Conitec

Relatório de **recomendação**

Nº 730

MEDICAMENTO

Maio de 2022

Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-3466
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos
UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)
Jessica Yumi Matuoka
Wendel Mombaque dos Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão
Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão
Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto n° 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

[1] BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 13
2. CONFLITOS DE INTERESSE 13
3. RESUMO EXECUTIVO 14
   1.1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos 19
   1.1.2. Diagnóstico 21
   1.1.3. Tratamento recomendado 25
   1.1.4. tecnologias comparadoras 27
4. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS 27
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 38
   1.1.5. apresentação geral dos estudos 38
   1.1.6. EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA 44
   1.1.7. Pressão arterial pulmonar 44
   1.1.8. Teste de caminhada de 6 minutos 44
   1.1.9. Sobrevida livre de transplante 45
   1.1.10. efeitos indesejÁveis da tecnologia 45
   1.1.11. Piora clínica 45
   1.1.12. Mortalidade 46
   1.1.13. Hospitalização 46
   1.1.14. Eventos adversos gerais 46
   1.1.15. Eventos adversos graves 46
   1.1.16. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 46
   1.1.17. QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA 47
6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 47
6.1 Avaliação econômica 47
6.2 Impacto orçamentário 48
7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 50
8. ACEITABILIDADE 51
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 51
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 52
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS 53
12. Recomendação preliminar da conitec 55
13. CONSULTA PÚBLICA 55
   1.2. CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO 56

1.2.1. Perfil dos participantes 56
1.2.2. Análise das contribuições 57
1.2.3. Terapias associadas 65
1.2.4. Terapia isolada 72
1.3. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTIFICAS 75
1.3.1. Perfil dos participantes 75
1.3.2. Análise das contribuições 77
1.3.3. Evidências Clínicas 77
1.3.4. ANÁLISE ECONÔMICA 92
1.3.5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 93
1.3.6. DEMAIS CONTRIBUIÇÕES 94
1.4. Avaliação global das contribuições 97
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC 98
15. DECISÃO 99
16. REFERÊNCIAS 100
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 105
1. APRESENTAÇÃO 106
2. CONFLITO DE INTERESSES 106
3. RESUMO EXECUTIVO 107
4. CONTEXTO 109
1.4.1. Objetivo do parecer 109
1.4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico 109
5. MÉTODO 109
1.4.3. Pergunta de pesquisa 109
1.4.4. População 110
1.4.5. Intervenção 110
1.4.6. Comparador 110
1.4.7. Desfechos 110
1.4.8. Tipos de estudos 111
1.4.9. Termos de busca 111
1.4.10. Elegibilidade e triagem 113

1.4.11. Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da evidência 114

1.4.12. Análise de dados 114

6. RESULTADO DAS BUSCAS 117
7. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS 130
8. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS 133
8.1 SÍNTESE QUALITATIVA 133
9. META-ANÁLISE DOS DADOS 152

1.4.13. Pressão arterial pulmonar 152

1.4.14. Adultos (independente do risco) 152

1.4.15. Adultos (risco baixo) 155

1.4.16. Adultos (risco baixo e intermediário) 155

1.4.17. Adultos (risco intermediário e alto) 155

1.4.18. Adultos (risco baixo, intermediário e alto) 156

1.4.19. Criança/Adolescente (independente do risco) 159

1.4.20. Teste de caminhada de 6 minutos 159

1.4.21. Adultos (independente do risco) 159

1.4.22. Adultos (risco baixo) 164

1.4.23. Adultos (risco baixo e moderado) 164

1.4.24. Adultos (moderado) 165

1.4.25. Adultos (risco moderado e alto) 166

1.4.26. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 169

1.4.27. Criança/Adolescente 178

1.4.28. Sobrevida livre de transplante 178

1.4.29. Adultos (independente do risco) 178

1.4.30. Adultos (risco moderado) 180

1.4.31. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 181

1.4.32. Criança/Adolescente (independente do risco) 182

1.4.33. Mortalidade 182

1.4.34. Adulto (independente do risco) 182

1.4.35. Adultos (risco baixo) 185

1.4.36. Adultos (risco baixo e moderado) 185
1.4.37. Adultos (moderado) 186
1.4.38. Adultos (risco moderado e alto) 187
1.4.39. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 189
1.4.40. Criança/ Adolescente (independente do risco) 192
1.4.41. Hospitalização 194
1.4.42. Adultos (independente do risco) 194
1.4.43. Adultos (risco baixo) 198
1.4.44. Adultos (risco baixo e moderado) 198
1.4.45. Adultos (risco moderado) 199
1.4.46. Adultos (risco moderado e alto) 199
1.4.47. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 199
1.4.48. Criança/Adolescente (independente do risco) 202
1.4.49. Evento adverso 202
1.4.50. Adultos (independente do risco) 202
1.4.51. Adultos (risco baixo) 205
1.4.52. Adultos (risco baixo ou moderado) 205
1.4.53. Adultos (risco moderado) 206
1.4.54. Adultos (risco moderado ou alto) 206
1.4.55. Adultos (risco baixo, moderado ou alto) 207
1.4.56. Criança/Adolescente (independente do risco) 209
1.4.57. EventoS adversoS grave 212
1.4.58. Adultos (independente do risco) 212
1.4.59. Adultos (risco baixo ou moderado) 215
1.4.60. Adultos (risco moderado) 216
1.4.61. Adultos (risco moderado ou alto) 216
1.4.62. Adultos (risco baixo, moderado ou alto) 217

1.4.63. Criança/Adolescente (independente do risco) 219
1.4.64. Piora clínica 219
1.4.65. Adultos (independente do risco) 219
1.4.66. Adultos (risco baixo) 224
1.4.67. Adultos (risco baixo ou moderado) 224
1.4.68. Adultos (risco moderado) 225
1.4.69. Adultos (risco moderado ou alto) 227
1.4.70. Adultos (baixo, moderado ou alto) 229
1.4.71. Criança/adolescente (independente do risco) 232
10. CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) 234
1.4.72. Pressão arterial pulmonar 234
1.4.73. Adultos (independente do risco) 234
1.4.74. Adultos (risco intermediário e alto) 242
1.4.75. Adultos (risco baixo, intermediário e alto) 244
1.4.76. Teste de caminhada de 6 minutos 249
1.4.77. Adultos (independente do risco) 249
1.4.78. Adultos (risco baixo e moderado) 265
1.4.79. Adultos (moderado) 267
1.4.80. Adultos (risco moderado e alto) 269
1.4.81. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 271
1.4.82. Sobrevida livre de transplante 285
1.4.83. Adultos (independente do risco) 285
1.4.84. Adultos (risco moderado) 287
1.4.85. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 289
1.4.86. Mortalidade 291
1.4.87. Adulto (independente do risco) 291
1.4.88. Adultos (risco baixo e moderado) 306
1.4.89. Adultos (moderado) 308

1.4.90. Adultos (risco moderado e alto) 310
1.4.91. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 312
1.4.92. Criança/ Adolescente (independente do risco) 318
1.4.93. Hospitalização 320
1.4.94. Adultos (independente do risco) 320
1.4.95. Adultos (risco baixo e moderado) 329
1.4.96. Adultos (risco baixo, moderado e alto) 331
1.4.97. Evento adverso 335
1.4.98. Adultos (independente do risco) 335
1.4.99. Adultos (risco baixo ou moderado) 343
1.4.100. Adultos (risco moderado ou alto) 345
1.4.101. Adultos (risco baixo, moderado ou alto) 347
1.4.102. Criança/Adolescente (independente do risco) 351
1.4.103. Evento adverso grave 353
1.4.104. Adultos (independente do risco) 353
1.4.105. Adultos (risco baixo ou moderado) 360
1.4.106. Adultos (risco moderado ou alto) 362
1.4.107. Adultos (risco baixo, moderado ou alto) 364
1.4.108. Piora clínica 369
1.4.109. Adultos (independente do risco) 369
1.4.110. Adultos (risco baixo ou moderado) 383
1.4.111. Adultos (risco moderado) 385
1.4.112. Adultos (risco moderado ou alto) 387
1.4.113. Adulto (risco baixo, moderado ou alto) 389
1.4.114. Criança ou adolescente (independente do risco) 399
11. LIMITAÇõES E Conclusão 401
REFERÊNCIAS 402
ANEXO 1 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA 435
1. APRESENTAÇÃO 436

2. CONFLITOS DE INTERESSES 436
3. INTRODUÇÃO 437
4. MÉTODOS 439
1.4.115. População-ALVO 439
1.4.116. PeRSPECTIVA 439
1.4.117. Intervenção e comparadores 439
1.4.118. Desfechos da AVALIAÇÃO ECONÔMICA – medidas de efetividade 439
1.4.119. Modelo escolhido 440
1.4.120. Horizonte temporal 441
1.4.121. Taxa de desconto 441
1.4.122. EFETIVIDADE e UTILIDADE 441
1.4.123. Limiar de disposição a pagar 442
1.4.124. Custos 443
1.4.125. Análise de sensibilidade 445
1.4.126. Pressupostos do modelo 445
5. RESULTADOS 446
5.1 Cenário base 446
1.4.127. DSA 447
1.4.128. PSA 448
1.4.129. Cenário PÓS-PSA 450
6. LIMITAÇÕES 451
7. CONCLUSÃO 452
REFERÊNCIAS 452
ANEXO 2 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 454
1. APRESENTAÇÃO 455
2. CONFLITO DE INTERESSES 455
3. INTRODUÇÃO 456
3.1 Racional do impacto orçamentário 456
3.2 Apresentação do modelo 456
5. MÉTODOS. 457
5.1 População 457
5.2 Market share 458
5.3 Horizonte temporal 459
5.4 Perspectiva 459

5.5 Comparadores 459

5.6 Custos 459

5.7 Análise de sensibilidade 460

5.8 Suposições do modelo 460

6. RESULTADOS 461
6.1 Iloprosta associado a bosentana 461

6.2 sildenafila associado a bosentana 462

7. LIMITAÇÕES 462
8. Considerações gerais 463
REFERÊNCIAS 463

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. O presente relatório de recomendação foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via PROADI-SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança, eficiência e impacto orçamentário de tratamentos baseados em ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

O autor não apresenta conflitos de interesse para o tema.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Ambrisentana (Volibris®), bosentana (Hagivan®), iloprosta (Ventavis®), selexipague (Uptravi®), citrato de sildenafila (Revatio®, Denavas®, Redatim®).

Indicação: Tratamento de pacientes hipertensão arterial pulmonar.

Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Introdução: A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença grave e progressiva que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita, incapacidade e morte prematura. Possui incidência estimada de 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes ao ano. Atualmente, são disponíveis cinco medicamentos aprovados pela Anvisa e incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS), que incluem antagonistas do receptor de endotelina (ERA) (ambrisentana e bosentana); inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (sildenafila) e atuantes na via da prostaciclina (PGI2), que são os análogos da PGI2 (iloprosta). O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar informa que a avaliação da Conitec foi contrária à utilização destes fármacos em terapia combinada, por falta de estudos comprobatórios de eficácia e pelos riscos de eventos adversos potencialmente graves ainda não avaliados adequadamente. A indicação de incorporação é a terapia combinada destes medicamentos e sildenafila em alta dose, como alternativas complementares de tratamento. Assim o objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com HAP, visando avaliar sua incorporação no SUS.

Pergunta: Qual a eficácia, segurança do tratamento em monoterapia ou terapia combinada de sildenafila e/ou bosentana e/ou ambrisentana e/ou ilopostra e/ou selexipague em comparação com sildenafila em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?

Evidências clínicas: A revisão sistemática identificou 11.512 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 10.930 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 515 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 69 artigos na análise final provenientes de 39 ECRs e 7 estudos observacionais que incluíram uma população total inicial de 10.523 participantes. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: ambrisentana, bosentana, ilopostra, riociguate, selexipague e sildenafila. A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) e *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I). Avaliação da qualidade geral da evidência para pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, sobrevida livre de transplante, piora clínica, mortalidade, hospitalização, eventos adversos gerais e eventos adversos graves foi feita seguindo recomendações do

webapp CINeMA (*Confidence in network meta-analysis*). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva e por meio de *Network Meta-analisys* (NMA). Os dados da NMA demonstram que para **pressão arterial pulmonar**: Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui uma diferença média inferior de 10,589 mmHg (IC95%: -14,440; - 6,738) quando comparado a bosentana 125 mg, inferior de 12,101 mmHg (IC95%: -16,775; -7,428) quando comparado ao iloprosta 5 mcg, inferior de 16,559 mmHg (IC95%: - 21,043; - 12,075) quando comparado ao placebo, inferior de 17,776 mmHg (IC95%: - 26,623; - 8,929) quando comparado ao sildenafila 1 mg, inferior de 16,216 mmHg (IC95%: - 22,065; - 10,367) quando comparado ao sildenafila 20 mg, inferior de 14,432 mmHg (IC95%: - 20,973; - 7,891) quando comparado ao sildenafila 40 mg, inferior de 16,066 mmHg (IC95%: - 24,265; - 7,867) quando comparado ao sildenafila 5 mg, inferior de 13,459 mmHg (IC95%: - 20,132; - 6,786) quando comparado ao sildenafila 75 mg, inferior de 12,332 mmHg (IC95%: 18,722; - 5,941) quando comparado ao sildenafila 80 mg; sildenafila 80 mg possui resultado clínico superior quando comparado ao riociguate, resultado em uma diferença média inferior de 7,202 mmHg (IC95%: -13,077; -1,327). Para o desfecho **teste de caminhada de 6 minutos:** Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui uma diferença média superior de 114,6 metros (IC 95%: 21,5; 207,7) quando comparado ao placebo e superior de 206,5 metros (IC 95%: 81,4; 331,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg possui uma diferença média superior de 125,5 (IC95%: 11,5; 239,4) quando comparado ao sildenafila 40 mg; sildenafila 40 mg possui uma diferença média inferior de 143,6 metros (IC95%: -262,8; -24,4) quando comparado ao ambrisentana 5 mg, inferior de 128,7 metros (IC95%: -223,8; -33,6) quando comparado ao bosentanta 125 mg, inferior de 150,9 metros (IC95%: -290,0; -11,8) quando comaprado ao bosentanta 250 mg, inferior de 116,8 metros (IC95%: -225,2; -8,4) quando comparado ao iloprosta, inferior de 206,6 metros (IC95%: -331,7; -81,5) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg, inferior de 92,0 metros (IC95%: -177,7; -6,3) quando comparado ao placebo, inferior de 125,5 metros (IC95%: -239,4; -11,5) quando comparado sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg e inferior de 183,7 metros (IC95%: -347,8; -19,6) quando comparado ao sildenafila 50 mg. Para o desfecho **sobrevida livre de transplante** não foram verificadas diferenças significativas. Para o desfecho **piora clínica** iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg possui um risco relativo de 0,128 (IC95%: 0,024; 0,685) quando comparado ao bosentana 125 mg, de 0,118 (IC95%: 0,016; 0,885) quando comparado ao bosentana 250 mg, de 0,132 (IC95%: 0,021; 0,834) quando comaprado ao iloprosta 5 mcg, de 0,094 (IC95%: 0,016; 0,551) quando comparado ao placebo, de 0,133 (IC95%: 0,019; 0,918) quando comparado ao riociguate 2,5 mg, de 0,127 (IC95%: 0,017; 0,970) quando comparado ao sildenafila 20 mg. Para o desfecho **mortalidade** não foram verificadas diferenças significativas. Para o desfecho **hospitalização** demonstrou que iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg, sildenafila 40 mg e sildenafila 50 mg possui menor risco de hospitalização quando comparados ao placebo, respectivamente HR de 0,029 (IC95%: 0,001; 0,673), 0,455 (IC95%: 0,254; 0,816) e 0,028 (IC95%: 0,001; 0,736). Para o desfecho **eventos adversos gerais** não foram verificadas diferenças significativas. Para o desfecho **eventos adversos graves** sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui menor risco de ocorrência de eventos adversos quando comparado ao sildenafila 20 mg, com HR de 0,655 (IC95%: 0,433; 0,933). A apresentação dos resultados conforme grau de risco dos pacientes e demais esquemas terapêuticos (medicamentos já incorporados no SUS ou com

indicação não aprovada em bula para HAP), assim como a metodologia utilizada para síntese das evidências, análise detalhada dos dados estão disponíveis no Material Suplementar 1. Na avaliação do risco de viés (ROB v2) demonstrou que a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés seleção do resultado reportado e dados perdidos, com risco de viés geral alto. A análise do CINeMA demonstrou que a evidência da meta-análises em rede foi predominantemente muito baixa, mas variou entre muito baixa e alta para as comparações realizadas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência dos resultados incluídos na NMA. Os dados detalhados da avaliação de qualidade dos estudos e da evidência encontram-se disponíveis na integra deste relatório.

Avaliação econômica: A análise econômica foi realizada considerando como população pacientes adultos com hipertensão pulmonar, localizados no Brasil sob a perspectiva do SUS. Foram utilizados como comparadores nesta análise ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague, sildenafila, sildenafila alta dose, iloprostra associada a bosentana e sildenafila associado a bosentana. O horizonte temporal considerou a sobrevida da população, sendo considerada uma taxa de desconto de 5% para custo e efetividade. As medidas de efetividade foram piora clínica, melhora da classe funcional, mortalidade e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). A estimativa dos custos considerou medicamentos, acompanhamento médico, exames de diagnóstico por imagem e exames laboratoriais e hospitalização, considerando a moeda Real (R$). O modelo de análise escolhido foi a análise de Markov, com análise de sensibilidade determinística e probabilística. As premissas adotadas no modelo incluíram: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foi considerada a possibilidade de realização de transplante pulmonar; não foi considerado a possibilidade da ocorrência de eventos adversos. A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS (ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila), de uma forma geral, o iloprosta associado a bosentana assim como sildenafila associado a bosentana aprensentaram melhora da qualidade de vida associado a aumento do custo. Sildenafila associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 62.541 por QALY e iloprosta associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 169.922. As análises de sensibilidade apresentadas mantiveram os resultados do cenário base, ou seja, há aumento da efetividade e aumento do custo considerando o uso do iloprosta associado a bosentana assim como sildenafila associado a bosentana.

Análise de impacto orçamentário: A AIO foi estimada com base em dados secundários do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), de forma a prever a população elegível para o tratamento no período de 2022 a 2026 (2022 = 5.925; 2023 = 6.236; 2024 = 6.550; 2025 = 6.867; 2026 = 7.186 pacientes). A dinâmica de mercado (*market share*) considerou cinco cenários diferentes, sendo a difusão conservadora (5% – 25%) a escolhida como modelo padrão para a análise. O horizonte temporal foi de 5 anos, considerando a perspectiva do SUS. Os medicamentos avaliados foram iloprosta associado a bosentanta e sildenafila associado a bosentana, os quais foram comparados com os medicamentos disponíveis no SUS (ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila). O custo do tratamento foi baseado no ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento conforme tabela SIGTAP, com

exceção do custo do selexipague, no qual foi considerado a proposta de preço da indústria. A análise de sensibilidade foi univariada e considerou a alteração da população elegível e dinâmica de mercado. As suposições da análise compreenderam: os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; não foram estimados custos devido a eventos adversos ou complicações. As análises de sensibilidade adicionais, incluindo análises por cenários, estão disponíveis no relatório. A AIO demonstrou que a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto levaria a um custo adicional de R$ 224.231.638 e para a incorporação do sildenafila associado a bosentana haveria economia de R$ 36.145.215.

Recomendações internacionais: Dentre as agências *CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SMC – Scottish Medicine Consortium* nenhuma apresenta recomendação da terapia associada ou sildenafila em alta dose.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: As tecnologias Bardoxolone, MK-5475, Ralinepag e Sotatercept foram detectadas no MHT.

Considerações finais: Considerando que a hipertensão arterial pulmonar é uma condição rara com incidência anual de 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes e que no momento do diagnóstico aproximadamente 75% dos pacientes apresentam HAP Classe Funcional III ou IV, os medicamentos avaliados neste relatório de recomendação (iloprosta associado a bosentana; sildenafila associado a bosentana) podem contribuir para a redução da piora clínica e consequente aumento da qualidade de vida. Os dados da NMA demonstram que uso do iloprosta associado ao bosentana promove redução da pressão arterial pulmonar, melhora no teste de caminhada de 6 minutos, melhora da classe funcional, redução da piora clínica e hospitalização, por sua vez a sildenafila associada ao bosentana promove melhora do teste de caminhada de 6 minutos, redução da piora clínica e redução de eventos adversos graves. Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado o aumento dos custos e aumento da efetividade do iloprosta associado a bosentana, assim como sildenafila associado a bosentana aprensentaram melhora da qualidade de vida associado a aumento do custo. Sildenafila associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 62.541 por QALY e iloprosta associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 169.922. Considerando que para o aumento dos anos de vida ajustados pela qualidade é fundamental extrapolar os dados da análise de custo-utilidade para a população, apresentando assim o impacto que a incorporação destes medicamentos pode trazer para o SUS nos próximos 5 anos. AIO demonstrou que a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto, haveria custo adicional de R$ 224.231.638 e para a incorporação do sildenafila associado a bosentana haveria economia de R$ 36.145.215. Desta forma, os resultados sugerem que iloprosta associado a bosentana e sildenafila associado a bosentana são tratamentos seguros, com potencial de melhora da qualidade de vida da população devido à melhora da condição clínica do paciente. Adicionalmente, os medicamentos

avaliados já estão incorporados no SUS mediante o uso de monoterapia, assim, caso seja recomendada sua incorporação, se espera boa aceitabilidade e facilidade na implementação e viabilidade para o SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do sildenafila associado a bosentana para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. A recomendação justifica-se pela maior custo-efetividade demonstrada por sildenafila associada a bosentana, quando comparada aos demais medicamentos em monoterapia ou configurando outras associações entre si.

Consulta Pública: A maioria dos participantes da CP nº 06/2022 discordam da recomendação preliminar da Conitec, entre os participantes de discordaram e concordaram todos informaram a necessidade de ampliar as opções de tratamento de terapias combinadas para HAP. As contribuições técnico-científicas e de relato de experiência destacam como motivos de discordância, principalmente, as questões de falta de opções de tratamento conforme diretrizes internacionais e ressaltam que os tratamentos em terapias combinadas são mais efetivos do que os atualmente disponíveis no SUS em monoterapia. As análises de sensibilidade da NMA demonstram que Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg foi mais efetivo que os tratamentos em monoterapia e não apresentou diferença em tratamentos que utilizaram selexipague para o desfecho da redução de pressão arterial pulmonar. Ao avaliar o desfecho do teste de caminhada de 6 minutos Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg demonstrou superioridade ao ser comparado com os demais tratamentos e com Sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg. Ao ser considerado a sobrevida livre de transplante e mortalidade não houve diferença significativa entre os diferentes tipos de tratamentos. Considerando a atualização do impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de iloprosta associado a bosentana resulta em um impacto de R$ 222.447.686 e de sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg uma economia de R$ 34.318.993, ao longo de cinco anos. Assim, os resultados demonstram que o Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui maior efetividade (quando comparado a monoterapia e sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg) no tratamento de HAP associado a um maior custo, por sua vez sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui maior efetividade (quando comparado a monoterapia) associado a uma redução do custo.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos sildenafila e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A Conitec considerou que associação em terapia tripla para HAP já foi avaliada anteriormente e no presente momento estaria avaliando outras opções de associação em terapia dupla. Adicionalmente, destacou que o PCDT de HAP definirá melhor a a forma de utilização dos demais medicamentos para HAP. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 727/2022.

Decisão: Incorporar a sildenafila e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 49, publicada no Diário Oficial da União nº 105, seção 1, página 78, em 3 de junho de 2022.

INTRODUÇÃO

1.1.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que causa aumento da resistência vascular na microcirculação, elevando os níveis pressóricos na circulação sanguínea pulmonar. A HP pode afetar exclusivamente a circulação pulmonar ou estar associada a diversas condições médicas. A definição de HP é estabelecida pelas medidas hemodinâmicas e classificada em pré-capilar, em pós capilar e na combinação de pré e pós capilar, conforme demonstra o Quadro 1[(1)].

