422642

GALDERISI, M.; CATTANEO, F. e MONDILLO, S. - Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovascular Ultrasound*. Vol. 5, n.º 28 (2007). doi:10.1186/1476-7120-5-28

GHIO, S.; CONSTANTIN, C.; KLERSY, C. [et al] - Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *European Heart Journal*. Vol. 25, (2004), p. 571-578. doi:10.1016/j.ehj.2003.09.030

GORCSAN III, J.; ABRAHAM, T.; AGLER, D. A. [et al] - Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting - A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Vol. 21, n.º 3 (2008), p. 191-213. doi:10.1016/j.echo.2008.01.003

GRAS, D.; MABO, P.; TANG, T. [et al] -. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. Vol. 21, n.º 11 Pt 2 (1998), p. 2249-2255. doi:10.1111/j.1540-8159.1998.tb01162.x

GRINES, C.; BASHORE, T.; BOUDOULAS, H. [et al] - Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. Vol. 79, (1989), p. 845-853. doi:10.1161/01.CIR.79.4.845

HEIDENREICH, P. A.; TROGDON, J. G.; KHAVJOU, O. A. [et al] - Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* [em linha]. Disponível desde 24 de Janeiro de

2011. [Obtido em Janeiro de 2012] Disponível na Internet <URL <http://circ.ahajournals.org>> doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5

HOBBS, R. F.; KOREWICKI, J.; CLELAND, J. G. [et al] - The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice. *European Journal of Heart Failure*. Vol. 7 n.º 5 (2005), p. 768-779. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.018

HUGHES-DOICHEV, R. e DUNLAP, M. E. Is heart failure different on the two continents (North America and Europe)? *Current Cardiology Reports*. Vol. 6 n.º 3 (2004), p. 182-188. doi:10.1007/s11886-004-0021-z

HUNT, S. A.; ABRAHAM, W. T.; CHIN, M. H. [et al] - 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Vol. 119, (2009), p. e391-e479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065

Instituto Nacional de Estatística - *Atualização de Valores com Base no IPC* [em linha]. [Obtido em Maio de 2013] Disponível na Internet <URL <http://www.ine.pt/>>

Instituto Nacional de Estatística - *Anuário Estatístico de Portugal 2011* [em linha]. [Obtido em Janeiro de 2013] Disponível na Internet <URL <http://www.ine.pt/>>

JENCKS, S. F.; WILLIAMS, M. V. e COLEMAN, E. A. - Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 360, (2009), p. 1418-1428. doi:10.1056/NEJMsa0803563

JUENGER, J.; SCHELLBERG, D.; KRAEMER, S. [et al] - Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. Vol. 87, (2002), p. 235-241. doi:10.1136/heart.87.3.235

KRUM, H. e GILBERT, R. E. - Demographics and concomitant disorders in heart failure. *The Lancet*. Vol. 362, n.º 9378 (2003), p. 147-158. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13869-X

LECLERCQ, C.; CAZEAU, S.; LE BRETON, H. [et al] - Acute hemodynamics effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 32, n.º7 (1998), p. 1825-1831. doi:10.1016/S0735-1097(98)00492-6

LECLERCQ, C.; WAKER, S.; LINDE, C. [et al] - Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*. Vol. 23, n.º 22 (2002), p. 1780-1787. doi:10.1053/euhj.2002.3232

LINDENFELD, J.; ALBERT, N. M.; BOHEMER, J. P. [et al] - Executive summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure*. Vol. 16, (2010), p. 475-539. doi:10.1016/j.cardfail.2010.04.005

- LLOYDE-JONES, D.; LARSON, M.; LEIP, E. [et al] - Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. Vol. 106, n.º 24 (2002), p. 3068-3072. doi:10.1161/01.CIRC.0000039105.49749.6F
- LLOYD-JONES, D.; ADAMS, R. J.; BROWN, T. M. [et al] - Heart Disease and Stroke Statistics - 2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Vol. 121, (2010), e46-e215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
- M. BENTES, M.; GONÇALVES, S. e TRANQUADA, J. U. - A utilização dos GDH como instrumento de financiamento hospitalar. *Gestão Hospitalar*. Vol. 33, (1997), p. 33-42.
- MAGGIONI, A. P.; DAHLSTROM, U.; FILIPPATOS, G. [et al] - EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. Vol. 2, (2010), p. 1076-1084. doi:10.1093/eurjhf/hfq154
- MATEUS, C. - Medição e valorização de custos. *Farmacoeconomia: princípios e métodos*. Madrid: Wolters Kluwer. (2009), p. 21-32
- MCMURRAY, J. J. e PFEFFER, M. A. - Heart Failure. *The Lancet*. Vol. 365, n.º 9474 (2005), p. 1877-1889. doi:10.1016/S0140-6736(05)66621-4
- MCMURRAY, J.; ADAMOPOULOS, S.; ANKER, S. [et al] - ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. The task force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. Vol. 33, (2012), p. 1787- 1847. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
- MOSS, A. J.; HALL, W. J.; CANNOM, D. S. [et al] - Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 36, n.º 14 (2009), p. 1329-1338. doi:10.1056/NEJMoa0906431
- MOSTERD, A. e HOES, A. W. - Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. Vol. 93 n.º9 (2007), p. 1137-1146. doi:10.1136/hrt.2003.025270
- NELSON, G. S.; CURRY, C. W.; WYMAN, B. T. [et al] - Predictors of Systolic Augmentation From Left Ventricular Preexcitation in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Intraventricular Conduction Delay. *Circulation*. Vol. 101(2000), p. 2703-2709. doi:10.1161/01.CIR.101.23.2703
- NEUBAUER, S. - The Failing Heart - An Engine Out of Fuel. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 356 (2007), p. 1140-1151. doi:10.1056/NEJMra063052
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence - *NICE Clinical Guideline 108 Chronic Heart Failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care*. [em linha]. [Obtido em Janeiro de 2012] Disponível na Internet <URL [http:// www.nice.org.uk/guidance/CG108](http://www.nice.org.uk/guidance/CG108)>
- OCDE - *Health at a Glance: Europe 2012* [em linha]. [Obtido em Março de 2013] Disponível na Internet <URL <http://www.oecd.org/> > doi:10.1787/9789264183896-en