Quadro 1. Definição de hipertensão pulmonar.

Definição	**Características**			**Grupos clínicos #**
	PAPm	POCP	RVP	
HP pré-capilar	>20 mmHg	≤15 mmHg	≥3 WU	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	>20 mmHg	>15 mmHg	<3 WU	2 e 5
HP pré e pós-capilar combinada	>20 mmHg	>15 mmHg	≥3 WU	2 e 5

PAPm: pressão arterial pulmonar média; POCP: pressão de oclusão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; WU=unidades wood.
#Conforme estabelecidos na Tabela 1: Grupo 1: HAP; Grupo 2: HP por doença cardíaca esquerda; Grupo 3: HP devido à doença pulmonar e/ou hipóxia; Grupo 4: HP devido à obstrução arterial pulmonar; Grupo 5: HP mecanismos não esclarecidos e/ou multifatorial.

A HP pode ser subclassificada conforme mecanismos fisiopatológicos similares, mas com apresentação clínica, características hemodinâmicas e tratamentos diferentes. A classificação pode ser realizada em cinco grupos, sendo eles hipertensão arterial pulmonar (HAP), hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda, hipertensão pulmonar devido à doença pulmonar ou hipóxia, hipertensão pulmonar devido à obstrução de artérias pulmonares e hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não claros [(1-4)].

Quadro 2. Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

1. HAP
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.3 HAP induzida por drogas e toxinas
1.4 HAP associada com:
1.4.1 doença do tecido conjuntivo
1.4.2 infecção pelo HIV
1.4.3 hipertensão portal
1.4.4 doença cardíaca congênita
1.4.5 esquistossomose

1.5 HAP dos respondedores a longo prazo dos bloqueadores dos canais de cálcio (ver quadro 2)
1.6 HAP com características evidentes de envolvimento venoso/capilar (DVOC/HCP)
1.7 Síndrome da HP persistente do recém-nascido
2. HP devido à doença cardíaca esquerda
2.1 HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE preservada
2.2 HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida
2.3 Doença cardíaca valvular
2.4 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas que levam à HP pós-capilar
3. HP devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva
3.2 Doença pulmonar restritiva
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão restritivo/obstrutivo misto
3.4 Hipóxia sem doença pulmonar
3.5 Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
4. HP devido a obstruções da artéria pulmonar
4.1 HP tromboembólica crônica (HPTEC)
4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar
4.2.1 Sarcoma (grau alto ou intermediário) ou angiossarcoma
4.2.2 Outros tumores malignos (carcinoma renal, carcinoma uterino, tumores células germinativas do testículo e outros tumores)
4.2.3 Tumores não malignos (leiomioma uterino)
4.2.4 Arterite sem doença do tecido conjuntivo
4.2.5 Estenoses da artéria pulmonar congênita
4.2.6 Parasitas (hidatidose)
5. HP com mecanismos não claros e/ou multifatoriais
5.1 Distúrbios hematológicos - Anemia hemolítica crônica, distúrbios mieloproliferativos.
5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos - Histiocitose pulmonar por células de Langerhans, Doença de Gaucher, doença de armazenamento de glicogênio, neurofibromatose, sarcoidose.
5.3 Outros - Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise, mediastinite fibrosante
5.4 Doença cardíaca congênita complexa - Hipertensão pulmonar segmental (artéria pulmonar isolada de origem ductal, artéria pulmonar ausente, atresia pulmonar com defeito septo ventricular e artérias colaterais aorto-pulmonares principais, hemitruncus, outros), ventrículo único, síndrome da Cimitarra.

Abreviaturas: HAP hipertensão arterial pulmonar; HP hipertensão pulmonar; HIV vírus da imunodeficiência adquirida; DVOP doença veno-oclusiva pulmonar; HCP hemangiomatose capilar pulmonar; FEVE fração de ejeção ventricular esquerda.

Na sua forma arterial a HP é uma doença grave e progressiva que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte [5]. O tempo médio de sobrevida destes pacientes foi de 2,8 anos, conforme estudo publicado em 1987, época em que o tratamento era baseado no uso de diuréticos e na suplementação de oxigênio [5].

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Encontra-se em andamento o Registro Nacional de Hipertensão Pulmonar, elaborado pelo Comitê Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, formado pelas sociedades brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Tisiologia e Reumatologia [1]. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimaram a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15-26 casos por milhão de habitantes. No registro francês, observou-se que 75% dos pacientes apresentavam classes funcionais III ou IV no momento do diagnóstico e 40% dos pacientes apresentavam HAPI ou familiar [6, 7].

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico. Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença rara, e dados franceses mostraram ocorrência de 1,7 mulher: 1 homem e incidência de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes/ano [6, 7]. A transmissão hereditária é aproximadamente 6% a 10% do total de pacientes com HAP; em 50% - 90% dos indivíduos com transmissão hereditária foram identificada a mutação no BMPR2 (5O fenótipo não se expressa em todas as gerações, mas, quando o faz, a doença ocorre em idade mais precoce e se associa a quadros mais graves e rapidamente progressivos [8, 9].

As cardiopatias congênitas são relativamente comuns e a presença de HAP é considerada um dos maiores desafios no tratamento desses casos. O desenvolvimento de HAP e a reversão de um shunt esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente associados a defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do tronco arterial. HAP é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, com uma prevalência de 12% [10].

A HAP também pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. Nesses pacientes, doença intersticial pulmonar e HAP correspondem hoje às principais causas de morte. HAP é uma complicação rara da infecção por HIV, com prevalência estimada de 0,5%, mas relativamente bem documentada [11-13]. O advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) não diminuiu a ocorrência de HAP. Diante do importante aumento da sobrevida desses pacientes, HAP e outras manifestações não infecciosas da infecção por HIV são, cada vez mais, responsáveis pela morbidade associada ao HIV e pelo mau prognóstico [11-13]. Estudos hemodinâmicos estimaram uma prevalência de HAP de 2%-6% em pacientes com cirrose [11-13].

A esquistossomose também é relevante causa de HAP no Brasil, onde se estima que existam entre 8-10 milhões de indivíduos parasitados [14]. A prevalência varia de 1% a 11,7%, sendo maior em pacientes com a forma hepatoesplênica e em regiões endêmicas [14-16]. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos [1].

1.1.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HP é requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica, sendo que em caso de suspeita de HAP, há a necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito. Além da confirmação de HP, o algoritmo diagnóstico visa também permitir a identificação da sua etiologia, a qual tem implicações diretas no tratamento do paciente [17, 18].

Os sintomas de HP são incluem dispneia progressiva, fadiga crônica, edema de membros inferiores, ascite, estase jugular, hiperfonese de segunda bulha, cianose e síncope. Há uma série de doenças onde o acometimento vascular

pulmonar é frequente e, mesmo na ausência de sintomas deve ser avaliada a possibilidade de HP, em especial a esclerodermia (até 27% de prevalência de HP), esquistossomose (7,7% de HP na doença hepatoesplênica), hipertensão portal (7,2% de HP em candidatos à transplante hepático), infecção pelo HIV (0,5% de HP) e embolia pulmonar (5,1% de prevalência de HPTEC) [17-19]. Algumas substâncias foram associadas com o desenvolvimento de HP e o seu uso deve ser pesquisado durante a avaliação inicial de HP, conforme de monstra o Quadro 3.

Quadro 3. Fármacos associados à hipertensão arterial pulmonar.

Associação Definitiva	**Associação Possível**
Aminorex	Cocaína
Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptofano
Benfluorex	Erva de São João
Metanfetaminas	Anfetaminas
Desatinibe	Interferon α e β
Óleo de canola tóxico	Agentes alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida)
	Bosutinibe
	Antivirais contra hepatite C
	Leflunomida

Na investigação inicial de insuficiência respiratória alguns exames simples podem indicar a presença de HP, conforme apresentados no Quadro 4 [2-4, 20-23].

Quadro 4. Exames utilização na investição inicial.

Exame	**Sinais sugestivos de HP**
Radiografia simples de tórax	Abaulamento do tronco de artéria pulmonar; distância entre a borda do ventrículo direito e a coluna vertebral superior a 44 mm; relação entre a distância entre os hilos pulmonares e a distância entre as extremidades torácicas superior a 0,44; diâmetro da artéria descendente anterior direita superior a 16 mm e da esquerda superior a 18 mm; preenchimento do espaço retroesternal pela área cardíaca.
Eletrocardiograma	Presença de sobrecarga de câmaras direitas e presença de bloqueio de ramo direito; taquicardia sinusal, taquiarritmias e alterações da repolarização ventricular também podem estar presentes.
Prova de função pulmonar e oximetria	Maior parte dos pacientes com doença vascular pura apresenta um componente restritivo leve à espirometria (CVF>70% do predito); VEF1 > 60% do predito; reduções acentuadas na difusão de monóxido de carbono (<60%); hipóxia.
Ecocardiograma	

Pico de Velocidade de Regurgitação na Tricúspide m.s-1	Presença de outros sinais ecocardiográficos de HP	Probabilidade Ecocardiográfica de HP
≤ 2,8 ou não mensurável	Não	Baixa
≤ 2,8 ou não mensurável	Sim	Intermediária
2,9 - 3,4	Não	Intermediária
2,9 - 3,4	Sim	Alta
> 3,4	Não exigido	Alta

O ecocardiograma também possibilita a avaliação das câmaras cardíacas esquerdas, permitindo a identificação dos casos de HP associados a doenças do coração esquerdo (grupo

Exame	Sinais sugestivos de HP
	2). Este exame também permite a confirmação de *shunt* cardíaco e de cardiopatia congênita. Assim, a investigação diagnóstica de HP pode ser interrompida e o foco do tratamento deve ser a disfunção cardíaca esquerda. Metade dos casos de HP na América do Sul possuem esta etiologia.
Tomografia de tórax	O grande papel da tomografia de tórax, em conjunto com a prova de função pulmonar, é a exclusão de HP associada a doença pulmonar crônica ou hipoxemia (grupo 3). Grandes alterações parenquimatosas pulmonares com enfisema, fibrose ou outras pneumopatias intersticiais podem justificar 45% das causas de HP em nosso meio. Estes pacientes também não necessitam prosseguir na investigação diagnóstica de HP
Polissonografia	Pode ser útil no algoritmo diagnóstico de HP, para permitir a exclusão de apneia obstrutiva do sono em paciente sintomático.
Cintilografia de Inalação/Perfusão	É fundamental para identificar embolia pulmonar crônica como causa de HP (grupo 4). A identificação deste grupo de pacientes é fundamental, pois a HPTEC é uma causa potencialmente curável de HP e os pacientes devem ser avaliados visando a possibilidade de endarterectomia pulmonar.
Cateterismo cardíaco direito	É fundamental, tanto para a confirmação diagnóstica quanto para avaliação prognóstica do paciente com HP. Os seguintes parâmetros devem ser aferidos: pressão de artéria pulmonar sistólica, diastólica e média, pressão de oclusão de artéria pulmonar diagnóstico e resistência vascular pulmonar. Além disso, também devem ser aferidos o débito/índice cardíaco, pressão de átrio direito e medida de saturação venosa central, todos com valor prognóstico. O débito cardíaco pode ser aferido através do método de termodiluição ou pelo método de Fick em congênitos.
Teste de vasorreatividade	Deve ser realizado em pacientes com HAP idiopática, hereditária ou induzida por drogas. Pode ser utilizado óxido nítrico, adenosina, iloprosta inalatório ou epoprostenol endovenoso. Para ser considerado vassorreator, o paciente deve apresentar uma queda de pelo menos 10 mmHg na pressão média de artéria pulmonar, devendo cair para níveis inferiores à 40 mmHg, com manutenção ou elevação do débito cardíaco.
Exames laboratoriais	Uma vez confirmada a presença de HP via cateterismo cardíaco direito e feita a classificação da etiologia da HP como sendo grupo 1 (já descartadas HP associada à doença cardíaca esquerda - grupo 2, à doença pulmonar crônica - grupo 3, à embolia pulmonar crônica -grupo 4 e a doenças com mecanismos multifatoriais ou desconhecidos - grupo 5), as condições associadas ao grupo 1 devem ser pesquisadas. A maior parte destas condições é avaliada por testes laboratoriais, com realização de hemograma, exame parasitológico de fezes, pesquisa de anticorpo antinuclear, aminotransferases/transaminases (alaninoaminotransferase – ALT/TGP e aspartatoaminotransferase – AST/TGO), gasometria arterial, , de anticorpos anti-DNA, de fator reumatoide, de anticorpo anti-HIV, de HbsAg, de anticorpo anti-HBC (IgG), de anticorpo anti-HCV. Cabe, também, nesse momento a realização de uma ultrassonografia de abdome, para descartar síndrome porto pulmonar ou esquistossomose grave.

Desta forma, mediante a realização dos exames previamente cidatos deve ser utilizado o algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar (Figura 1; Figura 2) [(1)].

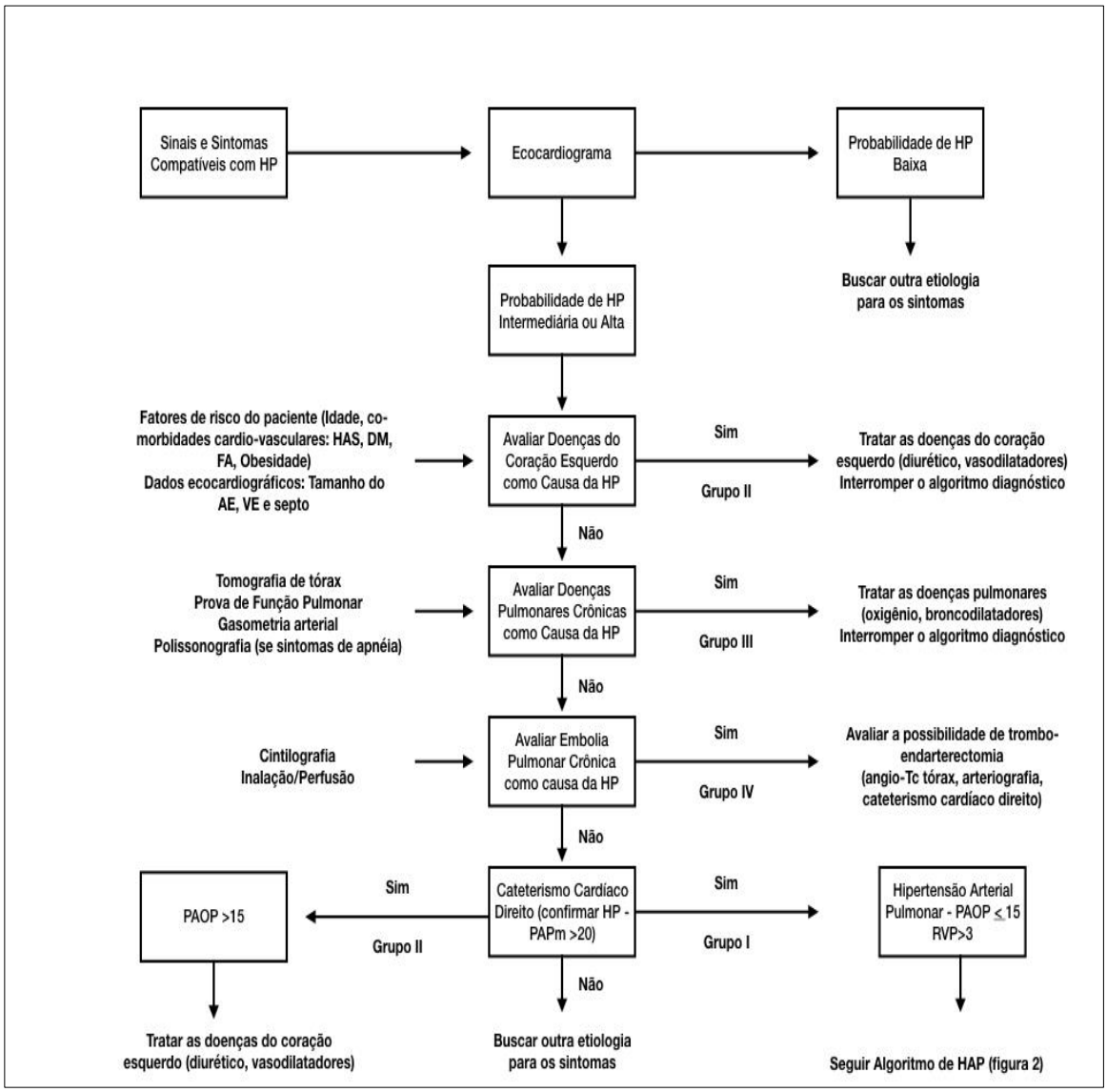


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar.

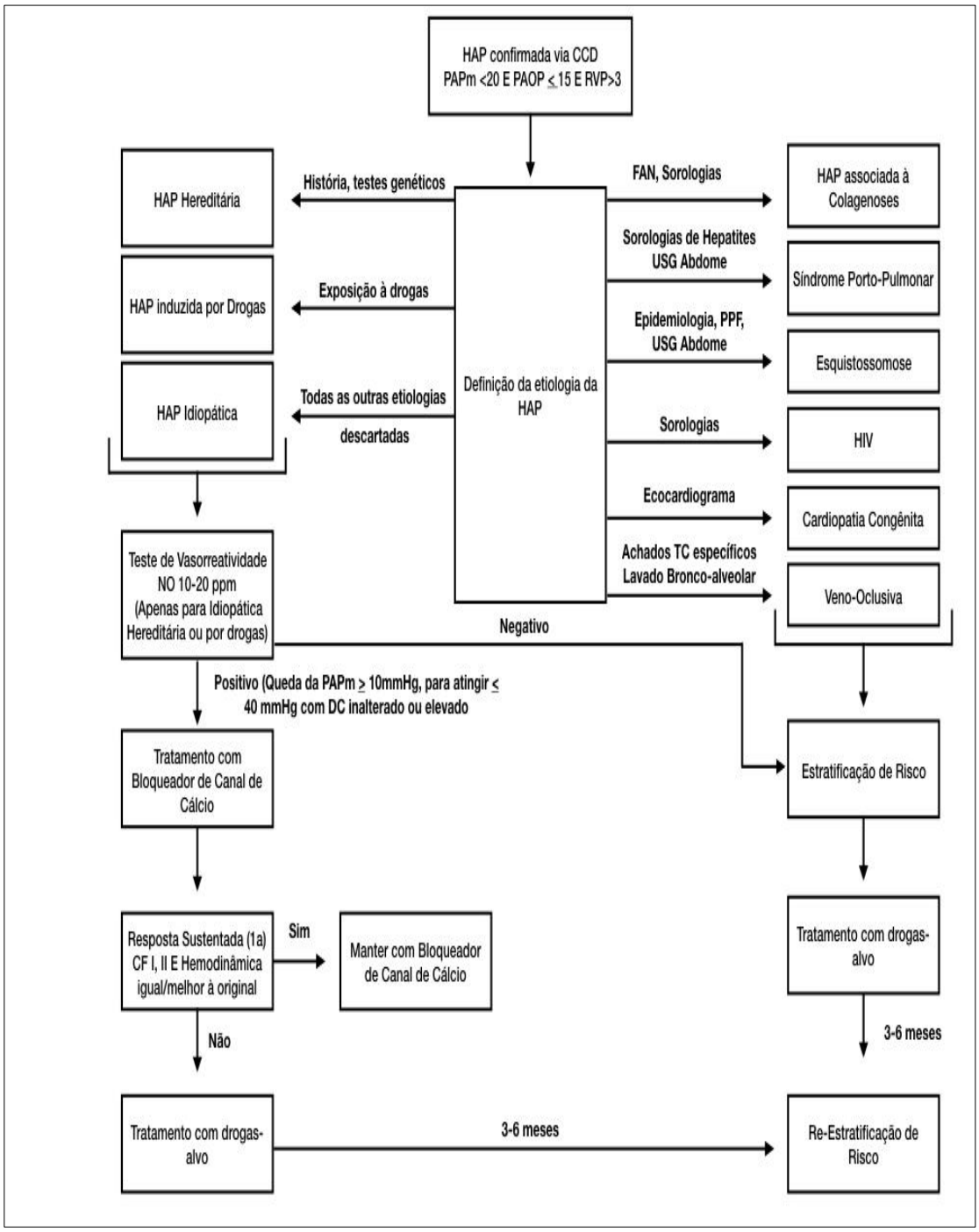


Figura 2. Algoritmo diagnóstico etiológico de HAP (após completar o algoritmo da figura 1)

1.1.3. TRATAMENTO RECOMENDADO

O tratamento dos pacientes com HAP aumentou em complexidade e número de evidências de eficácia, na última década, bem com o desenvolvimento de medicamentos específicos e com potencial de melhora clínica [24]. O processo de tratamento deve considerar uma estratégia complexa envolvendo a avaliação inicial da gravidade e o acompanhamento da resposta ao tratamento [24].

A definição da estratégia terapêutica dependerá da classificação etiológica da doença, considerando a estratificação de risco. A estratégia de tratamento está dividida principalmente em medidas gerais, tratamento medicamentoso específico e tratamento cirúrgico, com transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada [24]

As medidas gerais incluem assistência multiprofissional aos pacientes com HAP. Os pacientes devem ser aconselhados a permaneceram ativos dentro dos limites dos sintomas, evitando qualquer excesso que agrave dispneia e fadiga, comprometendo a qualidade de vida pela progressiva perda de condicionamento físico [25, 26]. O treinamento físico deve envolver exercícios aeróbicos de baixa a moderada intensidade [26, 27]. Adicionalmente, as equipes que acompanham esses pacientes devem ser e reconhecer a necessidade de apoio psicológico e social, assim deve haver um planejamento proativo de atendimento avançado, com encaminhamento a serviços especializados de cuidados paliativos [28].

Após a confirmação do diagnóstico e determinação da etiologia da HAP, o tratamento deve ser iniciado de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade e da estratificação de risco [24]. As classes terapêuticas e os medicamentos integrantes: BCC – nifedipina e anlodipina; os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafila; os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) - ambrisentana e bosentana e o prostanóide – iloprosta [28].

A terapia inicial para pacientes geralmente é composta pela maior dose de BCC tolerável pelo paciente e a resposta terapêutica deve ser avaliada após 3 a 6 meses de tratamento. Se o paciente apresentar uma resposta adequada, definida pela presença de critérios de baixo risco na estratificação simplificada, deve ser mantida a monoterapia prolongada com BCC. Caso não seja observada uma resposta sustentada ao tratamento com altas doses de BCC, estes pacientes devem ser tratados de acordo com as recomendações para pacientes com teste de vasorreatividade negativo ou para aqueles com outras etiologias de Grupo 1, com medicamentos aprovados para HAP, de acordo com a estratificação de risco. [28].

A monoterapia inicial está indicada quando a relação eficácia e segurança da terapia combinada inicial não está estabelecida. Nesta população, como não há evidência de comparação direta entre os fármacos, não fica estabelecida qualquer monoterapia de primeira linha e a escolha do medicamento dependerá de fatores como perfil de efeitos colaterais, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo.

Os pacientes em primeira linha de tratamento, que não preenchem aos critérios de monoterapia inicial, devem utilizar terapia inicial dupla combinada, incluindo um PDE5i (sildenafila) e um ERA (ambrisentana ou bosentana). Na impossibilidade de utilização de um dos fármacos orais, o prostanóide (iloprosta) poderá ser utilizado. A gravidade da doença e a possibilidade de atuar em vias terapêuticas distintas (prostaciclina, endotelina e óxido nítrico), incentivou a utilização da terapia combinada, inicialmente usada apenas para pacientes com falha terapêutica à monoterapia. Os

resultados dos primeiros grandes ensaios clínicos randomizados demonstraram que a adição de um segundo ou terceiro medicamento em combinação com uma terapia de base retardava significativamente a progressão da doença [29, 30].

Atualmente, a terapia combinada é considerada o padrão de tratamento na HAP, guiada pela estratificação de risco [26]. Entretanto, devido às complexidades inerentes à combinação de medicamentos, a mesma deverá ser orientada pela melhor evidência possível, em centros de referência.

1.1.4. TECNOLOGIAS COMPARADORAS

Neste relatório de recomendação serão avaliadas a eficácia, segurança do tratamento em monoterapia ou terapia combinada de sildenafila e/ou bosentana e/ou ambrisentana e/ou ilopostra e/ou selexipague em comparação com sildenafila em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Esta avaliação visa comparar os medicamentos atualmente disponiveis no SUS (ambrisentana, bosentana, sildenafila, iloprosta e selexipague) e riociguate (não disponível atualmente para essa condição) por meio de esquemas terapêuticos atualmente não recomendados no atual PCDT de Hipertensão Pulmonar Arterial. Desta forma, há necessidade de avaliação da qualidade, efetividade, custo e impacto orçamentário destes medicamentos, os quais tem potencial de melhora da capacidade funcional, redução de hospitalização, aumento da sobrevida livre de transplante e redução da mortalidade.

4. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

A seguir estão apresentadas as fichas técnicas das tecnologias propostas para incorporação neste relatório. Ambrisentana, bosentana, iloprosta, riociguate, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – Ambrisentana.

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Ambrisentana
Nome comercial	Volibris®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 5 e 10 mg.
Detentor do registro	GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Fabricante	Patheon Inc., Ontario / Canadá. Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Indicação aprovada em bula	Tratamento da hipertensão arterial pulmonar classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da OMS): - Para aumentar a habilidade dos pacientes aos exercícios físicos.

	- Em combinação com tadalafila para reduzir o risco de falha clínica (como morte, hospitalização por hipertensão arterial pulmonar, progressão da doença e resposta clínica insatisfatória) e para aumentar a resposta clínica satisfatória e habilidade dos pacientes aos exercícios físicos.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
Posologia e Forma de Administração	Em monoterapia: - O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 5 mg uma vez ao dia. Considerar o aumento da dose para 10 mg uma vez ao dia se 5 mg forem bem tolerados. Em associação com tadalafila: - a dose deve ser ajustada para 10 mg uma vez ao dia. Uso concomitante com ciclosporina A: - a dose deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia.
Patente	Registro BR 11 2018 067602 0, concedida em 20/03/2017.

Contraindicações: mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento, menores de 18 anos, pacientes com fibrose pulmonar idiopática com ou sem hipertensão pulmonar secundária. Não é recomendado o uso em lactantes.

Cuidados e Precauções: Insuficiência hepática: Pacientes com insuficiência cardíaca direita clinicamente significante, doença hepática pré-existente, elevações prévias de aminotransferases devido a medicamentos ou administração de medicamentos concomitantes conhecidos por elevar as aminotransferases, podem ter o risco aumentado de desenvolver elevação das aminotransferases quando tratados com ambrisentana. Em pacientes sem sintomas clínicos de lesão hepática ou icterícia, a reintrodução da ambrisentana pode ser considerada após a resolução das anormalidades das enzimas hepáticas, desde que feito criterioso acompanhamento delas. Lesões hepáticas e hepatite autoimune podem ocorrer em pacientes com HAP e anticorpos são frequentemente encontrados em HAPI. Casos consistentes de hepatite autoimune, incluindo uma possível exacerbação de hepatite autoimune de base e lesão hepática foram relatados na terapia com ambrisentana, embora a contribuição da ambrisentana para esses eventos não seja clara. O gerenciamento da hepatite autoimune em pacientes com HAP deve ser otimizado antes do início e durante o tratamento com ambrisentana. Se os pacientes desenvolverem sinais ou sintomas de hepatite, ou sofrer exacerbação de hepatite autoimune existente, o uso de ambrisentana deve ser interrompido. Outros AREs têm sido associados com elevações das aminotransferases (AST, ALT), hepatotoxicidade e casos de insuficiência hepática (ver Reações Adversas). Em pacientes que desenvolvem insuficiência hepática após iniciar a administração de ambrisentana, a causa da lesão hepática deve ser totalmente investigada. Deve-se descontinuar o uso da ambrisentana se a elevação das aminotransferases hepáticas for > 5x ULN ou se a elevação for acompanhada de bilirrubina > 2x ULN, ou por sinais ou sintomas de disfunção hepática. Alterações hematológicas: Redução nas concentrações de hemoglobina e no hematócrito foram observadas com AREs, incluindo a ambrisentana, e houve casos em que isso resultou em anemia, que, por vezes, necessita de transfusão. Em estudos clínicos, redução de hemoglobina e do hematócrito foram observadas nas primeiras semanas de terapia, e geralmente se estabilizaram após esse período. A redução média na hemoglobina a partir do valor basal até o final do tratamento em pacientes que receberam a ambrisentana em estudos controlados com placebo de 12 semanas

correspondeu a 0,8 g/dL. A média de diminuição na concentração de hemoglobina (na faixa de 0,9 a 12 g/dL) persistiu por até quatro anos de tratamento com Volibris® em estudos clínicos de Fase III, de longo prazo, aberto e de extensão. Recomenda-se que a hemoglobina seja medida antes da introdução da ambrisentana, novamente após um mês e periodicamente a partir de então. A introdução da terapia com ambrisentana não é recomendada em pacientes com anemia clinicamente significativa. Se uma diminuição clinicamente significativa na hemoglobina for observada durante a terapia e outras causas tiverem sido excluídas, a descontinuação da ambrisentana deve ser considerada. Insuficiência Cardíaca Recomenda-se que pacientes já portadores de algum grau de insuficiência cardíaca e que serão tratados com Volibris® para hipertensão arterial pulmonar (HAP) sejam periodicamente monitorados e que a indicação deste produto para HAP, nesse grupo de pacientes, seja realizada após criteriosa avaliação quanto aos riscos e benefícios. Retenção de fluidos: Edema periférico foi observado com AREs, incluindo a ambrisentana. O edema periférico também pode ser uma consequência clínica de HAP. A maioria dos casos de edema periférico nos estudos clínicos com ambrisentana foi de gravidade leve a moderada, embora tenha ocorrido com frequência e gravidade maiores em pacientes idosos. Foram recebidos relatos pós-comercialização da ocorrência de retenção de fluidos dentro de algumas semanas após a introdução da ambrisentana. Alguns desses casos exigiram intervenção com diuréticos ou hospitalização para controle de fluidos ou de insuficiência cardíaca descompensada. Se o paciente apresentar sobrecarga de fluidos pré-existentes, isso deve ser tratado, quando clinicamente apropriado, antes da introdução da ambrisentana. Se uma retenção hídrica clinicamente significativa se desenvolver durante a terapia com ambrisentana, com ou sem ganho de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, como o uso de ambrisentana ou insuficiência cardíaca subjacente, e a possível necessidade de tratamento específico ou descontinuação da terapia com este medicamento. Doença veno-oclusiva pulmonar. Se o paciente desenvolver edema pulmonar agudo durante o início da terapia com agentes vasodilatadores, tal como um ARE, a possibilidade de doença veno-oclusiva pulmonar deve ser considerada. Fertilidade: O desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais do sexo masculino foi relacionado à administração crônica de AREs, incluindo a ambrisentana. O efeito sobre a fertilidade humana masculina não é conhecido.

Gravidez e lactação: O uso está contraindicado na gravidez. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas sobre o risco de lesão fetal se for administrado durante a gravidez e devem ser aconselhadas a entrar em contato com seu médico imediatamente se engravidarem ou suspeitarem da possibilidade de gravidez. Não se sabe se a ambrisentana é excretada no leite materno humano, desta forma o uso não é recomendado em lactantes.

Eventos adversos em monoterapia (curto prazo <3 meses): Reações comuns: anemia (reduções na hemoglobina e/ou nos hematócritos); cefaleia; palpitações; rubor; congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia com a ambrisentana); dor abdominal, constipação; retenção hídrica, edema periférico. Reações incomuns: hipersensibilidade (por exemplo: angioedema e erupção cutânea).

Eventos adversos em monoterapia (longo prazo >3 meses): Reações muito comuns: Anemia (reduções na hemoglobina e/ou nos hematócritos), tontura, cefaleia, palpitações, rubor (incluindo ondas de calor), congestão nasal, sinusite, nasofaringite, dispneia (incluindo dispneia por esforço), dor abdominal (incluindo superior e inferior), náusea, fadiga, retenção de líquido (incluindo sobrecarga de líquido), edema periférico. Reações comuns: Hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade ao medicamento), vômito, constipação, erupção cutânea (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular e erupção cutânea prurítica), astenia, comprometimento visual (incluindo visão embaçada).

Eventos adversos associado a tadalafila: Reações muito comuns: vômito. Reações comuns: zumbido.

Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – bosentana.

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Bosentana
Nome comercial	Hagivan Bosentana
Apresentação	Comprimido revisto de 62,5 e 125 mg.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda Accord Farmacêutica Ltda Biolab Farma Genericos Ltda Ranbaxy Farmacêutica Ltda
Fabricante	Patheon Inc, Ontario – Canadá ou Haupt Pharma Wülfing Gmbh, Gronau – Alemanha. Importado por: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Dutra, km 154. São José dos Campos – SP. Intas Pharmaceuticals Ltd. Plot no. 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia. Importado por: Accord Farmacêutica Ltda. Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Jandira, São Paulo, Brasil. Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas - 455001 Madhya Pradesh, Índia. Importado por Ranbaxy Farmacêutica Ltda. Av. Eugênio Borges, 1.060, Arsenal – São Gonçalo – RJ.
Indicação aprovada em bula	Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (OMS - grupo I), em pacientes com classe funcional II, III e IV de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) para melhorar a capacidade física e diminuir a taxa de agravamento clínico. Redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
Posologia e Forma de Administração	O tratamento com bosentana deve ser iniciado com a dose de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, e aumentada para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. Os pacientes que não estejam respondendo bem à dose de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, podem ter sua capacidade de se exercitar levemente melhorada com o aumento da dose para 250 mg, duas vezes ao dia. Uma avaliação criteriosa do risco/benefício deve ser realizada, levando-se em consideração que a toxicidade hepática é dose-dependente.
Patente	Registro no INPI sob PI 0709950-9 e PI 1013088-8, com data de depósito em 12/04/2007 e 09/04/2010, respectivamente.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula, uso concomitante de ciclosporina A, gravidez e mulheres em idade fértil e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis.

Cuidados e Precauções: Bosentana não mostrou ter um efeito benéfico no processo de cicatrização das úlceras digitais existentes. Função hepática: Aumentos nas transaminases hepáticas, ou seja, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, associados à bosentana, são dose dependente. Alterações nas enzimas hepáticas ocorrem normalmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também podem ocorrer em um período mais tarde do tratamento. O risco de disfunção hepática pode também ser aumentado quando os medicamentos que são inibidores da bomba eliminadora de sais biliares, por exemplo, rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A são coadministrados à bosentana, porém os dados disponíveis são limitados. Concentração de hemoglobina: O tratamento com bosentana foi associado com uma redução dependente da dose na concentração de hemoglobina (ver item 9. "Reações Adversas"). Em estudos controlados por placebo, a redução da concentração de hemoglobina relacionada com bosentana não foi progressiva e estabilizou-se após as primeiras 4-12 semanas de tratamento. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam verificadas após 1 e 3 meses, e depois a cada três meses. Em casos de redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, uma análise e investigação adicionais devem ser realizadas para determinar a causa e a necessidade de tratamento específico. Doença pulmonar veno-oclusiva: Caso sinais de edema pulmonar ocorram quando bosentana for administrada em pacientes com HAP, a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva associada deve ser considerada. Retenção de líquidos: O edema periférico é uma consequência clínica conhecida da hipertensão arterial pulmonar e o seu agravamento também um efeito conhecido de outros antagonistas do receptor da endotelina. Se a retenção de líquidos clinicamente significativa se desenvolver, com ou sem aumento de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, tal como bosentana ou insuficiência cardíaca subjacente, e eventual necessidade de tratamento ou interrupção da terapia com bosentana. Uso concomitante com outros medicamentos: não deve ser administrado concomitantemente com a glibenclamida, fluconazol e rifampicina não é recomendada. A administração concomitante de um inibidor da CYP3A4 e um inibidor da CYP2C9 com bosentana deve ser evitada.

Gravidez e lactação: O tratamento com bosentana não pode ser iniciado em mulheres em idade fértil, a menos que elas estejam usando métodos contraceptivos confiáveis e o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo. Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, é necessário verificar que não há gravidez; fornecer instrução adequada sobre os métodos confiáveis de contracepção e iniciar a administração da contracepção confiável. Devido à interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes, portanto, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo confiável de contracepção. Não se sabe se bosentana é excretada no leite humano, desta forma a amamentação não é recomendada durante o tratamento com bosentana.

Eventos adversos: Muito comum: cefaleia, Função hepática anormal, Edema, retenção de líquidos. Comum: Anemia, diminuição da hemoglobina, Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea), Síncope, Palpitações, Rubor, Hipotensão, Congestão Nasal, Doença do refluxo gastroesofágico, diarreia, Eritema. Desconhecida: Anemia ou diminuição da hemoglobina necessitando de transfusão de eritrócitos. Incomum: Trombocitopenia, Neutropenia, leucopenia, Elevação das aminotransferases associada com hepatite e/ou icterícia. Raro: Anafilaxia e/ou angioedema, Cirrose hepática, insuficiência hepática

Quadro 7. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – iloprosta.

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Iloprosta
Nome comercial	VENTAVIS®
Apresentação	solução para nebulização em cartucho contendo 30 ampolas de vidro incolor com 1 mL (uso inalatório)
Detentor do registro	BAYER S.A.
Fabricante	Berlimed S.A. Alcalá de Henares - Espanha. Importado por Bayer S.A.
Indicação aprovada em bula	Tratamento de hipertensão arterial pulmonar (grupo I OMS) em pacientes com sintomas classe funcional III ou IV (NYHA).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
Posologia e Forma de Administração	A solução nebulizadora pronta para uso deve ser administrada com um dispositivo de inalação adequado (nebulizadores). A primeira dose a ser inalada deve ser de 2,5 microgramas de iloprosta (conforme liberado no bocal). Se esta dose for bem tolerada, deve-se aumentar a dose para 5,0 microgramas e mantê-la. Nos casos de baixa tolerabilidade da dose de 5,0 microgramas, a dose deve ser reduzida para 2,5 microgramas. A dose por sessão de inalação deve ser administrada 6 a 9 vezes por dia, de acordo com a necessidade e tolerabilidade individual. Dependendo da dose desejada no bocal e no nebulizador, a duração da sessão de inalação é de aproximadamente 4 a 10 minutos.
Patente	Registro no INPI sob No BR 11 2020 020909 0, com data de depósito em 16/04/2019.

Contraindicações: condições em que os efeitos de iloprosta sobre as plaquetas possam aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, úlcera péptica ativa, trauma, hemorragia intracraniana); doença coronariana grave ou angina instável; infarto do miocárdio ocorrido nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca descompensada caso o paciente não esteja sob rigorosa supervisão médica; arritmias graves; suspeita de congestão pulmonar; eventos cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório) ocorrido nos últimos três meses; hipertensão pulmonar devido à doença venosa oclusiva; defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clínicas relevantes da função do miocárdio não-relacionadas à hipertensão pulmonar; hipersensibilidade à iloprosta ou a qualquer outro componente da formulação.

Cuidados e Precauções: não deve entrar em contato com a pele e os olhos. Deve-se evitar a ingestão oral e as sessões de inalação devem ser realizadas utilizando somente o bocal de inalação, o uso de máscara facial deve ser evitado. Adicionalmente há risco de síncope, hipotensão, broncoespasmo. A eliminação de iloprosta é reduzida em pacientes com disfunção hepática e deve-se ter cuidado especial com esses pacientes durante o ajuste da dose inicial, a fim de evitar acúmulo indesejável ao longo do dia. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5 microgramas, com intervalos de 3 – 4 horas entre as doses (corresponde à administração máxima de 6 vezes ao dia). A seguir, os intervalos entre as doses poderão ser diminuídos cuidadosamente, com base na tolerabilidade individual. Se for indicado um novo aumento da dose, até um máximo de 5 microgramas, novamente deve-se optar inicialmente por intervalos de 3 – 4 horas entre as doses, que serão diminuídos posteriormente de acordo com a tolerabilidade individual. Devido à interrupção noturna da administração do medicamento, é improvável que ocorra acúmulo de iloprosta após vários dias de tratamento

Gravidez e lactação: Não há dados suficientes do uso de iloprosta em gestantes. Portanto, durante o tratamento com mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz. Se ocorrer gravidez, iloprosta apenas deve ser utilizado após cuidadosa avaliação risco/benefício. Mulheres com hipertensão pulmonar devem evitar engravidar, uma vez que a gestação pode levar à piora da doença e trazer risco para a vida. Estes efeitos não são considerados como teratogênicos, mas estão provavelmente relacionados ao retardamento do crescimento induzido pela iloprosta devido a alterações hemodinâmicas na unidade fetoplacentária e não foram observados em outras espécies. Não se sabe se a iloprosta/metabólitos são excretados no leite materno, portanto, mulheres não devem amamentar durante o tratamento.

Eventos adversos: Muito comum: Eventos hemorrágicos, Cefaleia, Vasodilatação, Dor no peito, Tosse, Náusea, Dor no maxilar / Trismo, Edema periférico. Comum: Tontura, Taquicardia, Palpitações, Hipotensão, Síncope, Dispneia, Dor faringolaríngea, Irritação da garganta, Diarreia, Vômito, Irritação da boca e língua incluindo dor, Erupção cutânea, Dor nas costas. Desconhecido: Trombocitopenia, Hipersensibilidade, Broncoespasmo/sibilo, Congestão nasal.

Quadro 8. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – selexipague.

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Selexipague
Nome comercial	Uptravi®
Apresentação	Comprimidos de 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1000 mcg, 1200 mcg, 1400 mcg e 1600 mcg
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Fabricante	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada em bula	Tratamento de longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I da OMS).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Posologia e Forma de Administração	A dose inicial recomendada de Uptravi® é de 200 microgramas administrado duas vezes ao dia, com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas administrados duas vezes ao dia, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos farmacológicos adversos que não possam mais ser tolerados ou medicamente gerenciados, ou até que a dose máxima de 1600 microgramas duas vezes ao dia seja atingida. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não pode mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose administrada, deve ser considerado tratamento sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo. O medicamento é administrado por via oral, os comprimidos revestidos devem ser ingeridos pela manhã e à noite, com água.
Patente	Sob o número PI0209249-2 B1, com expiração em 26/04/2026.

Contraindicações: está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, com uso concomitante de inibidores fortes de CYP2C8 (ex. genfibrozila). O medicamento não foi estudado em pacientes pediátricos. Deve ser usado com cautela em idosos com mais de 75 anos devido a experiência limitada nesse grupo de pacientes. Não há experiência de uso do selexipague em pacientes submetidos à dialise ou em pacientes com insuficiência hepática grave.

Cuidados e Precauções: Na presença de sintomas de hipertireoidismo, testes de função da tireoide são recomendados, conforme clinicamente indicado. Casos de edema pulmonar foram relatados com vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) quando utilizados em pacientes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, se sinais de edema pulmonar ocorrerem quando Uptravi® for administrado em pacientes com HAP, a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva deve ser considerada. Se confirmado, o tratamento com Uptravi® deve ser descontinuado. Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m2) devem ser tomadas precauções durante o ajuste de dose. Não há experiência com Uptravi® em pacientes em diálise, portanto Uptravi® não deve ser utilizado nesses pacientes. Não há experiência clínica com selexipague em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C); portanto, Uptravi® não deve ser administrado a esses pacientes. Recomenda-se o regime de dose de uma vez ao dia a pacientes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B) devido ao aumento na exposição ao selexipague e ao seu metabólito ativo nesta população.

Gravidez e lactação: Não há dados sobre o uso de selexipague em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Selexipague e seu principal metabólito demonstraram potência receptora a prostaciclina (IP) 20 a 80 vezes menor in vitro para espécies animais usadas em testes de toxicidade reprodutiva, em comparação com seres humanos. Portanto, as margens de segurança para potenciais efeitos mediados pelo receptor IP na reprodução são menores do que para efeitos não relacionados à IP. Uptravi® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. Não se sabe

se o selexipague ou seus metabólitos são excretados no leite materno, desta forma a não se sabe se o selexipague ou seus metabólitos são excretados no leite materno.

Eventos adversos: Muito Comum: cefaleia, rubor, nasofaringite (de origem não infecciosa), náusea, vomito, diarreia, dor na mandíbula, mialgia, artralgia, dor nas extremidades; Comum: anemia, diminuição da hemoglobina, hipertireodismo, diminuição do hormônio estimulador da tireoide, apetite diminuído, perda de peso, hipotensão, congestão nasal, dor abdominal, *rash*, urticária, eritema, dor; Incomum: taquicardia sinusal.

Quadro 9. Ficha com a descrição técnica da tecnologia – sildenafila.

Tipo	Medicamento
Tecnologia	Citrato de sildenafila
Nome comercial	Revatio (Laboratórios Pfizer Ltda) – Medicamento Referência Denavas (Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda) Redatim (EMS S/A)
Apresentação	Comprimidos revestidos de 20 mg
Detentor do registro	Fundação para o Remédio Popular – Furp Laboratório Farmacêutico Da Marinha - LFM Germed Farmacêutica Ltda. Nova Quimica Farmacêutica Ltda EMS S.A. Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	Concessionária Paulista de Medicamentos S/A. Américo Brasiliense – SP, Brasil. EMS S/A Hortolândia/ SP, Brasil.
Indicação aprovada em bula	Tratamento da hipertensão arterial pulmonar.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 20 mg três vezes ao dia. Os comprimidos devem ser tomados a cada 6 a 8 horas aproximadamente, com ou sem alimentos, por via oral. O ajuste de dose para 20 mg duas vezes ao dia deverá ser considerado quando a sildenafila é administrada a pacientes que já estejam fazendo uso concomitante de inibidores da CYP3A4, tais como eritromicina e saquinavir. O ajuste de dose para 20 mg uma vez ao dia é recomendado no caso de coadministração com inibidores mais potentes da CYP3A4, como a claritromicina, telitromicina e nefazodona.
Patente	Expirada.

Contraindicações: coadministração com doadores de óxido nítrico (como o nitrato de amila) ou nitratos em qualquer forma é contraindicada. A coadministração de inibidores da PDE5, incluindo sildenafila, com estimuladores da guanilato ciclase, tais como riociguate, está contraindicada, uma vez que pode potencialmente levar a hipotensão sintomática. O citrato de sildenafila é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à sildenafila ou a qualquer componente da fórmula.