ØVRETVEIT, J. - *Action Evaluation of Health Programmes And Changes: A Handbook for a User-focused Approach*. Oxford: Radcliffe Publishing, 2002. 256 p. ISBN: 1-85775-925-7

PARREIRA, L. - Ressincronização Ventricular: Porquê ressincronizar – bases racionais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Vol. 22, n.º 11(2003), p. 1403-1418. [em linha] [Obtido em Janeiro de 2012] Disponível na Internet <URL <http://www.spc.pt/>>

PASSARETTI, B.; SGANZERLA, P.; LUCCA, E. [et al] - A Guide to the Use of Left Ventricular Analysis with 3D Echo in Dyssynchrony. *European Cardiology*. Vol. 7, n.º 2 (2011), p. 84-88.

PEREIRA, J. - *Economia da Saúde: Glossário de termos e conceitos. Documento de trabalho 1/93* (4ª ed.). Lisboa: Associação Portuguesa de Economia em Saúde, (2004).

PORTARIA n.º 189/2001. *D. R. I Série - B*. 58 (01-03-09) 1299-1368.

PORTARIA n.º 132/2003. *D. R. I Série - B*. 30 (03-02-05) 743-806.

PORTARIA n.º 567/2006. *D. R. I Série - B*. 113 (06-06-12) 4173-4267.

PORTARIA n.º 110-A/2007. *D. R. I Série*. 16 (07-01-23) 636(2)-636(124).

PORTARIA n.º 132/2009. *D. R. I Série*. 21 (09-01-30) 660-758.

PORTARIA n.º 163/2013. *D. R. I Série*. 80 (13-04-24) 2495-2606.

RILEY, G. F. - Long-Term Trends In The Concentration Of Medicare Spending. *Health Affairs*. Vol. 26, n.º 3 (2007), p. 808-816. doi:10.1377/hlthaff.26.3.808

ROGER, V. L.; GO, A. S.; LLOYD-JONES, D. M. [et al] - Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Vol. 123, (2011), p. e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701

SANDERSON, J. E. - Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy Selection: Fatally Flawed or Misjudged? *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 53, n.º 21 (2009), p. 1960-1964. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.071

SANTINI, M. e RICCI, R. - Biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay: state of the art and perspectives - The European view. *European Heart Journal*. Vol. 23, n.º 9 (2002), p. 682-686. doi:10.1053/euhj.2001.2958

SHAW, S.; WILLIAMS, S. e FOX, D. - Surgical aspects of cardiac resynchronisation therapy. *Scandinavian Journal of Surgery*. Vol. 96, n.º 2 (2007), p. 159-163.

ST JOHN-SUTTON, M.; PLAPPERT, T.; ABRAHAM, W. T. [et al] - Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. Vol. 107, (2003), p. 1985-1990. doi:10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9

STELLBRINK, C.; AURICCHIO, A.; BUTTER, C. [et al] - Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *The American Journal of Cardiology*. Vol. 86, n.º 9 (2000), p. K138–K143. doi:10.1016/S0002-9149(00)01298-4

STELLBRINK, C.; BREITHARDT, O. A.; SINHA, A. M. [et al] - How to discriminate responders from non-responders to cardiac resynchronisation therapy. *European Heart Journal*. Vol. 6, n.º D (2004), p. D101-D105. doi:10.1016/j.ehjsup.2004.05.008

TANG, A. S.; WELLS, G. A.; TALAJIC, M. [et al] - Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 363, n.º 25 (2010), p. 2385-2395. doi: 10.1056/NEJMoa1009540

TAVAZZI, L. - Observational Research in Heart Failure. *Medicographia 109: Heart failure today, a paradigm shift*. Vol. 33, n.º 4 (2011), p. 377-383.

VAN GELDER, B.; SCHEFFER, M.; MEIJER, A. [et al] - Transseptal endocardial left ventricular pacing: An alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. Vol. 4, n.º 4 (2007), p. 454-460. doi:10.1016/j.hrthm.2006.11.023

WHO - *Quality of care: a process for making strategic choices in health systems* [em linha]. [Obtido em Setembro de 2011] Disponível na Internet <URL <http://www.who.int/>>

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - *WHO ACT/DDD Index 2013* [em linha]. [Obtido em Maio de 2013] Disponível na Internet <URL [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>

WONDERLING, D.; SAWYER, L.; FENU, E. [et al] - National Clinical Guideline Centre Cost-Effectiveness Assessment for the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 154, n.º 11 (2011), p. 758-765. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00008

YOUNG, J. B.; ABRAHAM, W. T.; SMITH, A. L. [et al] - Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial. *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 289, n.º 20 (2003), p. 2685-2694. doi:10.1001/jama.289.20.2685

YU, C.M.; LIN, H.; ZHANG, Q. [et al] - High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. Vol. 89, (2003), p. 54-60. doi:10.1136/heart.89.1.54