Cuidados e Precauções: Ação vasodilatadora: a sildenafila tem propriedades vasodilatadoras, resultando em reduções leves e transitórias da pressão arterial. Antes de prescrever o sildenafila, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes que apresentem alguma condição subjacente poderiam ser afetados de forma adversa por estes efeitos vasodilatadores, por exemplo, pacientes com hipotensão de repouso (pressão arterial < 90/50 mmHg), pacientes com depleção hídrica, obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica. Fatores de risco cardiovascular: Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte cardíaca repentina, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório na associação temporal ao uso de sildenafila para a disfunção erétil. Outros eventos adversos relatados ocorreram horas ou dias após o uso de sildenafila e atividade sexual. Eventos visuais: Neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION), condição rara e uma causa da diminuição da visão ou perda da visão, foi relatada raramente após a comercialização com o uso de todos os inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), incluindo sildenafila. A maioria desses pacientes tinham fatores de risco, como uma relação de escavação/disco pequena (disco cheio), idade acima de 50, diabetes, hipertensão, doença das artérias coronárias, hiperlipidemia e tabagismo. Alfabloqueadores: A administração concomitante de sildenafila a pacientes em terapia com alfa-bloqueadores pode resultar em hipotensão sintomática em alguns indivíduos susceptíveis (vide item 6. Interações Medicamentosas). A fim de minimizar o potencial de desenvolvimento de hipotensão postural, pacientes em terapia com alfa-bloqueadores devem estar hemodinamicamente estáveis antes do início do tratamento com sildenafila. Os médicos devem alertar os pacientes sobre o que fazer no caso de sintomas de hipotensão postural. Doença venoclusiva: Os vasodilatadores pulmonares podem piorar significativamente a condição cardiovascular de pacientes com doença pulmonar venoclusiva. Uma vez que não existem dados clínicos sobre a administração de sildenafila a pacientes com doença pulmonar venoclusiva, não se recomenda a administração de sildenafila a estes pacientes. Retinite pigmentosa: A segurança da sildenafila não foi estudada em pacientes com conhecido distúrbios retinianos degenerativos hereditários, como retinite pigmentosa (uma minoria destes pacientes apresenta distúrbios genéticos de fosfodiesterases da retina), portanto, sildenafila deve ser administrada com cautela nestes pacientes. Distúrbios hemorrágicos: Estudos in vitro com plaquetas humanas indicam que a sildenafila potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio. Não existem informações de segurança sobre a administração da sildenafila a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou úlcera péptica ativa. Portanto, a sildenafila deve ser administrada com cautela a estes pacientes. Priapismo: A sildenafila deve ser utilizada com cautela em pacientes com deformação anatômica do pênis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentam condições que podem predispô-los ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia). Antagonistas da vitamina K: A incidência de epistaxe foi maior em pacientes com hipertensão arterial pulmonar secundária à doença do tecido conjuntivo (sildenafila 12,9%; placebo 0%) do que em pacientes com hipertensão pulmonar primária (sildenafila 3,0%; placebo 2,4%) e foi maior em pacientes tratados com sildenafila que receberam terapia oral concomitante com antagonista da vitamina K (8,8% versus 1,7% que não receberam concomitantemente antagonista da vitamina K). Comprometimento auditivo: Casos de diminuição ou perda repentina de audição foram relatados por pequeno número

de pacientes na pós-comercialização e em estudos clínicos com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo o sildenafila. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco para diminuição ou perda repentina da audição. Nenhuma relação causal foi feita entre o uso de inibidores da PDE5 e diminuição ou perda repentina de audição. Os pacientes devem ser advertidos a consultarem o médico imediatamente em caso de diminuição ou perda repentina da audição.

Gravidez e lactação: Não há dados sobre o uso de sildenafila em mulheres grávidas. Desta forma sildenafila não deve ser utilizada por mulheres grávidas, a não ser em casos estritamente necessários. Não se sabe se a sildenafila é excretada no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando sildenafila é administrada à lactante.

Eventos adversos: Muito Comum: cefaleia, rubor, diarreia, dispepsia e dor nas extremidades. Comum: gripe, insônia, distúrbios visuais, visão turva, epistaxe, tosse, congestão nasal, mialgia, dor nas costas e pirexia. Desconhecido: priapismo.

Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, e menores valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes das tecnologias avaliadas.

O preço máximo de venda ao governo (PMVG) do ambrisentana com ICMS a 18 %, independentemente da forma de apresentação, é vendido em conjunto de 30 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido por 30. O PMVG bosentana possui conceção de crédito tributário (PIS/COFINS), independentemente da forma de apresentação, assim como é vendido em conjunto de 60 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido por 60. O PMVG do iloprosta possui conceção de crédito tributário (PIS/COFINS) e é vendido em conjunto de 30 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido por 30. O PMVG a 18 % do Selexipague em todas as formas de apresentação é vendido em conjunto de 60 unidades e para 200 mcg possui conjunto adicional de 140 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido pelo conjunto de unidades a venda e será apresentado o menor custo desta relação. PMVG do sildenafila possui conceção de crédito tributário (PIS/COFINS) e é vendido em conjunto de 15, 30, 90, 200, 450 e 500 unidades, desta forma o custo unitário foi calculado considerando o valor total de venda dividido pelo conjunto de unidades e será apresentado o menor custo desta relação.

Quadro 10. Valor unitário das tecnologias.

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Ambrisentana 5 mg	27,76	54,43
Ambrisentana 10 mg	32,80	108,87
Bosentana 62,5 mg	1,98	21,12
Bosentana 125 mg	3,48	26,60
Iloprosta 10 mcg/ml – 1 ml	24,68	26,76
Selexipague 200 mcg	NA	140,82
Selexipague 400 mcg	NA	140,82
Selexipague 600 mcg	NA	140,82
Selexipague 800 mcg	130,03	140,82
Selexipague 1000 mcg	130,08	140,82
Selexipague 1200 mcg	NA	140,82
Selexipague 1400 mcg	NA	140,82
Selexipague 1600 mcg	130,08	140,82
Sildenafila 20 mg	0,65	8,78

*Referente ao menor valor de consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) do período de 19 de fevereiro de 2020 a 19 de agosto de 2021. **Referente ao valor de 18% de ICMS do preço máximo de venda ao Governo (PMVG) da lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) do mês de agosto de 2021.

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A seguir serão apresentados os desfechos analisados dos esquemas terapêuticos em avaliação para incorporação no SUS e com indicação aprovada em bula, ou seja, os desfechos dos tratamentos com uso recomendável no SUS encontram-se disponíveis no material suplementar 1 do presente documento. Adicionalmente, a metodologia utilizada para síntese das evidências, análise detalhada dos dados e as análises para subgrupos conforme grau de risco também se encontram disponíveis no Material Suplementar 1.

As evidências clínicas serão sintetizadas em apresentação geral dos estudos (descrição dos resultados por estudos), resultados desejáveis e indesejáveis das tecnologias (resultados da metanálise em rede considerando a população adulta e independente do grau de risco), balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis, e qualidade geral da evidência (CINeMA).

1.1.5. APRESENTAÇÃO GERAL DOS ESTUDOS

As evidências científicas estão apresentadas por estudo e conforme desfecho avaliado (primários: piora clínica, sobrevida livre de transplante e mortalidade; secundários: pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização, eventos adversos e eventos adversos grave) no quadro 11. Os resultados dos respectivos desfechos estão apresentados por braço do estudo e o tamanho do efeito foi calculado considerando o Risco Relativo e seus respectivos intervalos de confiança.

Quadro 11. Descrição dos estudos com novos esquemas terapêuticos potenciais para incorporação no SUS.

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)[2]	Direção do efeito
PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR (diferença média)					
SUPER **NCT00644605**	Galie et al, 2005[31] Badesch et al, 2007[32] Pepke-Zaba et al, 2008[33]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	-2,10 (8,65) -2,60 (6,99) -4,70 (3,88) 0,60 (5,68)	-2,70 (-5,14; -0,26) -3,20 (-5,33; -1,07) -8,30 (-9,91; -6,69) 1	Favorece os tratamentos com sildenafila
STARTS-1 **NCT00159913** **NCT00159874**	Barst et al, 2012[34] Russell et al, 2019[35] Beghetti et al, 2017[36] Beghetti et al, 2013[37]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	-3,50 (2,70) -7,30 (2,60) -3,10 (2,20) 1,60 (3,10)	-5,10 (-6,07; -4,13) -8,90 (-9,95; -7,85) -4,70 (-5,60; -3,80) 1	Favorece os tratamentos com sildenafila
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	-18,90 (2,80) -2,00 (3,50) -4,00 (3,50)	-14,90 (-18,31; -11,49) 2,00 (-1,82; 5,82) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NCT00309790	Lewis et al, 2007[39]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	-3,00 (2,00) 0,10 (3,50)	-3,10 (-5,02; -1,18) 1	Favorece sildenafila
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	-2,0 (9,0) 2,0 (5,0)	-4,00 (-7,47; -0,53) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NA	Ghofrani et al, 2002[41]	Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Silfenafila 50 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) Sildenafila 50 mg (3x/dia)	NA -26,00 (4,93) -4,50 (4,49) -7,70 (8,20)	NA -18,30 (-25,05; -11,55) 3,20 (-3,38; 9,78) 1	Favorece sildenafila 50 mg associado a iloprostra 5 µg
TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS (diferença média)					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[42]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	17,40 (63,80) 14,10 (57,30)	3,03 (-20,17; 26,77) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER **NCT00644605**	Galie et al, 2005[31] Badesch et al, 2007[32] Pepke-Zaba et al, 2008[33]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia)	38,00 (104,00) 45,00 (97,80) 42,00 (87,00)	37,00 (12,43; 61,57) 44,00 (20,73; 67,27) 41,00 (20,73; 61,27)	Favorece os tratamentos com sildenafila

[2] Os tratamentos indicados com o número 1 na coluna "tamanho do efeito (IC 95%)" são as terapias comparadoras para os demais tratamentos avaliados em cada estudo, assim como os itens indicados com NA não foram possíveis de cálculo devido a ausência de ao menos 1 desfecho em cada braço do estudo, inviabilizando o cálculo do risco relativo.

		Placebo	1,00 (5,00)	1	
NCT00303004	Iversen et al, 2010[43]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	21,00 (32,20) 7,90 (19,90)	13,10 (-10,36; 36,56)	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	6,900 (88,40) -14,60 (143,90)	21,50 (-3,86; 46,86) 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	133,80 (25,60) 0,90 (17,60) 10,20 (20,00)	123,60 (99,71; 147,49) -9,30 (-29,94; 11,34) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NA	Wilkins et al, 2005[45]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	114,00 (84,30) 59,00 (50,30)	55,0 (2,47; 107,53) 1	Favorece sildenafila
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[46]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	7,00 (48,00) 30,00 (56,00)	-23,00 (-75,40; 29,40) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	29,00 (59,00) 33,00 (11,00)	-4,00 (-24,18; 16,18) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Porhownik et al, 2008[47]	Sildenafila + bosentana Bosentana	62,30 (113,82) 57,20 (117,65)	5,10 (-96,36; 106,56) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Douwes et al, 2014[48]	Sildenafila + bosentana Bosentana	NA NA	NA NA	Estudo reporta melhora significativa para sildenafila associado a bosentana
		SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE			
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	0/159 0/175	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[49]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	77/123 59/84	0,89 (0,73; 1,08) 1	Não favorece nenhum tratamento
		PIORA CLÍNICA			
NCT00323297	Vizza et al, 2017[42]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	2/50 3/53	0,71 (0,12; 4,05) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[31] Badesch et al, 2007[32] Pepke-Zaba et al, 2008[33]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	3/69 2/68 5/71 7/70	0,43 (0,12; 1,61) 0,29 (0,06; 1,37) 0,70 (0,23; 2,11) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012[34] Russell et al, 2019[35] Beghetti et al, 2017[36] Beghetti et al, 2013[37]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	1/60 0/42 1/55 0/77	NA NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento

COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[50]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	15/100 2/16	0,83 (0,21; 3,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	32/159 52/175	0,68 (0,46; 0,99) 1	Favorece sildenafila associado a bosentana
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[51]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	71/104 79/96	0,83 (0,71; 0,97) 1	Favorece sildenafila
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	1/8 2/7 2/6	0,44 (0,04; 3,23) 0,86 (0,17; 4,37) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Wilkins et al, 2005[45]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	1/14 3/12	0,29 (0,03; 2,40) 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[46]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	5/12 4/6	0,63 (0,26; 1,50) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[39]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	2/17 5/17	0,40 (0,09; 1,78) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[49]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/123 5/84	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/34 5/33	NA 1	
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[52]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	4/30 5/33	0,88 (0,26; 2,98) 1	Não favorece nenhum tratamento
MORTALIDADE					
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[31] Badesch et al, 2007[32] Pepke-Zaba et al, 2008[33]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	1/69 0/68 2/71 1/70	1,01 (0,06; 15,90) NA 1,97 (0,18; 21,26) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[50]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	1/100 0/16	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	10/159 18/175	0,61 (0,29; 1,28) 1	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[51]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	3/104 2/96	1,38 (0,24; 8,11) 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	0/8 0/7 0/6	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento

PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[46]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	3/12 0/6	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[39]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	0/17 0/17	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[49]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/123 0/84	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Channick et al, 2001[53] Channick et al, 2001[54]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/21 0/11	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
		HOSPITALIZAÇÃO			
NCT00323297	Vizza et al, 2017[42]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	2/50 2/53	1,06 (0,16; 7,24) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER **NCT00644605**	Galie et al, 2005[31] Badesch et al, 2007[32] Pepke-Zaba et al, 2008[33]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	2/69 3/68 2/71 7/70	0,29 (0,06; 1,35) 0,44 (0,12; 1,64) 0,28 (0,06; 1,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	25/159 20/175	1,38 (0,80; 2,38)	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[51]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	68/104 77/96	0,82 (0,69; 0,97) 1	Favorece o sildenafila
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/34 4/33	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
		EVENTOS ADVERSOS			
NCT00323297	Vizza et al, 2017[42]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	33/50 38/53	0,92 (0,71; 1,20) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 **NCT00159913** **NCT00159874**	Barst et al, 2012[34] Russell et al, 2019[35] Beghetti et al, 2017[36] Beghetti et al, 2013[37]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	22/60 37/42 44/55 29/77	0,97 (0,63; 1,51) 2,34 (1,72; 3,18) 2,12 (1,55; 2,91) 1	Desfavorece sildenafila 40 mg e 80 mg
COMPASS 3 **NCT00433329**	Benza et al, 2018[50]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	53/100 6/16	1,41 (0,73; 2,73) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	144/159 159/175	1,00 (0,93; 1,07) 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	7/8 5/7 5/6	1,05 (0,67; 1,64) 0,86 (0,48; 1,55) 1	Não favorece nenhum tratamento

PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[46]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	12/12 4/6	1,50 (0,85; 2,63) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	34/34 29/33	1,14 (0,99; 1,30) 1	Não favorece nenhum tratamento
		EVENTOS ADVERSOS GRAVE			
NCT00323297	Vizza et al, 2017[42]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	22/50 23/53	1,01 (0,65; 1,57) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 **NCT00159913** **NCT00159874**	Barst et al, 2012[34] Russell et al, 2019[35] Beghetti et al, 2017[36] Beghetti et al, 2013[37]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	1/60 1/42 7/55 2/77	0,64 (0,06; 6,91) 0,92 (0,09; 9,81) 4,90 (1,06; 22,69) 1	Desfavorece sildenafila 80 mg
COMPASS 3 **NCT00433329**	Benza et al, 2018[50]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	16/100 1/16	2,56 (0,36; 18,00) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 **NCT00303459**	McLaughlin et al, 2015[44]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	73/159 102/175	0,79 (0,64; 0,97) 1	Favorece o sildenafila associado a bosentana
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[38]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	0/8 0/7 0/6	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[40]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	5/34 7/33	0,69 (0,24; 1,97) 1	Não favorece nenhum tratamento

1.1.6. EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

1.1.7. PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR

A NMA demonstrou que Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui um resultado clínico superior quando comparado aos demais tratamentos, com excessão ao Selexipague 1,6 mg. Desta forma, possui uma difença média:

- Inferior de 10,589 mmHg (IC95%: -14,440; - 6,738) quando comparado ao bosentana 125 mg;
- Inferior de 12,101 mmHg (IC95%: -16,775; -7,428) quando comparado ao iloprosta 5 mcg;
- Inferior de 16,559 mmHg (IC95%: - 21,043; - 12,075) quando comparado ao placebo;
- Inferior de 18,059 mmHg (IC95%: - 24,773; - 11,345) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
- Inferior de 19,534 mmHg (IC95%: - 25,355; - 13,712) quando comparado ao riociguate 1 mg;
- Inferior de 18,059 mmHg (IC95%: - 24,687; - 11,431) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
- Inferior de 15,118 mmHg (IC95%: - 20,982; - 9,254) quando comparado ao riociguate 2 mg;
- Inferior de 16,640 mmHg (IC95%: -22,461; - 10,818) quando comparado ao riociguate 5 mg;
- Inferior de 17,776 mmHg (IC95%: - 26,623; - 8,929) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
- Inferior de 16,216 mmHg (IC95%: - 22,065; - 10,367) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- Inferior de 14,432 mmHg (IC95%: - 20,973; - 7,891) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Inferior de 16,066 mmHg (IC95%: - 24,265; - 7,867) quando comparado ao sildenagila 5 mg;
- Inferior de 13,459 mmHg (IC95%: - 20,132; - 6,786) quando comparado ao sildenafila 75 mg;
- Inferior de 12,332 mmHg (IC95%: 18,722; - 5,941) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

A NMA não demonstrou diferença significativa entre sildenafila 40 mg, 75 mg ou 80 mg com os demais tratamentos com aprovação em bula para o tratamento de HAP, com excessão do apresentado anteriormente quando comparado ao Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg.

A NMA demonstrou que sildenafila 80 mg possui resultado clínico superior quando comparado ao riociguate, resultado em uma diferença média inferior de 7,202 mmHg (IC95%: -13,077; -1,327).

1.1.8. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

A NMA demonstrou que iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui resultado clínico superior quando comparado ao placebo e sildenafila 40 mg. Desta forma possui uma diferença média:

- Superior de 114,6 metros (IC 95%: 21,5; 207,7) quando comparado ao placebo.
- Superior de 206,5 metros (IC 95%: 81,4; 331,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

A NMA demonstrou que sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg possui resultado clínico superior quando comparado ao sildenafila 40 mg. Desta forma possui uma diferença média:

- Superior de 125,445 (IC95%: 11,493; 239,398) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

A NMA demonstrou que sildenafila 40 mg possui um resultado clínico inferior quando comparado ambrisentana 5 mg, bosentanta 125 mg, bosentanta 250 mg, iloprosta 5 mcg, Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg, placebo, Sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg e sildenafila 50 mg. Desta forma possui uma diferença média:

- Inferior de 143,611 metros (IC95%: -262,797; -24,425) quando comparado ao ambrisentana 5 mg;
- Inferior de 128,673 metros (IC95%: -223,797; -33,549) quando comparado ao bosentanta 125 mg;
- Inferior de 150,888 metros (IC95%: -289,945; -11,832) quando comaprado ao bosentanta 250 mg;
- Inferior de 116,817 metros (IC95%: -225,219; -8,415) quando comparado ao iloprosta;
- Inferior de 206,597 metros (IC95%: -331,711; -81,483) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
- Inferior de 91,984 metros (IC95%: -177,705; -6,263) quando comparado ao placebo;
- Inferior de 125,445 metros (IC95%: -239,398; -11,493) quando comparado sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
- Inferior de 183,673 metros (IC95%: -347,773; -19,574) quando comparado ao sildenafila 50 mg;

A NMA não demonstrou diferença significativa entre sildenafila 75 ou 80 mg e os demais tratamentos.

1.1.9. SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos avaliados.

1.1.10. EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA

1.1.11. PIORA CLÍNICA

A NMA demonstrou que Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg reduz a ocorrência de piora clínica quando comparado ao bosentana 125 mg, bosenanta 250 mg, iloprosta 5 mcg, placebo, riociguate 2,5 mg e sildenafila 20 mg. Desta forma possui um HR:

- De 0,128 (IC95%: 0,024; 0,685) quando comparado ao bosentana 125 mg;
- De 0,118 (IC95%: 0,016; 0,885) quando comparado ao bosentana 250 mg;
- De 0,132 (IC95%: 0,021; 0,834) quando comparado ao iloprosta 5 mcg;

- De 0,094 (IC95%: 0,016; 0,551) quando comparado ao placebo;
- De 0,133 (IC95%: 0,019; 0,918) quando comparado ao riociguate 2,5 mg
- De 0,127(IC95%: 0,017; 0,970) quando comparado ao sildenafila 20 mg.

A NMA não demonstrou diferença significativa ao avaliar sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg, sildenafila 40 mg, sildenafila 50 mg, sildenafila 75 mg e sildenafila 80 mg.

1.1.12. MORTALIDADE

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos avaliados.

1.1.13. HOSPITALIZAÇÃO

A NMA demonstrou que iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg, sildenafila 40 mg e sildenafila 50 mg possui menor risco de hospitalização quando comparados ao placebo, respectivamente HR de 0,029 (IC95%: 0,001; 0,673), 0,455 (IC95%: 0,254; 0,816) e 0,028 (IC95%: 0,001; 0,736).

1.1.14. EVENTOS ADVERSOS GERAIS

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos avaliados.

1.1.15. EVENTOS ADVERSOS GRAVES

A NMA demonstrou que sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui menor risco de ocorrência de eventos adversos quando comparado ao sildenafila 20 mg, com HR de 0,655 (IC95%: 0,433; 0,933).

A NMA não demonstrou diferença significativa ao avaliar iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg ou sildenafila 40 mg.

1.1.16. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

A ampliação do uso dos medicamentos atualmente disponiveis no SUS (ambrisentana, bosentana, iloprosta, sildenafila e selexipague) em terapia associada para o tratamento de HAP demonstram melhora ou similar efeito clínico desejável, assim como não reduziram ou mantiveram os efeitos indesejáveis já apresentados. Com relação às altas doses de sildenafila, o uso de 80 mg (3x/dia) demonstrou melhora da redução da pressão arterial pulmonar e para 40 mg (3x/dia) demonstrou piora para o desfecho teste de caminhada de 6 minutos, as demais dosagens e desfechos não apresentaram diferença significativa. Deve ser levado em consideração que os efeitos apresentados podem sofrer alteração considerando estratificações de risco diferentes, no entanto os resultados foram consistentes com os apresentados para a população geral independente do grau de risco. Levando em consideração a população de interesse essas novas estratégias de tratamento tem potencial ampliar o benefício clínico sem a adição de efeitos indesejáveis do tratamento.

1.1.17. QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA

Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram risco de viés elevado. Essa classificação foi obtida devido, principalmente, ao viés de seleção do resultado reportado e viés de dados perdidos. No que diz respeito à qualidade geral do corpo de evidências, ela foi predominantemente muito baixa, mas variou entre muito baixa e alta para as comparações realizadas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência dos resultados incluídos na NMA.

6. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise de custo-efetividade foi realizada por meio de um modelo de transição de estados (Markov). A metodologia e resultados desta análise estão disponíveis no Material Suplementar 2.

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao sildenafila 20 mg, desconsiderando os tratamentos que apresentaram RCEI negativa devido a menor efetividade e maior custo: o bosentana apresentou RCEI de R$ 12.985,57; sildenafila 20 mg associado a bosentana apresentou RCEI de R$ 62.541,08; ambrisentana apresentou RCEI de R$ 55.611,67; iloprosta apresentou RCEI de R$ 376.621,90; selexipague aprentou RCEI de R$ 1.163.048,00; iloprosta associado a bosentanta apresentou R$ 169.923,40 (Quadro 12).

Quadro 12. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário base.

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Sildenafila 20 mg	13.302,96		6,79			1.959,26	Não dominado
Sildenafila alta dose	18.683,93	5.380,97	5,52	-1,27	-4.243,87	3.383,63	Dominado
Bosentana	42.376,22	29.073,26	9,03	2,24	12.985,57	4.693,51	Não dominado
Sildenafila 20 mg + bosentana	45.095,07	31.792,12	7,30	0,51	62.541,08	6.178,98	Dominado
Ambrisentana	193.003,00	179.700,10	10,02	3,23	55.611,67	19.259,59	Não dominado
Iloprosta	809.001,80	795.698,80	8,90	2,11	376.621,90	90.873,25	Dominado
Selexipague	921.245,70	907.942,80	7,57	0,78	1.163.048,00	121.689,50	Dominado
Iloprosta + bosentana	1.112.894,00	1.099.591,00	13,26	6,47	169.923,40	83.922,93	Não dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que o *utility* da classe funcional II, probabilidade de piora ou melhora clínica do iloprosta associado ao bosentana foram as varíaveis que mais impactaram no modelo.

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao sildenafila 20 mg, desconsiderando os tratamentos que apresentaram RCEI negativa devido a menor efetividade e maior custo: o bosentana apresentou RCEI de R$ 34.838,21; sildenafila 20 mg associado a bosentana apresentou RCEI de R$ 353.500,52; ambrisentana apresentou RCEI de R$ 83.096,24; iloprosta apresentou RCEI de R$ 346.372,53; Selexipague aprentou RCEI de R$ 1.299.666,41; iloprosta associado a bosentanta apresentou R$ 195.261,36.

Quadro 13. Resultados da análise de custo-efetividade – cenário pós-PSA.

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Sildenafila 20 mg	110.631,16		6,59			16.779,91	Não dominado
Bosentana	187.509,51	76.878,35	8,80	2,21	34.838,21	21.308,39	Não dominado
Sildenafila 20 mg + bosentana	272.721,29	162.090,13	7,05	0,46	353.500,52	38.675,10	Dominado
Sildenafila alta dose	360.335,74	249.704,58	5,38	-1,22	-205.386,25	67.010,66	Dominado
Ambrisentana	364.057,28	253.426,12	9,64	3,05	83.096,24	37.754,07	Não dominado
Iloprosta	788.653,50	678.022,34	8,55	1,96	346.372,53	92.234,08	Dominado
Selexipague	1.050.305,38	939.674,22	7,32	0,72	1.299.666,41	143.561,18	Dominado
Iloprosta + bosentana	1.279.798,48	1.169.167,33	12,58	5,99	195.261,36	101.726,52	Não dominado

Ao considerar a avalição do cenário padrão e pós-PSA foi possível verificar que referente aos resultados de efetividade dos tratamentos avaliados houve pouca variação, demonstrando robustez dos dados. Referente aos dados econômicos foi verificada uma elevada variabilidade, demonstrando um aumento do custo de todos os tratamentos. Os tratamentos não dominados nos cenários padrão e pós-PSA foram mantidos (Sildenafila 20 mg, Bosentana, ambrisentana e iloprosta associado a bosentanta), ou seja, mesmo com a alteração dos dados de efetividade e custo não houve alteração neste desfecho, demonstrando a robustez do modelo econômico realizado e dos dados considerados para a avaliação.

6.2 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A AIO demonstrou que, após a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto, haveria custo adicional de R$ 224.231.638 na difusão conservadora e de R$ 313.151.248 na difusão otimista (Quadro 14).

Quadro 14. Análise de impacto orçamentário do iloprosta associado a bosentana.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	69.752.525	95.383.100	118.673.097	139.641.973	166.411.193	589.861.886
Impacto orçamentário	5.241.987	26.331.981	46.145.061	62.332.528	84.180.081	224.231.638
Difusão otimista						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	86.869.702	112.984.035	133.195.707	159.023.888	186.708.165	678.781.497
Impacto orçamentário	22.359.164	43.932.916	60.667.672	81.714.443	104.477.053	313.151.248

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o market share pode levar a um incremento de R$ 89 milhões no impacto orçamentário e a população pode alterar em R$ 34 milhões (Figura *2*).

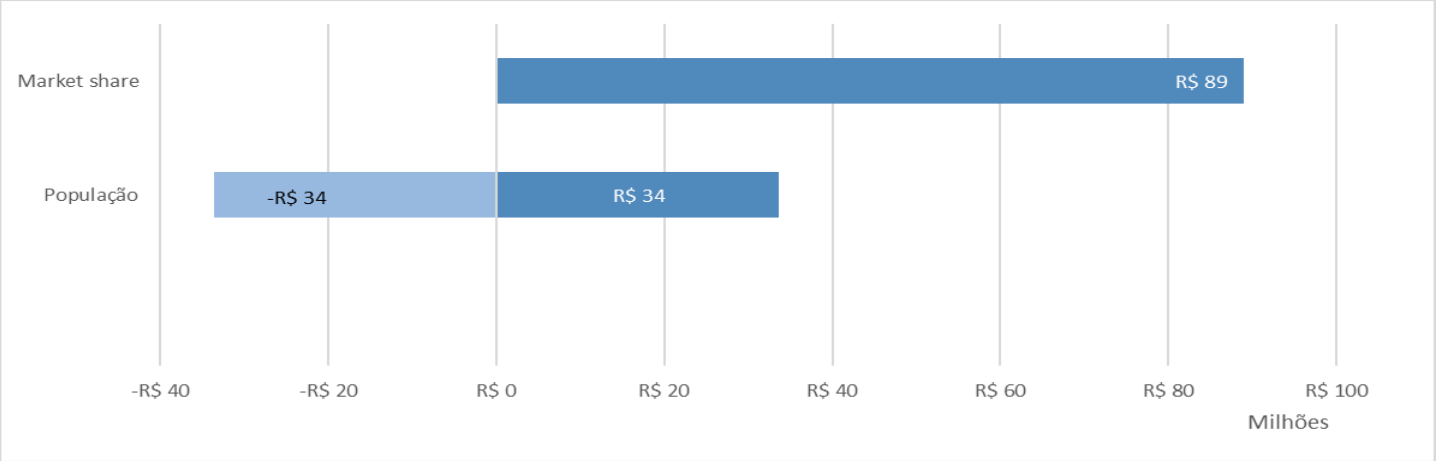


Figura 1. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário do iloprosta associado a bosentana.

A AIO demonstrou que, após a incorporação do sildenafila associado a bosentana no cenário proposto, haveria economia de R$ 36.145.215 na difusão conservadora e de R$ 31.320.308 na difusão otimista (Quadro 15).

Quadro 15. Análise de impacto orçamentário do sildenafila associado a bosentana.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	54.544.946	63.371.467	68.237.835	69.140.407	74.190.380	329.485.034
Impacto orçamentário	-9.965.592	-5.679.652	-4.290.201	-8.169.038	-8.040.732	-36.145.215
Difusão otimista						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	56.454.544	64.966.586	65.948.691	70.896.930	76.043.190	334.309.941
Impacto orçamentário	-8.055.994	-4.084.533	-6.579.344	-6.412.514	-6.187.922	-31.320.308

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o market share pode levar a um incremento de R$ 5milhoes no impacto orçamentário e a população pode alterar em R$ 5 milhões (Figura 2).

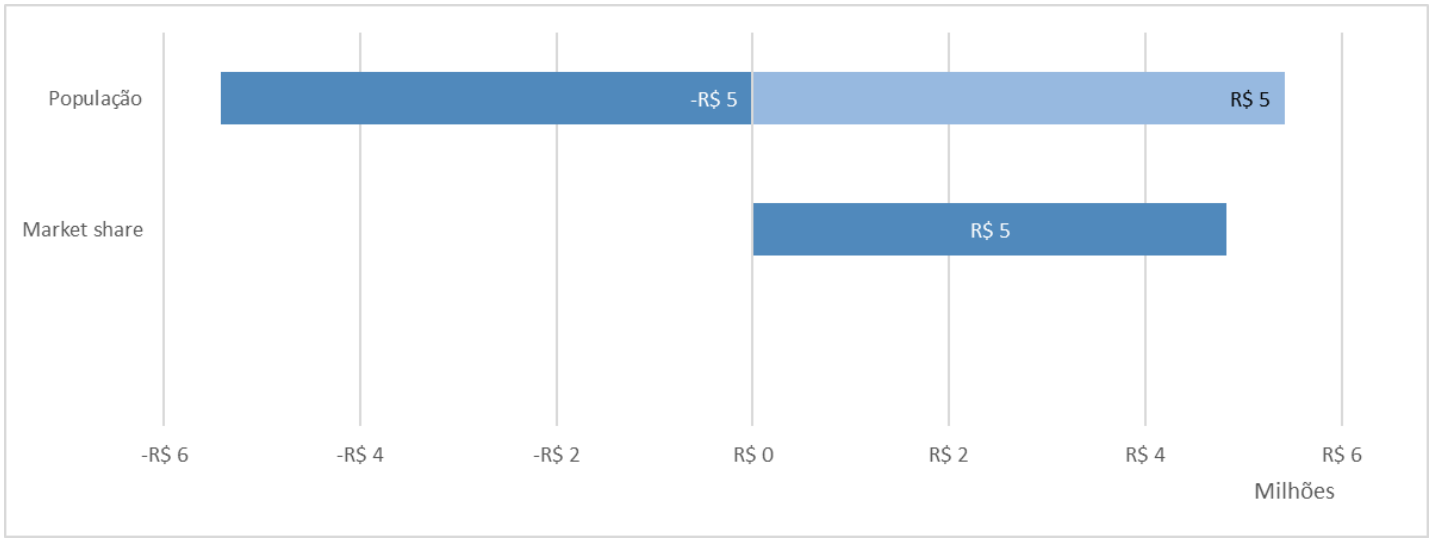


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário do sildenafila associado a bosentana.

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais: CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – *Swedish Council on Health Technology Assessment*; SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SMC – *Scottish Medicine Consortium*. A busca pelas recomendações de outras agências de ATS objetivou a avaliação dos tratamentos associados ou sildenafila em alta dose, desta forma não foram acessados e buscados referente a incorporação em monoterapia dos tratamentos avaliados, uma vez que já estão incorporados no SUS.

O CADTH não possui recomendação. No entanto abordaram a comparação da terapia dupla com a monoterapia:

- A adição de macitentano 10 mg ao inibidor de PDE-5 ou terapia de base com prostanóides reduziu estatisticamente e significativamente a piora clínica em comparação com a terapia de base isolada.
- A adição de riociguate max 2,5 mg à terapia de base ERA reduziu a piora clínica em comparação com a monoterapia ERA, mas este efeito não foi estatisticamente significativo. No entanto, a adição de tadalafila 40 mg à terapia de base ERA reduziu estatisticamente significativamente piora versus monoterapia ERA.
- Para a melhoria da FC, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a terapia combinada de riociguate 2,5 mg e ERA ou de tadalafila 40 mg e ERA versus ERA sozinho.
- A adição de riociguate 2,5 mg ou tadalafila 40 mg à terapia de base ERA reduziu a piora da FC em comparação com a ERA isolada; no entanto, nenhuma combinação resultou em uma diferença estatisticamente significativa em relação à monoterapia.

- A adição de macitentano 10 mg, riociguate 2,5 mg ou tadalafil 40 mg à terapia de base correspondente melhorou numericamente a DTC6 em comparação com a terapia de base isolada. Diferenças estatisticamente significativas foram alcançadas para macitentan e tadalafil, mas não para riociguat.
- Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a terapia combinada de riociguat + ERA e tadalafil + ERA para piora clínica, melhora da FC, piora da FC e DTC6.

O NICE não possui recomendação. Em abril de 2009 foi publicado um documento informando que a Hipertensão arterial pulmonar (adultos) foi removida da avaliação do programa de trabalho do NICE, a qual considerou que o NICE não poderia agregar valor ao continuar sua avaliação. Isso ocorreu porque os comissários especializados do NHS já estabeleceram arranjos acordados para o fornecimento de terapias direcionadas para todos os pacientes afetados nos estágios mais graves da doença. O Instituto discutiu o resultado desta consulta com o Departamento de Saúde e os Ministros concordaram que este tópico fosse retirado do programa de trabalho.

O IQWiG, PBAC, SBU, SIGN e SMC não possuem recomendação sobre as tecnologias avaliadas.

8. ACEITABILIDADE

Estima-se que os fármacos matenham uma boa aceitabilidade devido aos pacientes já estarem em tratamento em serviço de saúde referenciado e os tratamentos avaliados já estão disponiveis no SUS. Assim, se espera que terapia associada não alteração o padrão de aceitabilidade do tratamento, considernado a possibilidade de melhora clínica dos pacientes. Por outro lado, a necessidade de ampliar os recursos para disponibilizar o tratamento considerando a população elegível.

Adicionalmente, espera-se que haja aceitabilidade entre os médicos e pacientes, uma vez que amplia a possibilidade do rol terapêutico considerando terapia associada com os medicamentos já utilizados com possibilidade de ganho clínico sem adição de efeitos indesejáveis além dos já previamente observados.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, os medicamentos para HAP aprovados pela Anvisa, incluem antagonistas do receptor de endotelina (ERA) (ambrisentana e bosentana); inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (sildenafila) e atuantes na via da prostaciclina (PGI2), que são os análogos da PGI2 (iloprosta) e o agonista do receptor IP (selexipague), os quais estão incorporados para uso no SUS. Sendo que o selexipague foi o último a ter sua recomendação de incorporação por meio do Registro de Deliberação nº 637/2021. Assim a estrutura para aquisição e distribuição do medicamento já se encontra instalada, o que pode facilitar o acesso. O financiamento deverá ser debatido pela Comissão Tripartite.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Utilizou-se o termo "*pulmonary arterial hypertension*" no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Pulmonary artery hypertension) Status (Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status*).

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. Levaram-se em conta medicamentos registrados há até dois anos na Anvisa e há até cinco anos na EMA ou FDA.

Assim, identificaram-se quatro medicamentos potenciais para a indicação clínica, de acordo com os critérios estabelecidos para a análise (Quadro 16).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma
Bardoxolone	Estimulador do gene que expressa Nrf2	Oral	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** Sem registro
MK-5475	Estimulador da guanilato ciclase	Inalatória	Fase 2/3	**Anvisa, EMA e FDA:** Sem registro
Ralinepag	Agonista de PGI2	Oral	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** Sem registro
Sotatercept	Antagonista do receptor tipo 2 de ativina	Subcutânea	Fase 3	**Anvisa, EMA e FDA:** Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 29/09/2021.**
Legenda: Nrf2 **–** fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2, do inglês *NF-E2-related factor 2*; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*.

A bardoxolone está em fase 3 de desenvolvimento clínico para HAP relacionada a doenças do tecido conjuntivo (OMS, grupo I; CTD-PAH). Entretanto, o estudo NCT02657356, cujo objetivo é avaliar a segurança e eficácia da bardoxolone nesse subgrupo de pacientes com HAP, foi suspenso devido à pandemia de COVID-19 (55). O medicamento possui designação de droga órfã para o tratamento da HAP concedida pelo FDA no ano de 2015 (56).

O MK-5475 é um estimulador de guanilato ciclase que está sendo testado em estudo clínico de fase 2/3 em pacientes com HAP idiopática, hereditária, induzida por drogas ou toxinas ou associada a doenças do tecido conjuntivo, à infecção pelo HIV ou à doença cardíaca congênita (57).

O ralinepag é um agonista de prostaciclina, assim como o selexipague. Está sendo desenvolvido em formulação de liberação prolongada, com potencial de ser administrado uma vez ao dia. Os estudos de fase 3 clínica incluem pacientes com HAP grupo I da classificação da OMS (58-60). Tem designações de droga órfã outorgadas pelo FDA em 2014 e pela EMA em 2019 para o tratamento da HAP (56,61).

O sotatercept está em fase 3 de desenvolvimento clínico para HAP como medicamento a ser associado à terapia de base em pacientes do grupo I da classificação da OMS, enquadrados nas classes funcionais II e III, subtipos: idiopática, hereditária, induzida por drogas ou toxinas ou associada a doenças do tecido conjuntivo ou a *shunts* pulmonares congênitos (62). A eficácia do medicamento também está sendo avaliada em pacientes com HAP grupo I, classes funcionais III ou IV da OMS com alto risco de morte ou agravamento da doença (63-64). Nos ensaios clínicos para HAP, tem o medicamento tem sido administrado a cada 21 dias. O sotatercept possui designação de droga órfã no FDA (2019) e EMA (2020) (56,61).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que a hipertensão arterial pulmonar é uma condição rara com incidência anual 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes e que no momento do diagnóstico aproximadamente 75% dos pacientes apresentam HAP Classe Funcional III ou IV, os medicamentos avaliados neste relatório de recomendação (iloprosta associado a bosentana; sildenafila associado a bosentana) podem contribuir para a redução da piora clínica e consequente aumento da qualidade de vida.

Os dados da NMA demonstram que uso do iloprosta associado ao bosentana promove redução da pressão arterial pulmonar, melhora no teste de caminhada de 6 minutos, melhora da classe funcional, redução da piora clínica e hospitalização, por sua vez a sildenafila associado ao bosentana promove melhora do teste de caminhada de 6 minutos, redução da piora clínica e redução de eventos adversos graves.

Mediante a análise de custo-efetividade foi verificado o aumento dos custos e aumento da efetividade de iloprosta associado a bosentana assim como sildenafila associado a bosentana aprensentaram melhora da qualidade de vida associado a aumento do custo. Sildenafila associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 62.541,08 por QALY e iloprosta associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 169.922,93.

Considerando a perspectiva do SUS o uso de sildenafila ou iloprosta ambos asscioados a bosentana podem ampliar o tratamento de pacientes com HAP, assim a possibilidade de uso destas terapias pode reduzir a ocorrência de piora clínica e consequente melhora na QALY é um ganho que deve ser considerado para a incorporação. Adicionalmente, a incorporação destes tratamentos está associada com o aumento dos custos, sendo que os custos de aquisição dos medicamentos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição dele (licitação, dispensa de licitação, quantidade de unidade, entre outros) e os custos de acompanhamento difere do custo das instituições que prestam o serviço para o SUS. Nesse sentindo, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

A ACE por si já apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade. De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da NMA e ajustadas para os ciclos do modelo para o período *lifetime*. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição dos dados de piora e melhora clínica. As *utilitys* e chance de risco para mortalidade conforme classe funcional utilizado foi proveniente de outro estudo, os quais foram realizados considerando o contexto dos Estados Unidade e assim podem divergir da população Brasileira. Adicionalmente, é importante ressaltar que este desfecho tem papel fundamental nos resultados da avaliação econômica, assim devem ser interpretados considerando a possibilidade de divergirem do contexto do SUS. A utilização do menor custo para os medicamentos pode subestimar o valor da ACE, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados, e interferiu na escolha da distribuição da análise de sensibilidade, podendo introduzir ainda mais incertezas ao modelo. Para minimizar essa limitação a análise de sensibilidade foi realizada considerando o intervalo do menor ao maior custo disponível. Adicionalmente, foi considerado que a população teria como ponto de partida a classe funcional III, fato que pode levar a uma redução do QALY e sobrevida, no entanto esta classe funcional era a única que possuía registro de uso de todos os medicamentos conforme bula aprovada pela Anvisa. Não foram possíveis avaliar diferentes associações devido à ausência de dados clínicos durante a NMA, assim será necessária futura atualização deste relatório ao considerar a publicação de novos estudos que comparem os medicamentos aqui avaliados

Considerando que para o aumento dos anos de vida ajustados pela qualidade é fundamental extrapolar os dados da análise de custo-utilidade para a população, apresentando assim o impacto que a incorporação destes medicamentos pode trazer para o SUS nos próximos 5 anos. AIO demonstrou que a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto, haveria custo adicional de R$ 224.231.638 e para a incorporação do sildenafila associado a bosentana haveria economia de R$ 36.145.215. Desta forma, os resultados sugerem que iloprosta associado a bosentana e sildenafila associado a bosentana são tratamentos seguros, com potencial de melhorada da qualidade de vida da

população devido a melhora da condição clínica do paciente. Adicionalmente os medicamentos avaliados já estão incorporados no SUS mediante o uso de monoterapia, assim, caso seja recomendada sua incorporação, se espera boa aceitabilidade e facilidade na implementação e viabilidade para o SUS.

A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos medicamentos e acompanhamento com base nos custos de ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento, assim pode haver subestimação do custo frente ao gasto pelas instituições para a realização do tratamento. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados. As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade identificados neste dossiê. Os dados de sobrevida estimados foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total.

Os modelos de market share que reduzem o uso do sildenafila em monoterapia são os que apresentam maior possibilidade de aumento no impacto orçamentário, uma vez o sildenafila não possui ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados. Assim como há incertezas relacionadas as estimativas da população elegível, a qual foi baseada em dados epidemiológicos e pode representar subdimensionamento da população total que estaria elegível aos tratamentos apresentados. Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos medicamentos, há possibilidade de aumento da população elegível, devido a demanda reprimida, e aumento dos custos do tratamento para as instituições prestadoras dos serviços, devido ao processo de aquisição dos medicamentos não ser centralizado e consequente custos apresentados.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do sildenafila associado a bosentana para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. A recomendação justifica-se pela maior custo-efetividade demonstrada por sildenafila associada a bosentana, quando comparada aos demais medicamentos em monoterapia ou configurando outras associações entre si.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 06/2022 foi realizada entre os dias 15/03/2022 e 04/04/2022. Foram recebidas 699 contribuições, sendo 574 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema e 125 pelo formulário para contribuições técnico-científicas. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas).

1.2. CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

1.2.1. PERFIL DOS PARTICIPANTES

Foram recebidas 574 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes da CP nº 06/2022, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema, sendo 571 de pessoas físicas (99%) e 3 de pessoas jurídicas (1%) (Quadro 17).

Quadro 17. Contribuições de experiência e opinião da CP nº 06/2022.

Características	Número absoluto	Porcentual
Pessoa física	571	
Paciente	186	32,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	229	40,1
Profissional de saúde	98	17,2
Interessado no tema	58	10,2
Pessoa jurídica	3	
Secretaria Estadual de Saúde	2	66,7
Instituição de ensino	1	33,3

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 71,8% são do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (66,9%), na faixa etária de 40 a 59 anos (41,8%) e da região Sudeste (66,0%) (Quadro 18).

Quadro 18. Características demográficas relatadas pelos participantes da consulta pública nº 60/2021 por meio do formulário de experiência e opinião.

Características	Número absoluto	Porcentual
Sexo		
Feminino	410	71,8
Masculino	161	28,2
Cor ou etnia		
Amarelo	11	1,9
Branco	382	66,9
Indígena	1	0,2
Pardo	152	26,6
Preto	25	4,4
Faixa etária		
menor 18	2	0,4
18 a 24	33	5,9
25 a 39	229	41,1
40 a 59	233	41,8
60 ou mais	60	10,8
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	11	1,9
Nordeste	108	18,8
Sul	42	7,3
Sudeste	379	66,0
Centro-oeste	32	5,6
País estrangeiro	2	0,3

1.2.2. ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES

Das 574 que contribuições de experiência e opinião recebidas, 97,4% (n = 1585) informam que os medicamentos em terapia combinada devem ser incorporados no SUS e 2,6% (n = 15) informam que os medicamentos avaliados não devem ser incorporados no SUS em terapia combinado. No entanto, ao ser avaliado de forma detalhada foi verificado que todos os participantes eram a favor do uso da terapia combinada, considerando a ampliação de combinações além da previamente recomendada pela Conitec.

Entre as contribuições que informam que os medicamentos em terapia combinada devem ser incorporados no SUS estão os seguintes comentários:

> *"Acho que a combinação de sildenafila com bosentana deve ser incluído no PCDT de HAP, ENTRETANTO, todas as terapias que estão em avaliação nessa CP deveriam ser inclusas para suprir as diferentes estratégias de tratamento preconizadas por guidelines internacionais e já adotadas na prática clínica. A não inclusão das demais opções de combinação, considerando combinação dupla e tripla, inviabilizaria o tratamento de pacientes de diferentes perfis e seria uma perda de tempo de um processo tão moroso de*

atualização do PCDT de HAP, o que é extremamente esperado por todos os profissionais de saúde atuantes em ambulatórios de HP, pacientes e familiares. Os pacientes continuarão sem acesso aos tratamentos adequados e as ações judiciais continuarão a ocorrer, onerando ainda mais os cofres públicos. Enquanto os pacientes estão no aguardo de ações judiciais, o que já ocorre em grande escala, a doença continua em progressão, com agravamento dos sintomas somos obrigados a prescrever outras terapias concomitantes para manejá-los e vemos um grande aumento no número de internações. Não faz sentido não investir em tratamentos eficazes que realmente resultam em custo adicional ao sistema, visto que esses pacientes hoje estão à mercê, mas que tem alto potencial de redução dos sintomas e permite aos pacientes o retorno à vida economicamente ativa"

Profissional da saúde

"Acredito que deveriam ser incorporados os medicamentos bosentana (ou ambrisentana), sildenafila (ou tadalafila)e selexipague , permitindo o uso de terapia combinada inicial, de acordo com critérios clínicos bem estabelecidos (classe funcional, presença de fatores de risco para piora funcional). Permitir a associação apenas após o uso da monoterapia vai contra a tendencia de tratamento consolidada mundialmente. Por exemplo, de acordo com o guideline ESC/ERS de hipertensão pulmonar, publicado em 2015 e de acordo com o 6º simpósio mundial de hipertensão pulmonar (2019), o espaço para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) com monoterapia está cada vez menor. O paciente deve começar o tratamento da HAP com terapia combinada (ERA+PDEi5) e caso na reavaliação de 3-6 meses, o paciente não ter alcançado o baixo risco, recomenda-se adicionar ao tratamento um medicamento na via das prostaciclinas, como o Selexipag, que foi incorporado após consulta pública recente para ser utilizado em pacientes em CF III, em combinação com PDE5i + ERA para pacientes que tiveram falha terapêutica em uso de terapia combinada dupla (ERA + PDE5i). Além disso, é importante que seja incorporada também o uso da terapia combinada tripla sequencial com PDE5i + ERA + medicamento que age na via da prostaciclina, visto que em uma análise post-hoc do estudo pivotal GRIPHON, Selexipag + PDE5i + ERA foi capaz de reduzir 37% dos eventos de morbimortalidade quando comparado com pacientes que já estavam em terapia combinada dupla e que em 5 anos demonstrou uma sobrevida de aproximadamente 73% em cinco anos. Portanto essa possibilidade deve estar acessível para os pacientes mais graves."

Profissional da saúde

"Apenas o sildenafila e o ambrisentana não tem sido suficiente para o tratamento dos pacientes com HAP. Meu marido já apresentou quadro de hemoptise e ficou internado em uso do oxigênio devido a doença. Só houve controle após a combinação de tadalafila, ambrisentana e iloprosta. Os pacientes dependem de uma combinação de medicação para ter uma qualidade de vida."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Devem ser incorporadas todas as combinações estabelecidas nas diretrizes para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar das sociedades médicas competentes (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT, Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC e Sociedade Brasileira de Reumatologia), e não apenas a combinação de sildenafila e bosentana. Observa-se na diretriz da SBC (DOI: 10.36660/abc.20200702): O uso combinado de fármacos apoia-se no potencial de sinergia existente na intervenção simultânea em diferentes vias fisiopatológicas. Comparada com a monoterapia, a associação adicional de um segundo medicamento (terapia combinada sequencial) mostrou-se benéfica para diferentes combinações de fármacos administrados. Tais resultados foram reforçados em uma metanálise de 14 estudos de terapia combinada sequencial e que mostrou redução de piora clínica quando comparada com a monoterapia. Ainda, é importante ressaltar que a tadalafila também deve ser incorporada e disponibilizada na terapia combinada no PCDT de HAP, vide que na mesma diretriz consta: um grande estudo clínico avaliou o uso combinado de fármacos desde o diagnóstico, mais precisamente a associação de tadalafil e ambrisentana. Esta combinação levou a uma redução de 50% no desfecho combinado de piora clínica quando comparada com a terapia com qualquer um dos medicamentos isoladamente, sem diferença significativa em termos de efeitos colaterais. Um PCDT que não permite que os pacientes tenham todas as oportunidades de tratamento seguras e disponíveis no mercado é negligente com a Saúde Coletiva. Com a disponibilização parcial do tratamento, não apenas vidas serão ceifadas mas haverá também uma considerável perda ecônomica atrelada a este problema."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

“Este protocolo não contempla adequadamente as necessidades consideradas mais básicas dos portadores desta grave doença, onde ocorre subdiagnóstico e diagnóstico tardio, quando a maioria dos pacientes já apresenta disfunção cardíaca direita e estão em risco de óbito. Nesta fase há remodelamento vascular grave e anatomicamente definido em mais de 50% das arteríolas pulmonares. Esta constatação, baseada em todas as publicações e ""guidelines"" nacionais e internacionais, implica em um prognóstico de vida muito reservado, Por conseguinte, a terapia combinada inicial ou sequenciada é fundamento básico já bem delineados nos algoritmos de tratamento para pacientes que se nos apresentam em classes funcionais III e IV (NYHA). No caso do protocolo proposto, apenas uma única combinação (SILDENAFILA + BOSENTANA) foi contemplada, não se levando em consideração aspectos importantes da prática clínica que nos deparamos em 22 anos de manejo e estudo dessa doença. Constatamos ocorrência de não resposta clínica e hemodinâmica em muitos pacientes, quer por aspectos farmacoeconomicos, quer por taquifilaxia pelo uso continuado das drogas. O algoritmo proposto entra em frontal desacordo com o racional dos guidelines terapêuticos utilizado nos algoritmos dos consensos internacionais e com as publicações das sociedades européias de Cardiologia e Pneumologia e ainda com as diretrizes internacionais, abalizadas pela OMS . Entra em desacordo também com os inumeros trials clinicos com desfechos de morbimortalidade e grandes registros internacionais da doença que embasam a estratificação de prognóstico de risco que norteiam o tratamento, visto que a doença cursa com inexorável progressão clínica e fisiopatológica, se não intervirmos com rapidez usando a combinação terapêutica precoce. Isto já está muito bem validado nos algoritmos de tratamento internacionais. Outro aspecto altamente relevante e NÃO abordado neste PCDT refere-se a não inclusão da abordagem terapêutica da HPTEC (Hipertensão pulmonar Tromboembólica Crônica), que compreende o grupo IV da classificação de NICE, 2018....”

Instituição de Ensino

"Minha filha tem hipertensão pulmonar grave decorrente de cardiopatia congênita descoberta tarde, estado grave, e tivemos que lutar na justiça por medicação associada a duas que ela faz uso a 8 anos via SUS, Selexipague está sendo ótimo para ela, e não pode ficar sem, hoje recebe via judicial, creio que os pacientes merecem atenção e cuidados digno para uma melhor qualidade de vida, sildenafil, bosentana e selexipague, mais reabilitação tiraram minha filha da cama. Ela é jovem e cheia de vontade de viver, e em cima de uma cama isso não é possível, não tirem o direito dela viver, poder voltar a

estudar, sair, realizar seus sonhos..., já tem muitas limitações, muitas medicações, presa ao cilindro de oxigênio...por favor, ela precisa da terapia combinada, 3 ou 4 medicações, os médicos estudam muito para saber o que é melhor para seus pacientes..."

Profissional da saúde

"O protocolo do MS está defasado em relação a inúmeros guidelines de vários países. A tripla terapia é o mínimo que deveria ser contemplado, e as várias associações possíveis para melhorar a qualidade de vida dos pacientes deveria ser revista levando em conta os dados de mundo real. Aqui em Pernambuco já atuamos com todas as duplas terapias e muitos pacientes só melhoram consideravelmente com a tripla terapia. Como o protocolo não contempla em muitos casos o paciente precisa judicializar ou comprar o mais barato dos três medicamentos. Em Pernambuco temos um comitê assessor de Hipertensão Arterial Pulmonar de atuação de longos anos e com vasta experiência que propôs um modelo de protocolo robusto com base na melhor bibliografia e na experiência clínica que nós da Secretaria Estadual balizamos e enviamos através desta consulta pública."

Secretaria Estadual de Saúde

"Acho que deve ser incorporado não só a terapia dupla (Iloprosta + bosentana e Sildenafil + bosentana), assim como a associação Tadalafila + Ambrisentana - que não foi comentada no relatório da Conitec, mas é uma das combinações que tem resultados mais robustos (apesar da não incorporação da tadalafila no SUS). Apesar de não termos a associação Sildenafil+ ambrisentana em trabalhos científicos, verificamos sua efetividade na prática, visto que a bosentana em bula tem interação medicamentosa com o sildenafil. Outra coisa que deveria ser discutida é a terapia Tripla com Inibidor de fosfodiesterase + ERA + prostanoide para os pacientes com persistência da piora clínica mesmo em uso de dose máxima da associação dupla."

Profissional da saúde

"Acompanho o tratamento de HAP da minha esposa há quase 15 anos, sei da gravidade dessa doença e acredito que devido ao uso das medicações, ela tem conseguido manter um quadro relativamente estável porém já é sabido que por estar em dose máxima de medicação daqui para frente haveria a necessidade de outros medicamentos para o tratamento. Sendo assim sou a favor que essas medicações sejam incorporadas ao SUS assim como outras opções que houver para o tratamento da doença além disso

considerando o alto custo dessas medicações, fica inviável adquirirmos com recursos próprios."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Como paciente iniciei o tratamento com Sildenafila 20mg e tive pouca melhora na qualidade de vida. Em pouco tempo tive que passar para 4 comprimidos de 8/8h. E assim mesmo sentia muito cansaço, falta de ar, taquicardia e sensação de desmaio a pequenos esforços. Tinha muita falta de ao tomar banho e dificuldade para comer. Nesse período meu exames de NT-proBNP subiram de 63 pg/mL para 9.550 ph/mL. Um mês após início da terapia combinada (sildenafila + Bosentana), já senti uma boa melhora e 3 meses após meu NT-proBNP apresentava 3.227pg/mL e mais 3 meses 1.118 pg/mL. Estava quase levando uma vida normal quando tive que suspender o Bosentana devido a toxicidada hepática ... Sem a terapia combinada voltei a ter as dificuldades anteriores, ou seja, perdi os benefícios adquiridos e melhora da qualidade de vida conseguidos com a terapia combinada."

Paciente

"Essa questão ficou ambígua e pode induzir o paciente ao erro. Não sou a favor da recomendação inicial emitida pela Conitec, que é a combinação do Sildenafila e Bosentana, mas sou a favor da incorporação do Selexipague ao PCDT da HP em terapia combinada com o Bosentana ou Ambrisentana, uma vez que estudos científicos recentes mostram a eficácia da combinação dessas drogas. Sabe-se que a combinação Bosentana e Sildenafila é muito pouco ou nada eficaz . Portanto, a recomendação da Conitec é a pior de todas para os pacientes, devendo, por esse motivo, ser rejeitada. Denota-se que o aspecto econômico foi o principal critério empregado na decisão da Conitec, que demonstrou, dessa forma, ter cometido um grave equívoco. Há de se considerar em primeiro lugar a eficácia do tratamento. Do que adianta a economia se o tratamento proposto não é eficaz? Por todo o exposto, nós, pacientes de HP, que sofremos com uma doença rara, grave, incurável, progressiva, com alto risco de mortalidade e que limita nossa vida em todos os aspectos e cujas medicações possuem um alto valor de custo, pugnamos para que a combinação Selexipague e Bosentana faça parte do novo PCDT da HP."

Paciente

"Minha prima foi diagnosticada com HAP há alguns anos, e a doença evoluiu muito rapidamente, sendo que em alguns meses após o diagnóstico ela chegou a ficar um mês internado na UTI, com expectativas muito baixas de melhora. Por destino, ela teve uma leve recuperada, conseguiu ter alta, mas com o tratamento tradicional ela ainda muita dificuldade de fazer qualquer atividade cotidiana, levando uma vida completamente improdutiva, precisando de ajuda até para atividades corriqueiras, como trocar de roupa. Mesmo sendo tratada em um hospital de referência (Incor), com acompanhamento de profissionais excelentes, o quadro dela apenas melhorou com o uso de três medicamentos combinados: Sildenafila, Ambrisentana e Iloprosta. Graças a esses três medicamentos, apesar de não poder realizar muito esforço, hoje ela tem uma vida mais digna e saudável. Para mim é surpreendente vê-la voltar a conseguir cuidar de si própria, depois de tanto sofrimento que ela passou. Por isso acho de extrema importância que o tratamento com esses três medicamentos seja incorporado ao SUS, para garantir uma vida digna a todas as pessoas que têm HAP."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"O uso associado de sildenafila com outros medicamentos já incorporados no SUS é algo estabelecido na prática clínica e uma realidade dos gestores locais. Ocorre que em razão das demandas judiciais, que obrigam os estados a fornecerem essas associações mesmo sem estarem previstas no PCDT do Ministério da Saúde, o acesso ás combinações já acontecem. A inclusão dessa possibilidade no PCDT oficial racionaliza o uso, orienta acerca das preferências em relação ao custo efetividade e permite uma responsabilização mais justa acerca do financiamento entre as esferas de gestão do SUS."

Secretaria Estadual de Saúde

"Pacientes com hipertensão arterial pulmonar possuem prognóstico ruim, muitos deles sendo jovens e economicamente ativos. Internações de repetição prejudicam a qualidade de vida do paciente e oneram o sistema de saúde. Os guidelines internacionais de entidades de respeito e experiência na área já sugerem tratamento inicial com 3 classes medicamentosas para alguns grupos de pacientes. A incorporação dessas medicações melhorará a capacidade de manejo dos pacientes, com potencial de economia em internações, melhora de sobrevida e manutenção de capacidade de trabalho dos pacientes, melhorando também a qualidade de vida do paciente. A incorporação de

medicações diferentes auxilia no manejo de efeitos colaterais e amplia as possibilidades dos médicos de individualizar o melhor tratamento para cada paciente, baseado na gravidade do caso, nas contra-indicações ou preferências de acordo com cada perfil de paciente."

Profissional da saúde

"Sildenafila e bosentana são o tratamento inicial mínimo para a grande maioria dos pacientes com hipertensão pulmonar do grupo 1, mas outras medicações devem ser acrescentadas, incluindo ambrisentana, iloprosta, selexipague e riociguate, pois beneficiam subgrupos importantes de pacientes."

Profissional da saúde

"Sou responsável pelo Centro de Referência de Hipertensão Pulmonar ... Sou favorável a incorporação de terapia combinada, porém não restrita somente a bosentana e sildenafila, pois alguns pacientes podem apresentar toxicidade hepática à bosentana (7%) e muitos podem não atingir o alvo terapeutico com esta combinação sendo necessária a troca de sildenafila para riociguate, OU da bosentana para ambrisentana Ou associada de Iloprost ou selexipague.."

Profissional da saúde

"Tenho uma paciente com HAP idiopática, com diagnóstico há 6 anos, em uso de bosentana e sildenafila. Custo muito alto para família. Associamos Iloprost devido à progressão de doença em NYHA IV, foi submetida à septostomia atrial, e aguarda está sendo avaliada para transplante. Sou a favor não só da liberação para combinação sildenafila/bosentana, como também terapia combinada tripla com Iloprost. Os efeitos hemodinâmicos e sintomáticos são expressivos logo após a administração."

Profissional da saúde

Aproximadamente 24% (n = 141) informaram que tiveram experiencia com ambrisentana, 25% (n = 147) bosentana, 20% (n = 115) com iloprosta, 38% (n = 220) sildenafila, 5% (n = 28) selexipague. Adicionalmente, 1% (n = 6) contribuições informaram o uso de tadalafila.

Entre as associações de medicamentos, possíveis de identificação por meio dos relatos apresentados na CP, os mais prevalentes foram bosentanta associado a sildenafila (n = 49), ambrisentana associado a sildenafila (n = 30), ambrisentana associado a iloprosta e sildenafila (n = 29), bosentana associado a iloprosta e sildenafila (n = 26) e bosentana associado a selexipague e sildenafila (n = 17).

1.2.3. TERAPIAS ASSOCIADAS

Os temas mais citados nas contribuições de relato de experiência e opinião foram:

- Efetividade do tratamento.
- Qualidade de vida.
- Baixa efetividade do tratamento
- Redução de complicações relacionadas a doença.
- Dificuldade administração (inalatório)
- Eventos adversos.
- Dificuldade de acesso ao tratamento
- Judicialização

As principais abordagens sobre os efeitos positivos do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

> *"Antes dos medicamentos minha mãe sentia muita falta de ar, fadiga, sensação de desmaio. Após os medicamentos vem tendo um resultado muito bom, consegue fazer caminhada, não tem mais sensação de desmaio, e vai levando uma vida normal com pequenos esforços."*
>
> **Familiar, amigo ou cuidador de paciente**

> *"Mudou a minha vida completamente. Eu sobrevivia antes dos medicamentos. Após iniciar o tratamento, minha vida mudou. Hoje tenho uma vida normal. Claro, me cansaço diante de um esforço muito intenso, mas só de conseguir desempenhar atividades do dia-a-dia já é uma grande vitória."*
>
> **Paciente**

> *"Percebi que a melhoria na qualidade de vida dela e de toda família aumentou, porque não se trata só do paciente mas de toda uma família é uma luta diária para manter*

aqueles que amamos bem e esses medicamentos são de grande importância para os pacientes."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"A qualidade de vida melhora absurdamente, coisas muito simples que qualquer pessoa poderia fazer antes não tinhamos condições e com o uso dos medicamentos tudo se torna mais fácil e esperançoso."

Paciente

"A terapia combinada tem sido essencial para minha melhor qualidade de vida. Não faço mais uso de oxigênio, pude continuar trabalhando e diminuiu as idas ao hospital."

Paciente

"Com a terapia combinada tive uma grande melhora na qualidade de vida. Conseguia sair para pequenas caminhadas, fazer pequenas compras, arrumar minha casa, estender um lençol na cama, tomar banho sem sentir falta de ar, comer melhor, ou seja, ter uma vida quase normal."

Paciente

"A partir do uso combinado dos medicamentos a minha prima conseguiu voltar a realizar atividades do dia a dia, como dormir deitada, trocar de roupa, limpar a casa, prepara as refeições. Ainda com muitas restrições, mas a reconquista da dignidade é muito marcante."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Meus pacientes tiveram uma sobrevida de cerca de 10 anos após o uso dessas medicações, com grande melhora da qualidade de vida. Acredito que se acrescentar o selexipague poderemos melhorar mais ainda essa possibilidade de aumento de sobrevida."

Profissional da saúde

"Quando fui diagnosticado no ano de 2001, recebi da médica uma previsão de 6 meses de vida, passei por procedimentos de teste de medicamentos e quando foi disponibilizado no

SUS passei a tomar desde então. O maior resultado positivo é que contrariando a previsão da médica estou vivo, tomando os medicamentos há mais de 18 anos."

Paciente

"Tenho uma paciente com HAP idiopática, com diagnóstico há 6 anos, em uso de bosentana e sildenafila. Custo muito alto para família. Associamos Iloprost devido à progressão de doença em NYHA IV, foi submetida à septostomia atrial, e aguarda está sendo avaliada para transplante. Sou a favor não só da liberação para combinação sildenafila/bosentana, como também terapia combinada tripla com Iloprosta*. Os efeitos hemodinâmicos e sintomáticos são expressivos logo após a administração."*

Profissional da saúde

"A melhora do quadro de HAP foi instantânea a partir do tratamento. Ela começou com ambrisentana que já possibilitou muita melhora, como parar de enjoar, sentir tontura, sensação de afogamento e inchaço, tudo isso melhorou logo na primeira semana de medicação, mas ela ainda sentia alguma fadiga, inchaço das pernas e sensação de esgotamento após qualquer atividade que exigia um pouco mais... que logo foi resolvido após iniciar o iloprosta, onde ela teve uma real sensação de possibilidade de viver uma vida próxima do normal."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"A resposta dos pacientes quando submetidos a terapia combinada mudou a sobrevida dos pacientes tratados com HAP e isso é visível no acompanhamento ambulatorial. A melhora no controle de sintomas e qualidade de vida dos doentes, assim como redução em progressão são notáveis."

Profissional da saúde

"com a terapia combinada o paciente melhorou qualidade de vida, pode voltar a trabalhar, e a doença estabilizou, principalmente com a associação ambrisentana e sildenafila. Infelizmente com bosentana tive varios casos de hepatotoxicidade e tive que suspender. A associação de sildenafila, ambrisentana e iloprosta melhorou a qualidade de vida e a classe funcional do paciente. Com o selexipague via oral o paciente voltou a trabalhar."

Profissional da saúde

As principais abordagens sobre os efeitos negativos do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"No início um pouco de dor de cabeça e membros inferiores, que logo passaram após período de adaptação."

Paciente

"A terapia combinada Bosentana e Sildenafila não surtiu efeito, ou seja, não melhorei com o acréscimo da Sildenafila ao tratamento."

Paciente

"Apenas efeitos colaterais no estômago e trato digestivo , acompanho com Omeprazol."

Paciente

"No caso do iloprost tem a dificuldade de operação do mesmo, que tem que ser feito várias vezes ao dia, com inalações que interrompem as atividades de trabalho e/ou estudo. Além disso, ocorre irritação da boca, nariz e face."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Os medicamentos possuem efeitos negativos já demonstrados na bula. Todos os efeitos negativos são suportáveis quando se quer viver. A doença é progressiva os medicamentos não curam, apenas prolongam o nosso tempo de vida, e estão sendo eficientes nisso.."

Paciente

"Meu único ponto negativo seria com relação ao medicamento Iloprosta sendo extremamente cansativo você fazer de 6 a 9 inalações diárias a cada 3 horas. Sem contar que os médicos não te contam que o seu nariz vai ficar todo assado por dentro ao ponto de sangrar, o tem o gasto com os inaladores que quebram facilmente a malha vibratória quando limpamos os aparelhos, no meu caso já é o 3º e tem também o gasto com as pilhas ou você compra pilhas recarregáveis ou você fica na mão com as pilhas comuns mas isso ninguém te fala, e tem também as seringas e agulhas diárias para tirar a medicação da

ampola. Espero sinceramente que o medicamento Selexipag chegue aos pacientes porque só a gente que luta todo dia pra viver é que sabe o que passamos quando não temos acesso a essas medicações."

Paciente

"Alguns pacientes precisam de apoio na fase de titulação de dose do selexipague ou iloprosta Inalada, por eventos adversos não sérios, mas quando são bem orientados e suportados, o ajuste de dose é bem tolerado.."

Profissional da saúde

As principais abordagens sobre as facilidades do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"Redução de internações."

Paciente

As principais abordagens sobre as dificuldades do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"A dificuldade é que nem todos os estados se sentem na obrigação de fornecer o medicamento para os portadores da doença, como não tem preocupação com a família dos demais eles não fazem questão de se importar que mandar os estoques de fornecimento preparados."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Piora clínica funcional em alguns pacientes, pois houve demora na introdução da terapia combinada. Por questões de dificuldades no acesso, pacientes iniciaram tratamento com monoterapia e somente após ´piora iniciaram a terapia combinada."

Profissional da saúde

"Foram muitas exigências e alguns meses de espera até que a medicação fosse liberada."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"A dificuldade é a falta de regularidade da medicação na farmácia de alto custo, dificultando um resultado satisfatório no meu tratamento."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Uma dificuldade que percebi para minha esposa é inserir em sua rotina as inalações requeridas do medicamento iloprosta."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Minha dificuldade com alguns deles foi conseguir quando precisei , como o selexipague. Minha doença avançou ai tive que entrar na justiça para conseguir outro ainda fora da lista do SUS. A dificuldade de conseguir agravou a minha doença ai tive que ir p um mais caro q consegui na justiça."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"A grande dificuldade é o acesso, ainda muito difícil para medicações como o riociguate, o selexipag e, em menor grau, a iloprosta. Limitar excessivamente o acesso implica em negar aos pacientes o tratamento por múltiplas vias necessário para impedir a progressão da doença."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"a dificuldade persiste em tentar prescrever mais de um medicamento, porque o PCDT atual não considera dupla, nem tripla terapia já com os medicamentos propriamente dito, mesmo em combinações duplas e triplas, o manejo deles é relativamente fácil e rápido e nem todos os pacientes apresentas eventos adversos."

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

"Não ter acesso ao tratamento adequado e precisar ficar desprendendo meu tempo de farmacêutica, explicando como eles darão um jeito para serem tratados, como acessar a farmácia de dispensação, o direito de entrar com judicialização e como acessar o tratamento mais barato pela farmácia. Resumindo, o cuidador faz um via sacra para conseguir o tratamento, e precisa ser o cuidador, porque o paciente na maioria das vezes não está apto à correr atrás desses tramites, por estar debilitado. Tudo que é resultante

da desatualização do PCDT de HAP com falta de um fluxo de dispensação/acesso bem definido."

Profissional da saúde

Assim, as categorias foram agrupas e estão apresentadas conforme os riscos e dificuldades do tratamento, assim como benefícios e facilidades do tratamento, conforme demonstram as figuras 3 e 4.

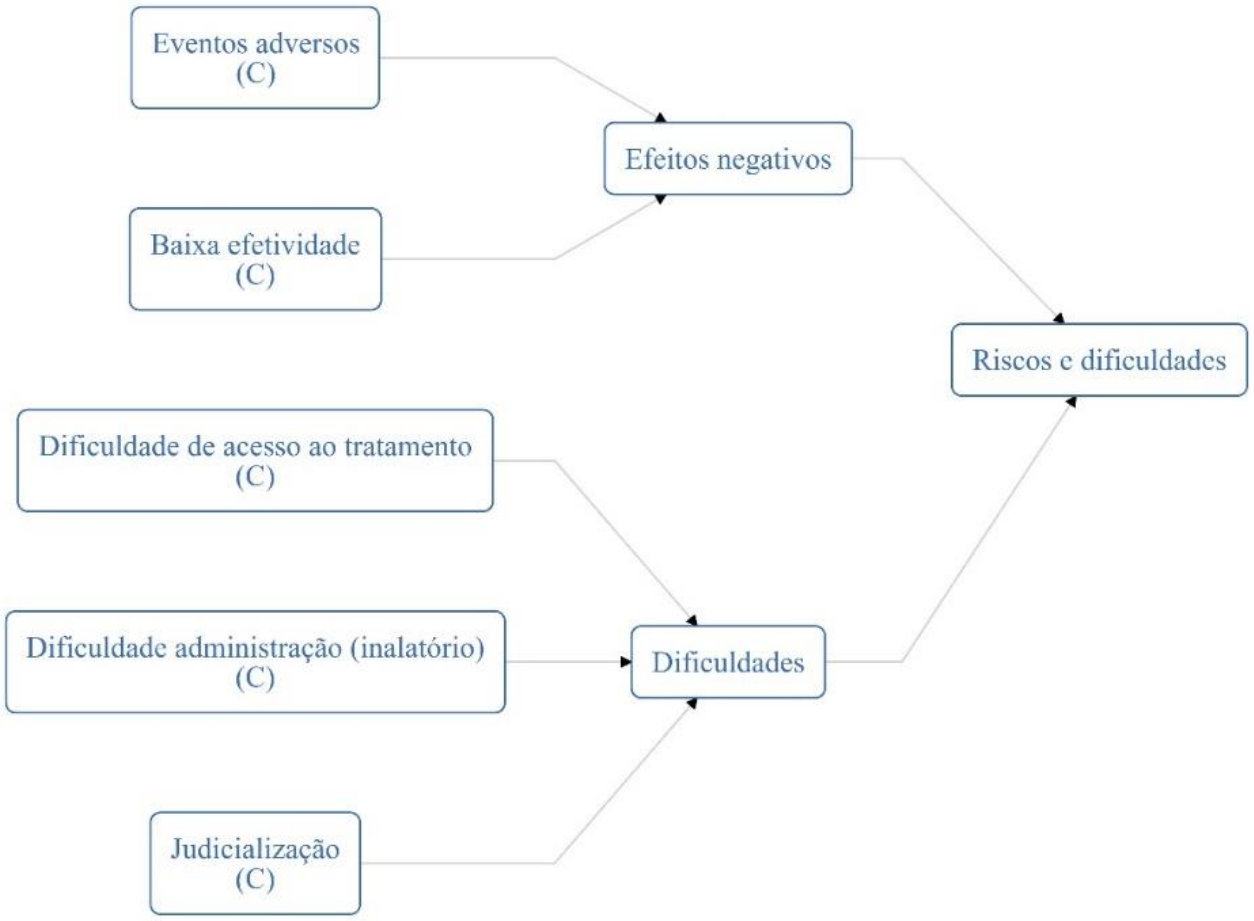


Figura 3. Riscos e dificuldades do tratamento realizado com terapia associada.



Figura 4. Benefícios e facilidades do tratamento realizado com terapia associada.

1.2.4. TERAPIA ISOLADA

Os temas mais citados nas contribuições de relato de experiência e opinião foram:

- Efetividade do tratamento.
- Qualidade de vida.
- Baixa efetividade do tratamento
- Redução de complicações relacionadas a doença.
- Eventos adversos.
- Dificuldade de acesso ao tratamento

As principais abordagens sobre os efeitos positivos do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

> *"Antes de usar o medicamento senti muita falta de ar ao esforço físico, hoje com o uso do ambrisentana, praticamente não sinto nada."*
>
> **Paciente**

"Faço uso da ambrisentana e sei como ela fez diferença na estabilização da minha doença de base (HAP) e, assim, na minha qualidade de vida. Minha dispneia melhorou bastante e hoje consigo realizar algumas atividades que não conseguia anteriormente."

Paciente

"Iniciei com sildenafila onde tive uma melhora mínima, mesmo com o uso de sildenafila fiquei na UTI por edema abdominal, após ambrisentana onde realmente senti uma diferença significativa e na sequência o iloprosta onde realmente senti que o quadro tinha se estabilizado."

Paciente

"Uma grande melhora na minha saúde , como por exemplo aos 28 anos poder tomar banho sozinha, coisa que sem eles eu não consigo.."

Paciente

"Tive melhora, ganhei mais resistência aos esforços e diminuição de tosse."

Paciente

As principais abordagens sobre os efeitos negativos do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

"No início tive uma melhora, mas agora já não está tão eficaz, porque precisa ser associada outra medicação a atual."

Paciente

"Hepatotoxidade pela Bosentana (cerca de 10% dos pacientes). Pouca comodidade posológica com Iloprosta. Naúseas frequentes com Selexipague."

Profissional da saúde

".. sentia alguma fadiga, inchaço das pernas e sensação de esgotamento após qualquer atividade que exigia um pouco mais..."

Paciente

“Com bosentana tive quadros de hepatotoxicidade e tive que trocar para ambrisentana.”

Paciente

“Maior mortalidade quando se usa Sildenafila isoladamente em pacientes graves, sem controle hemodinâmico.”

Profissional da saúde

As principais abordagens sobre as dificuldades do tratamento trazidas pelas contribuições na CP são exemplificadas pelos comentários apresentados na sequência:

“O único aspecto negativo é que como é uma medicação muito cara e portanto fornecida apenas pela secretaria de saúde, ficamos dependentes da disponibilidade dela no serviço.”

Paciente

“A minha dificuldade está sendo o acesso pois é preciso fazer um cateterismo para receber a medicação não vejo necessidade desta exigência de um exame tão invasivo. Se nos exames de imagem constam a hipertensão pulmonar, como a tomografia e ecocardiograma.”

Paciente

“A falta do medicamento. O que implica numa piora grande no quadro geral da doença.”

Paciente

Assim, as categorias foram agrupas e estão apresentadas conforme os riscos e dificuldades do tratamento, assim como benefícios e facilidades do tratamento, conforme demonstram as figuras 5 e 6.



Figura 5. Riscos e dificuldades do tratamento realizado com terapia isolada.



Figura 6. Benefícios e facilidades do tratamento realizado com terapia isolada.

1.3. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTIFICAS

1.3.1. PERFIL DOS PARTICIPANTES

Foram recebidas 125 pelo formulário para contribuições técnico-científica por meio da CP nº 06/2022, sendo 105 de pessoas físicas (84 %) e 20 de pessoas jurídicas (16 %) (Quadro 19).

Quadro 19. Contribuições técnico-científica da CP nº 06/2022.

Características	Número absoluto	Porcentual
Pessoa física	105	
Paciente	16	15,2
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	26	24,8
Profissional de saúde	60	57,1
Interessado no tema	3	2,9
Pessoa jurídica	20	
Empresa	2	10,0
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	15,0
Instituição de ensino	3	15,0
Instituição de saúde	0	-
Secretaria Estadual de Saúde	2	10,0
Secretaria Municipal de Saúde	0	-
Sociedade médica	9	45,0
Grupos/associação/organização de pacientes	1	5,0
Outra	0	-

Com relação às características demográficas relatadas pelos participantes, 68,6% são do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (69,5%), na faixa etária de 40 a 59 anos (48%) e da região Sudeste (61,9%) (Quadro 20).

Quadro *20.* Características demográficas relatadas pelos participantes da CP nº 06/2022 por meio do formulário técnico-científico.

Características	Número absoluto	Porcentual
Sexo		
Feminino	72	68,6
Masculino	33	31,4
Cor ou etnia		
Amarelo	0	-
Branco	73	69,5
Indígena	0	0,0
Pardo	25	23,8
Preto	7	6,7
Faixa etária		
menor 18	1	1,0
18 a 24	5	4,9
25 a 39	29	28,4
40 a 59	49	48,0
60 ou mais	18	17,6
Regiões brasileiras/País estrangeiro		
Norte	6	4,8
Nordeste	22	17,5
Sul	12	9,5
Sudeste	78	61,9
Centro-oeste	8	6,3
País estrangeiro	0	-

1.3.2. ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES

De todas as contribuições técnico-científica recebidas na CP nº 06/2022, quatro discordam e 116 concordam com a recomendação preliminar da Conitec, no entanto todas as contribuições indicam a necessidade da inclusão de maior quantidade de terapias associadas entre os medicamentos disponíveis. A seguir serão apresentadas as contribuições de forma detalha conforme os itens de avaliação, sendo estes: evidências clínicas; avaliação econômica; e impacto orçamentário.

1.3.3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Entre as contribuições que relacionadas as evidências clínicas foram apresentados os seguintes comentários:

> *"Essa não será a primeira vez em que a CONITEC opta por desprezar a comunidade científica, realizar a própria análise baseada em critérios definidos de forma arbitrária e que desconsideram as particularidades da doença. A partir desta avaliação deficiente, em 2014 foi gerado o mais recente protocolo de tratamento de hipertensão pulmonar no Brasil, anacrônico insuficiente e em não conformidade com as melhores práticas universais."*
>
> **Profissional da saúde**

O PCDT vigente publicado em 2014 está em processo de atualização e será submetido a avaliação na Conitec e posterior consulta pública. O documento em questão, que foi disponibilizado por meio da CP nº 06/2022, trata-se de um relatório de recomendação frente a disponibilização de medicamentos em terapia combinada para pacientes com HAP, o qual compor um dos aspectos relacionados a nova versão do PCDT. Assim, as inconformidades e sugestões de melhoria poderão ser realizadas a posteriori mediante CP da nova versão do PCDT.

> *"Há conclusões risíveis advindas da análise desse relatório. Segundo ele, na página 46 o uso de sildanefil gerou um prejuízo maior do que o uso de placebo na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, quando comparado com iloprost mais bosentana. Ou seja, sildenafil é pior do que placebo, segundo a análise técnica da CONITEC. E muito pior (mais de 100 m de diferença). Inacreditável. E, obviamente, incorreto"*
>
> **Profissional da saúde**

Frente ao comentário apresentado, a meta-análise em realizada considerando a população independente do risco demonstrou que o uso da sildenafila foi inferior ao placebo, no entanto deve ser levado em consideração as informações contidas na avaliação da qualidade metodológica desta comparação. A avaliação da qualidade metodológica por meio do

confidence in network meta-analysis (CINeMA) demonstrou que a comparação placebo e sindenafila 40 mg possui qualidade da evidência muita baixa, devido a viés dos estudos de origem, heterogeneidade e inconsistência. Assim, devido a apresentar a qualidade da evidência muito baixa há incerteza dos efeitos apresentados, uma vez que provavelmente terá suas estimativas alteradas com a publicação de novos estudos.

"A referência 22 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Estudo em crianças, com desfecho único de teste ergo-espirométrico."

Profissional da saúde

"A referência 23 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Outro estudo em criança."

Profissional da saúde

"A referência 59 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em recém-nascidos."

Profissional da saúde

"A referência 67 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes pediátricos."

Profissional da saúde

"A referência 69 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes da população pediátrica"

Profissional da saúde

"A referência 85 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes da população pediátrica."

Profissional da saúde

"Trinta e três artigos incluídos deveriam ser eliminados por: 1) tratar de grupos diferentes do escopo desse documento: crianças ..."

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Frente aos comentários dos estudos que consideraram população pediátrica, conforme pergunta de pesquisa realizada durante as reuniões de escopo e validas pelo Ministério da Saúde não houve restrição para a população adulta, assim foram incluídos estudos que envolvam a população pediátrica. No entanto, deve ser ressaltado que em nenhuma análise realizada foram considerados de forma conjunta os estudos da população adulta e pediátrica, assim foram realizadas análise individualizadas conforme apresentado no Anexo 1. E devido a ausência de desfechos e indicadores da população pediátrica para a construção dos modelos econômicos, os dados que sustentaram as análises econômicas são oriundos da população adulta (conforme apresentado no anexo 2, quadro 1).

"A referência 19 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. É um subgrupo do estudo da referência 18, o SUPER-1. Incluir essa referência significa incluir os mesmos pacientes 2 vezes. Erro inacreditável na análise metodológica do relatório"

Profissional da saúde

"A referência 24 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 26 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 27 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 30 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 31 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 33 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 29. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 35 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subgrupo do estudo da referência 34. Os pacientes foram incluídos duas vezes."

Profissional da saúde

"A referência 50 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subanálise do do estudo da referência 46."

Profissional da saúde

"A referência 51 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subanálise do do estudo da referência 46."

Profissional da saúde

"A referência 52 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Subanálise do do estudo da referência 46."

Profissional da saúde

"Vinte e um artigos incluídos deveriam ser eliminados por serem análises de subgrupos de artigos maiores, também incluídos na NMA e, portanto, implicando em contabilização duplicada de pacientes (referências 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53)."

Sociedade Médica

"Um outro ponto de atenção em relação a análise diz respeito aos dados de pacientes únicos de cada estudo pivotal, que podem estar sendo computados mais de uma vez. Como por exemplo, no caso de sildenafila (Estudo SUPER (45)), com o conjunto de evidências apresentado no quadro 3, do relatório da CONITEC do qual trata esta consulta pública, de estudos incluídos por desfecho (46). Além do estudo pivotal (45), também são incluídas uma análise post-hoc de um subgrupo de pacientes (36) e uma análise de qualidade de vida (47). O mesmo foi observado para outros estudos, como STARTS-1 (48–

51), e GRIPHON (9,26,52–57). Não é possível afirmar se os dados dos estudos pivotais computados na meta-análise foram inseridos juntamente com as análises de subgrupos dos mesmos. A inclusão dos dados dos pacientes de maneira duplicada, no caso do estudo pivotal e de suas sub-análises, pode comprometer os resultados da meta-análise."

Industria fabricante do medicamento

Frente aos comentários referentes a duplicidade de artigos do um mesmo estudo, as análises foram realizadas considerando a população de um único estudo, ou seja, a população dos estudos não foi incluída mais de uma vez. Conforme apresentado na página 81 "Foram incluídos 69 artigos provenientes de 39 ECRs e 7 estudos de coorte (5 prospectivos e 2 retropesctivos), os quais são apresentados no Quadro 4" é possível identificar que foi avaliado a presença de diferentes artigos de origem de um mesmo estudo, demonstrando assim que foram acessados todos os artigos disponíveis de cada estudo principal. O protocolo de revisão foi estruturado visando a identificação e remoção de potenciais duplicidades de dados em uma análise, conforme pode ser observado na página 75 "Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo) e. As revisões, sistemáticas ou não, encontradas na busca de literatura serviram base para a inclusão dos artigos originais como item de busca manual, evitando assim a duplicidade de estudos". Adicionalmente, é importante destacar que houve equívoco nos comentários apresentados com relação ao estudo 24 (Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):177) ser uma análise de subgrupo do estudo 29 (Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2522-33.), o estudo 24 possui o registro NCT00159913 no Clinical Trials e avalia população pediatria e o estudo 29 possui o registro NCT01106014 no Clinical Trials e avalia população adulta, além de avaliarem medicamentos diferentes. Assim, as análises foram realizadas considerando os dados da população inicialmente prevista nos estudos, ou seja, não foram realizadas análises considerando subgrupos dos estudos originais.

"A referência 21 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Estudo terminado precocemente por questões de segurança"

Profissional da saúde

Frente ao comentário com base na referência 21 do anexo 1 (Vizza CD et al. Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. BMC Pulm Med. 2017;17(1):44) trata-se de um artigo com base no ECR com registro NCT00430716 no Clinical Trials, no qual é informado que "Este estudo foi encerrado por recomendação de um Comitê de Monitoramento

de Dados independente. A decisão não foi baseada em nenhuma preocupação de segurança". Assim, o estudo foi mantido uma vez que a informação disponibilizada no *Clinical Trials* aponta que não houve relação com questões de segurança.

"A referência 77 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Descrição de metodologia e do protocolo, sem dados."

Profissional da saúde

"Trinta e três artigos incluídos deveriam ser eliminados por: ... (4) resumos apresentados em congressos."

Sociedade Médica

Frente ao comentário com base na referência 77 do anexo 1 (Preston I, Frantz R, Hemnes A, Rosenkranz S, Skaara H, Pfister T, et al. Rationale and design of trace: A double-blind, placebo-controlled phase 4 study in pulmonary arterial hypertension to assess the effect of selexipag on physical activity, patient-reported symptoms and their impact, in daily life. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(MeetingAbstracts), ela foi mantida por complementar informações do estudo TRACE (NCT) e que também possui como estudo publicado a referência 76 (Howard L, Rosenkranz S, Frantz R, Hemnes A, Pfister T, Shiraga Y, et al. Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Randomized Controlled Study with Selexipag (Trace). Chest. 2020;158(4):A2449-A51.)

"A referência 39 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Os pacientes desse estudo não são do grupo I e sim do grupo II...."

Profissional da saúde

"A referência 60 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo II de hipertensão pulmonar, não do grupo I"

Profissional da saúde

"A referência 61 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo II de hipertensão pulmonar, não do grupo I"

Profissional da saúde

"A referência 66 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo III de hipertensão pulmonar, não do grupo I"

Profissional da saúde

"A referência 68 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo V de hipertensão pulmonar, não do grupo I"

Profissional da saúde

"A referência 71 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo II de hipertensão pulmonar, não do grupo I"

Profissional da saúde

"A referência 79 do Primeiro Anexo deve ser excluída da análise. Análise em pacientes do grupo III de hipertensão pulmonar, não do grupo I."

Profissional da saúde

"Trinta e três artigos incluídos deveriam ser eliminados por: 1) tratar de grupos diferentes do escopo desse documento: .... pacientes pertencentes aos grupos 2, 3, 4 e 5 da classificação de Hipertensão pulmonar (referências 22,23, 39, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79, 82, 83, 85);"

Sociedade Médica

Frente aos comentários apresentados e considerando as questões relacionadas aos estudos que não foram respondidas previamente, as referências foram revisadas e foi constado que as 39, 57, 60, 65 e 70 são pertencentes a grupos diferentes do grupo 1, as referências 61 e 66 são relacionadas a estudos do riociguate e foram utilizadas para estabilidade do modelo conforme consta na página 72 "riociguate não possui recomendação em bula aprovada para HAP, no entanto há estudos que avaliam o seu uso nessa população e desta forma foi incluído na pergunta PICO visando a ampliação dos dados incluídos na meta-análise em rede e consequente melhora parâmetros do modelo", a referência 68 conforme registro no clinical trials apresenta como critérios de inclusão no estudo pacientes com HAP, assim foi mantido a análise deste estudo. Desta forma será apresentada nova análise de sensibilidade das NMA com os ajustes conforme classificação clínica da hipertensão pulmonar.

"Sugiro também a análise da seguinte referência Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016. – Nessa referência, metanálise feita de forma adequada, obedecendo critérios internacionais o uso de terapia combinada sequencial esteve associado à redução no tempo de piora clínica."

Profissional da saúde

Frente a meta-análise apresentada, conforme referência informada, esta apresenta alguns pontos que inviabilizariam a sua reprodução no presente relatório de recomendação. As análises são apresentadas considerando a comparação entre monoterapia e terapia combinada, no entanto o processo de recomendação incorporação de tecnologias por meio da Conitec prevê a indicação de quais os tratamentos específicos seriam recomendados, visando o processo de incorporação e orçamento frente a essas tecnologias. Adicionalmente, na referida meta-análise foram incluídos estudos sem a indicação em bula conforme registro na ANVISA para a população definida conforme critérios apresentados na pergunta de pesquisa. Assim, compreendemos a análise realizada no referido estudo, no entanto a mesma não poderia ser replicada neste relatório de recomendação.

> *"Trinta e três artigos incluídos deveriam ser eliminados por:... 2) metodologia fraca, como ausência de grupo controle, número de pacientes inferior a 30, interrupção precoce (36 37, 55, 56, 62, 63, 74, 78, 80, 84)."*
>
> **Sociedade Médica**

Frente ao comentário apresentado foram incluídos no relatório "Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo) . As revisões, sistemáticas ou não, encontradas na busca de literatura serviram base para a inclusão dos artigos primários como item de busca manual, evitando assim a duplicidade de estudos.", os quais apresentam diferentes construções metodológicas e quantidade de participantes. A exclusão de estudos devido a sua metodologia não é uma boa prática recomendada na condução de revisões sistemáticas, uma vez que reduz a qualidade geral das evidências devido ao viés de publicação e seleção.

> *"O comparador escolhido para NMA foi a Sildenafila. Não fica clara a razão da escolha, uma vez que esse mesmo documento (página 46) classificou a Sildenafila como sendo inferior ao placebo, para o tratamento de pacientes com HAP "A NMA demonstrou que sildenafila 40 mg possui um resultado clínico inferior quando comparado ambrisentana 5 mg, bosentanta 125 mg, bosenta nta 250 mg, iloprosta 5 mcg, Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg, placebo, Sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg e sildenafila 50 mg. Mais uma vez a inadequação da metodologia utilizada transparece."*
>
> **Sociedade Médica**

> *"A NMA escolheu apenas a Sildenafila como comparador, com base em custo mais barato. No entanto, o próprio documento na página 46 classificou a Sildenafila como sendo inferior ao placebo, para o tratamento de pacientes com HAP, mostrando uma metodologia inadequada utilizada."*
>
> **Profissional da saúde**

Frente ao comentário apresentado, parece haver uma confusão dos conceitos metodológicos frente a realização de meta-análises diretas e NMA. Enquanto as meta-análises diretas realizam as análises considerando somente a avaliação da intervenção *versus* os comparadores, as NMA realizam a comparação entre todos os itens considerados (intervenção e comparadores). Desta forma, a inclusão da sildenafila como comparador não compromete a realização da NMA, uma vez que foram realizadas as comparações entre os itens listados.

"Dentro deste contexto, a abordagem terapêutica adotada e recomendada pelas diretrizes mais importantes sobre o assunto (reforça que a combinação de medicações é a estratégia de tratamento que mais traz benefícios para as pessoas com HAP. Causa estranheza que a própria CONITEC, em ocasião recente na avaliação de medicação para esta mesma população (processo de NUP 25000.168169/2020), tratou deste tema de forma diferente quando incorporou o Selexipag para o tratamento da HAP: "proposta de incorporação do selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprosta". Frente às considerações elencadas acima, entendemos que a pergunta escolhida para essa NMA é inadequada."

Sociedade Médica

"Selexipague foi avaliado e incorporado pela CONITEC, em 2021, quando foi considerado um tratamento seguro, eficaz e custo-efetivo na perspectiva do SUS. Foi incorporado como terapia combinada para pacientes que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE-5i, como alternativa à iloprosta. Isso mostra que, embora o presente processo de análise não tenha avaliado selexipague em terapia combinada, o mesmo já está incorporado e deve, portanto, ser incluído na próxima atualização do PCDT de HAP em tal esquema de utilização junto à combinação de sildenafila e bosentana, também recomendada pela CONITEC. Isso reforça que, embora a presente avaliação tenha desconsiderado selexipague em terapia tripla como uma alternativa, este regime de tratamento já foi avaliado, apreciado e incorporado pela CONITEC."

Industria fabricante do medicamento

"Por meio da Portaria SCTIE/MS Nº53 de 6 de agosto de 2021, tornou-se pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, selexipague para pacientes adultos com HAP em CF III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE-5i, como alternativa à iloprosta."

Industria fabricante do medicamento

"Não inclusão de selexipague em terapia tripla - Em relação às intervenções, os estudos avaliados deviam incluir os seguintes tratamentos: bosentana, ambrisentana, iloprosta, selexipague ou riociguate, os quais podem estar em monoterapia ou terapia associada. Segundo parecerista, selexipague foi considerado como monoterapia, sendo que apenas 19,5% dos pacientes do estudo GRIPHON foram tratados com monoterapia de selexipague. Em relação à terapia de base para HAP no baseline, 31,2% do total de pacientes recebia terapia combinada (ERA+PDE5i) dupla, 32,9% recebiam PDE5i e 16,4% recebiam ERA. Ademais, destaca-se que existe uma análise especifica detalhando os dados de eficácia de selexipague em terapia tripla com um ERA e um PDE5i."

Industria Fabricante do medicamento

"A custo-efetividade de selexipague em terapia tripla sequencial já foi analisada pela CONITEC e serviu como base para a incorporação do medicamento."

Industria fabricante do medicamento

"Neste contexto, se faz necessária a avaliação das evidências dos estudos clínicos pivotais, como o GRIPHON, o maior estudo de terapia tripla já realizado."

Industria fabricante do medicamento

"Selexipague foi incorporado ao SUS em terapia combinada com um ERA e/ou um PDE5i após a CONITEC analisar o estudo GRIPHON, o maior estudo clínico de utilização de terapia tripla em HAP. Ademais, a CONITEC avaliou a certeza das evidências e da força das recomendações do estudo GRIPHON por meio do sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Para o desfecho primário de morbimortalidade, classificado como crítico, a qualidade da evidência foi classificada como alta.. Da mesma maneira, na atual avaliação, o risco de viés do GRIPHON foi classificado como baixo"

Industria fabricante do medicamento

"Em resumo, a avaliação de risco estruturada e o escalonamento adequado do tratamento são componentes essenciais no manejo do paciente com HAP. Além disso, conforme

preconizado pelas diretrizes internacionais, os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da HAP possuem principal indicação para serem utilizados em conjunto de forma dupla ou tripla, combinando um medicamento por diferente via de sinalização, restando apenas uma indicação residual para tratamento como monoterapia. Dessa forma, a proposta apresentada pela CONITEC manterá ainda uma grande lacuna no cuidado destes pacientes, ao disponibilizar apenas uma possibilidade de combinação (dupla terapia com sildenafila e bosentana), mantendo o restante das drogas em monoterapia, que como comentado, foram também estudadas em combinação e provaram trazer benefícios aos pacientes dentro desta dinâmica de tratamento."

Industria fabricante do medicamento

Frente aos comentários apresentados, conforme recomendação do relatório técnico da Conitec nº 642 e Portaria SCTIE/MS Nº 53, de 6 de agosto de 2021 o uso do selexipague englobou a terapia associada a ERA (ambrisentana e bosentana) e/ou PDE5i (sildenafila). Assim a terapia associada do selexipague possui as seguintes alternativas terapêuticas: selexipague associado a ambrisentana; selexipague associado a bosentanta; selexipague associado a sildenafila; selexipague associado a ambrisentana e sildenafila; e selexipague associado a bosentana e sildenafila. Desta forma, no presente relatório a análise do selexipague foi conservadora, uma vez que o estudo pivotal englobava pacientes em monoterapia, terapia dupla e terapia tripla. E conforme recomendação previamente citada a sua avaliação em monoterapia ou terapia combinada não iria alterar o escopo de avaliação do presente relatório de recomendação. Adicionalmente, o presente relatório de recomendação visa a disponibilização de terapias combinadas adicionais aos que foram recomendados no relatório técnico da Conitec nº 642 e Portaria SCTIE/MS Nº 53, de 6 de agosto de 2021, ou seja, três combinações em terapia dupla e duas combinações em terapia tripla.

"No texto, os desfechos utilizados nos trabalhos a respeito do tratamento de pacientes com HAP são classificados de forma geral como fracos. Deve se considerar que, para uma doença rara, desfechos como mortalidade podem ser inviáveis metodologicamente. Por outro lado, desfechos clínicos combinados mais robustos como: hospitalização, transplante pulmonar, necessidade de medicações vasodilatadoras intravenosas contínuas e mortalidade, ganharam espaço nas publicações que ocorreram a partir de 2008, após recomendação feita no quarto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar (No entanto, negligenciar todo o conhecimento construído a respeito do tratamento de HAP anterior a essa recomendação, pelo fato de os grandes estudos prévios a esta data utilizarem teste de caminhada como desfecho primário, não é aceitável nem do ponto de vista científico, nem do ponto de vista clínico e humanitário, uma vez que são evidentes e

comprovados os efeitos dos tratamentos em monoterapia e em terapia combinada na população alvo, com mudança inquestionável na mortalidade, no quadro hemodinâmico e na capacidade de exercício. O teste de caminhada utilizado como desfecho substituto nos ensaios clínicos anteriores a 2008 é um teste que se relaciona com mortalidade, utilizado para compor os escores atuais de estimativa de prognóstico nestes pacientes, em ferramentas multidimensionais validadas em grandes populações. Além de ser um teste simples, barato e reprodutível, avalia uma habilidade necessária e cotidiana do paciente, estressando o sistema cardiovascular e respiratório, ambos alvos do acometimento hemodinâmico da HAP."

Sociedade Médica

Frente ao comentário apresentado, foram realizadas NMA, conforme anexo 1, para alteração na pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, sobrevida livre de transplante, mortalidade, hospitalização, evento adverso e evento adverso grave. Assim, entendemos que foram avaliados os desfechos apresentados e desfechos complementares que não foram listado na referida contribuição.

"Inclusão de diferentes desenhos de estudo - Além de toda a heterogeneidade presente nos ensaios clínicos randomizados, conforme já demonstrado em outras meta-análises em rede publicadas (58–61), a meta-análise incluiu estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo), aumentando ainda mais o risco de viés da análise."

Industria fabricante do medicamento

Frente ao comentário apresentado, conforme apresentado na página 79 "Na síntese qualitativa foram apresentados os dados dos estudos observacionais e na síntese quantitativa foram avaliados os ECR." fica evidente que os estudos observacionais não foram considerados para a realização das NMA. Os estudos observacionais foram incluídos na busca visando a identificação e apresentação de dados de mundo real, os quais se complementam os dados apresentados por meio da NMA, a qual considerou apenas ECR para a sua realização.

"Estratificação por risco de viés - A avaliação do risco de viés realizada pelo método ROB v2 demonstrou que "a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés de seleção do resultado reportado e viés de dados perdidos, com risco de viés geral alto". A avaliação do risco de viés deve ser realizada, mas ela se baseia no aspecto metodológico de cada estudo. Não são contabilizadas diferenças entre as evidências, como: doenças diferentes (grupos 2, 3, 4 e 5 de hipertensão pulmonar), diferenças nas definições de desfechos entre os estudos, diferenças no tempo de acompanhamento, diferenças no perfil de paciente e

na linha de tratamento. Desta forma, a estratificação das análises por risco de viés não é adequada."

Industria fabricante do medicamento

Frente ao comentário apresentado, não foram apresentadas estratificação das análises por risco de viés. As análises de subgrupo apresentadas, com a indicação de "independente do risco", "risco baixo", "risco intermediário" e "risco alto" estão relacionados ao risco de mortalidade estimada em 1 ano, a qual leva em consideração sinais clínicos de insuficiência no ventrículo direito, progressão sintomas, síncope, classe funcional, teste de caminhada de 6 minutos, exames laboratoriais e de imagem e parâmetros hemodinâmicos.

"Considerando os pontos expostos acima, a análise de qualidade da meta-análise conclui que: "Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram risco de viés elevado. Essa classificação foi obtida devido, principalmente, ao viés de seleção do resultado reportado e viés de dados perdidos. No que diz respeito à qualidade geral do corpo de evidências, ela foi predominantemente muito baixa, mas variou entre muito baixa e alta para as comparações realizadas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência dos resultados incluídos na NMA."

Industria fabricante do medicamento

"Diante do apresentado, a tomada de decisão não pode ser baseada apenas na meta-análise apresentada no relatório, uma vez que ela tem grandes limitações e fragilidades que reduzem o nível de certeza dos efeitos observados. Neste cenário, entende-se que a análise dos estudos pivotais se torna mais confiável para avaliação dos benefícios das terapias que análises de comparações indiretas. Isso é ainda mais relevante quando se considera estudos clínicos robustos (randomizados, duplo-cegos e controlados)."

Industria fabricante do medicamento

"A execução de metanálises para moléculas especificas em HAP é desafiadora dada a evolução do panorama de tratamentos e a mudança no desenho dos estudos clínicos nos últimos 20 anos"

Industria fabricante do medicamento

"A meta-análise que apoia a discussão de incorporação de terapias combinadas apresenta limitações e fragilidades que inviabilizam sua utilização para a tomada de decisão"

Industria fabricante do medicamento

"A melhor evidência disponível indica que, devido a HAP ser uma doença progressiva, os pacientes deveriam ser avaliados a cada 3-6 meses, assim que dá indícios de progressão da doença, ou não mantem parâmetros de baixo risco, a terapia deve ser intensificada através da combinação de drogas que atuam nas diferentes vias ligadas à fisiopatologia da HAP. O relatório apresentado para a incorporação de terapias combinadas no SUS foi baseado em uma meta-análise não publicada realizada para esta avaliação. A realização de meta-análises em HAP é desafiadora, uma vez que enfrentam a alta heterogeneidade entre os estudos em termos de duração, características da população, desfechos, terapias disponíveis e diretrizes de tratamento ao longo do tempo."

Industria fabricante do medicamento

"Desta forma, fica evidente que as meta-análises de terapias especificas que foram utilizadas no relatório da CONITEC apresentam baixa qualidade devido à alta heterogeneidade nos desfechos, tempo de acompanhamento do estudo, número de tratamentos prévios e classe funcional. Uma nova meta-análise que compare estudos antigos com novos, desconsiderando as diferenças metodológicas dos estudos, produzirá evidências de baixa qualidade, que não pode ser a base para a tomada de decisão."

Industria fabricante do medicamento

"Ainda em relação aos desfechos, é questionável a escolha da metodologia NMA para responder às perguntas a respeito dos benefícios de terapia combinada. Considerando se a heterogeneidade de desfechos ao longo do tempo, realizar análises comparativas diretas de desfechos que foram secundários em alguns estudos e primários em outros implica em interpretações diferentes dos resultados, bem como as variações nas estratégias de tratamento e na dosagem das medicações podem propiciar à ocorrência de vieses graves com a utilização da metodologia NMA"

Sociedade médica

Frente aos comentários apresentados, já é consolidado na literatura que as revisões sistemáticas devem ser preferenciais para a tomada de decisões [65-66]. As comparações diretas são consideradas "geralmente mais confiável do que comparações indiretas", no entanto como as comparações diretas podem ser tendenciosas assim "comparações indiretas pode ocasionalmente fornecer estimativas mais confiáveis" do que comparações diretas [67]. Assim, dentre os diferentes tipos de revisões sistemáticas as NMA apresentam o maior nível de evidência para a construção e elaboração de guidelines de tratamento [67]. Assim, a utilização dos estudos pivotais em detrimento de revisões sistemáticas não é adequada, uma vez que as próprias Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde orientam a realização de revisões sistemáticas.

Considerando os comentários e contribuições apresentadas foram realizadas análises de sensibilidade das NMA para a população adulta. Ao ser considerado a alteração da pressão arterial pulmonar foi verificado que os dados foram consistentes com relação avaliação inicial (mantendo direção de efeito), ou seja, Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução da pressão arterial pulmonar ao ser comparado com bosentana 125 mg (-10.553; IC95% -15.507, -5.599), iloprosta 5 mcg (-11.921; IC95%: -18.569, -5.273), placebo (-16.538; IC95%: -22.808, -10.269), riociguate 1,5 mg (-18.038; IC95%: -27.058, -9.019), riociguate 1 mg (-19.439; IC95%: -29.306, -9.571), riociguate 2,5 mg (-18.038, IC95% -26.994, -9.083), riociguate 2 mg (-16.439; -26.538, -6.339), riociguate 5 mg (-17.639, IC95%: -27.487, -7.790), sildenafila 1 mg (-15.399; IC95% -27.406, -3.391), sildenafila 20 mg (-13.838; IC95% -22.952, -4.725), sildenafila 40 mg (-13.338; IC95%: -22.375, -4.302), sildenafila 5 mg (-13.688; IC95% -25.227, -2.150), sildenafila 80 mg (-11.239; IC95%: -20.167, -2.310), assim como manteve a não diferença significativa ao ser comparado com selexipague 1,6 mg (-9.139 (-24.058, 5.781).

Ao ser considerado o teste de caminhada de 6 minutos foi verificado a ampliação ou manutenção (mantendo direção do efeito) do benefício de Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg, ou seja, apresentou aumento da distância percorrida ao ser comparado com ambrisentana 10 mg (82.739; IC95%: 32.127, 133.350), ambrisentana 1 mg (80.933, IC95%: 13.416, 148.451), ambrisentana 2,5 mg (82.773; IC95%: 31.337, 134.209), ambrisentana 5 mg (66.833; IC95%: 20.547, 113.118), bosentana 125 mg (79.531; IC95%: 48.745, 110.317), bosentana 250 mg (57.333; IC95%: 8.231, 106.435), iloprosta 5 mcg (93.328; IC95%: 55.496, 131.160), placebo (117.079; IC95%: 81.950, 152.209), riociguate 1,5 mg (110.079; IC95%: 55.836, 164.323), riociague 2,5 mg (81.079; IC95%: 27.221, 134.938), selexipague 1,6 mcg (105.067, IC95%: 60.740, 149.394), sildenafila 1 mg (110.480; IC95%: 47.375, 173.584), sildenafila 20 mg (85.180; IC95%: 37.823, 132.537), sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg (68.865; IC95%: 27.221, 110.508), sildenafila 20mg associado ao riociguate 2,5 mg (108.180; IC95%: 28.410, 187.950), sildenafila 40 mg (74.849; IC95% 20.246, 129.452), sildenafila 5 mg (85.180; IC95%: 19.737, 150.622) e sildenafila 80 mg (77.849; IC95%: 24.457, 131.241). Sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg apresentou aumento da distância percorrida ao ser comparado com placebo (48.215; IC95%: 17.202, 79.228) e inferior ao ser comparado com Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg (-68.865; IC95%: -110.508, -27.221).

Ao ser considerado a sobrevida livre de transplante e mortalidade os dados se mostraram consistentes, ou seja, não houve diferença significativa entre os diferentes tipos de tratamento na análise de sensibilidade realizada.

Ao ser considerado a ocorrência de hospitalizações foi verificado que os dados foram consistentes com relação avaliação inicial (mantendo direção de efeito), ou seja, Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução de risco ao ser comparado com placebo (0.035; IC95%: 0.002, 0.742).

Ao ser considerado a ocorrência de eventos adversos foi verificado que Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou um aumento do risco ao ser comparado com bosentana 125 mg (1.144; IC95% 1.013, 1.291).

Ao ser considerado a ocorrência de eventos adversos graves foi verificado que os dados foram consistentes com relação avaliação inicial (mantendo direção de efeito), assim sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui menor risco de ocorrência quando comparado a sildenafila (0.798; IC95%: 0.648, 0.984).

Ao ser considerado a ocorrência de piora clínica foi verificado que iloprosta 5 mcg associado a bosentana125mg apresentou redução do risco de ocorrência quando comparado ao placebo (0.110; IC95%: 0.019, 0.649) e bosentana 125 mg (0.162; IC95%: 0.032, 0.811).

1.3.4. ANÁLISE ECONÔMICA

Entre as contribuições que relacionadas as evidências clínicas foram apresentados os seguintes comentários:

> *"Como consequência, ao utilizar os resultados da meta-análise para construir os modelos econômicos, os vieses e limitações da análise clínica acabam também fazendo parte da análise econômica. Nota-se inconsistência no dado de efetividade (taxa de piora clínica) de iloprosta + bosentana na comparação com o mesmo dado para as outras terapias, como pode ser visto na Figura 17. Isso diferença não se justifica com base nos próprio resultados observados na meta-análise que foi desenvolvida."*
>
> **Industria fabricante do medicamento**

Frente aos comentários apresentados, os dados estão consistentes conforme as análises apresentadas nas páginas 226 a 228.

> *"Ressalta-se ainda que, selexipague foi incluído na análise econômica em monoterapia, indicação diferente da incorporada pela CONITEC. Desta maneira, o posicionamento de selexipague na análise de fronteira de eficácia não reflete o anteriormente avaliado pela CONITEC. A custo-efetividade de selexipague já foi avaliada pela CONITEC (R$*

11.672,68/AVAQ quando considerado o cenário de isonomia fiscal em comparação com iloprosta em terapia tripla sequencial, conforme descrito em contribuição à consulta pública n°51 de 2021) e o tratamento já foi incorporado em terapia tripla sequencial."

Frente aos comentários apresentados, conforme recomendação do relatório técnico da Conitec nº 642 e Portaria SCTIE/MS Nº 53, de 6 de agosto de 2021 o uso do selexipague englobou a terapia associada a ERA (ambrisentana e bosentana) e/ou PDE5i (sildenafila). Assim a terapia associada do selexipague possui as seguintes alternativas terapêuticas: selexipague associado a ambrisentana; selexipague associado a bosentanta; selexipague associado a sildenafila; selexipague associado a ambrisentana e sildenafila; e selexipague associado a bosentana e sildenafila. Desta forma, no presente relatório a análise do selexipague foi conservadora, uma vez que o estudo pivotal englobava pacientes em monoterapia, terapia dupla e terapia tripla. E conforme recomendação previamente citada a sua avaliação em monoterapia ou terapia combinada não iria alterar o escopo de avaliação do presente relatório de recomendação. Adicionalmente, o presente relatório de recomendação visa a disponibilização de terapias combinadas adicionais aos que foram recomendados no relatório técnico da Conitec nº 642 e Portaria SCTIE/MS Nº 53, de 6 de agosto de 2021, ou seja, três combinações em terapia dupla e duas combinações em terapia tripla. Assim como foi considerado de forma conservadora o estudo pivotal que avaliou a incorporação do selexipague, uma vez que possuía pacientes tem monoterapia, terapia dupla e terapia tripla.

1.3.5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Entre as contribuições que relacionadas as evidências clínicas foram apresentados os seguintes comentários:

"Em relação a análise de impacto orçamentário, considerando que a linha de cuidado do paciente com HAP é complexa, guiada por estratificação de risco e pelo uso combinado de drogas, não é adequada a comparação das combinações entre si, pois estas são utilizadas em momentos diferentes da jornada do paciente. Vale ressaltar que, o momento de utilização de cada combinação reflete também na distribuição da participação de mercado das terapias. A proposta de utilização de uma única distribuição de mercado para avaliação do impacto orçamentário, além de não refletir a real prática clínica atual, acaba por distorcer a diferença de custo entre as combinações avaliadas, dando uma falsa impressão de que haveria grande aumento de custo com a combinação Iloprosta + bosentana em comparação com sildenafila + bosentana. Portanto, é crucial que as opções de tratamento atualmente disponíveis sejam utilizadas em todo o seu potencial e que a estratégia de tratamento mais eficaz seja implementada para cada paciente."

Industria fabricante do medicamento

Frente ao comentário apresentado, não forem realizados ajustes referentes ao *market share* uma vez que não houve contribuições de possibilidades de distribuições diferente das previamente utilizadas.

Adicionalmente foi realizada uma nova análise do AIO, confirme solicitação do plenário devido ao custo do tratamento com sildenafila. Assim foi realizado nova análise de impacto orçamentário na qual foi verificado uma redução do impacto orçamentário (R$ 1.783.952) para a incorporação de iloprosta associado a bosentana resultando em um impacto ao longo de cinco anos de R$ 222.447.686, para a incorporação de sildenafila associado a bosentana foi verificado um aumento do impacto orçamentário (R$ 1.826.222) resultando em uma economia ao longo de cinco anos de R$ 34.318.993.

Quadro 21. Análise de impacto orçamentário atualizada após CP.

Item	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Iloprosta associado a bosentana						
Análise disponível na CP						
Cenário atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário proposto	69.752.525	95.383.100	118.673.097	139.641.973	166.411.193	589.861.886
Impacto orçamentário	5.241.987	26.331.981	46.145.061	62.332.528	84.180.081	224.231.638
Nova análise						
Cenário atual	66.998.638	71.669.818	75.278.593	80.193.121	85.248.747	379.388.917
Cenário proposto	72.198.454	97.735.490	121.050.697	142.036.891	168.815.071	601.836.603
Impacto orçamentário	5.199.816	26.065.672	45.772.104	61.843.769	83.566.325	222.447.686
Diferença entre análises	-42.171	-266.309	-372.957	-488.759	-613.756	-1.783.952
Sildenafila associado a bosentana						
Análise disponível na CP						
Cenário atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário proposto	54.544.946	63.371.467	68.237.835	69.140.407	74.190.380	329.485.034
Impacto orçamentário	-9.965.592	-5.679.652	-4.290.201	-8.169.038	-8.040.732	-36.145.215
Nova análise						
Cenário atual	66.998.638	71.669.818	75.278.593	80.193.121	85.248.747	379.388.917
Cenário proposto	57.201.730	66.167.705	71.314.730	72.512.842	77.872.918	345.069.925
Impacto orçamentário	-9.796.908	-5.502.113	-3.963.864	-7.680.279	-7.375.829	-34.318.993
Diferença entre análises	168.684	177.539	326.337	488.759	664.903	1.826.222

1.3.6. DEMAIS CONTRIBUIÇÕES

"O Canadian Drug Expert Committee (CADTH), do Canadá, recomenda que o selexipague seja reembolsado para o tratamento em longo prazo da HAP, HAPH, HAP associada a distúrbios do tecido conjuntivo e HAP associado a cardiopatia congênita, em pacientes adultos com CF II a III da OMS para retardar a progressão da doença, se houver controle inadequado com terapia de primeira e segunda linha (63).O Canadian Drug Expert Committee (CADTH), do Canadá, recomenda que o selexipague seja reembolsado para o tratamento em longo prazo da HAP, HAPH, HAP associada a distúrbios do tecido conjuntivo e HAP associado a cardiopatia congênita, em pacientes adultos com CF II a III da OMS para retardar a progressão da doença, se houver controle inadequado com terapia de primeira e segunda linha."

Fabricante do medicamento

"Em 2018, o SMC, da Escócia, sob o processo de avaliação de medicamentos órfãos, recomenda selexipague como terapia combinada em uma subpopulação de pacientes com HAP, especificamente aqueles com CF III da OMS, insuficientemente controlados com ARE + PDE5i, que seriam considerados para tratamento com iloprosta inalatório (64).Em 2018, o SMC, da Escócia, sob o processo de avaliação de medicamentos órfãos, recomenda selexipague como terapia combinada em uma subpopulação de pacientes com HAP, especificamente aqueles com CF III da OMS, insuficientemente controlados com ARE + PDE5i, que seriam considerados para tratamento com iloprosta inalatório."

Fabricante do medicamento

"O Haute Autorité de Santé (HAS), da França, emitiu em 2017 um parecer positivo recomendando a inclusão de selexipague na lista de medicamentos aprovados para uso hospitalar no tratamento da HAP com CF III da OMS apenas em terapia tripla com ARE e PDE5i, em pacientes insuficientemente controlados pela combinação desses dois agentes. O Haute Autorité de Santé (HAS), da França, emitiu em 2017 um parecer positivo recomendando a inclusão de selexipague na lista de medicamentos aprovados para uso hospitalar no tratamento da HAP com CF III da OMS apenas em terapia tripla com ARE e PDE5i, em pacientes insuficientemente controlados pela combinação desses dois agentes."

Fabricante do medicamento

"O Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), da Alemanha, recomenda selexipague para o tratamento em longo prazo de pacientes adultos com HAP nas CF II - III da OMS, como tratamento combinado em pacientes cuja doença é insuficientemente controlada com um ARE e/ou um PDE5i, ou como monoterapia em pacientes que não são elegíveis para esses tratamentos. O Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), da Alemanha, recomenda selexipague para o tratamento em longo prazo de pacientes adultos com HAP nas CF II - III da OMS, como tratamento combinado em pacientes cuja doença é insuficientemente controlada com um ARE e/ou um PDE5i, ou como monoterapia em pacientes que não são elegíveis para esses tratamentos."

Fabricante do medicamento

"Em 2019, selexipague foi comissionado pelo National Health Service (NHS) da Inglaterra como uma terapia de terceira linha para pacientes em CF III em combinação com um ARE e inibidor de PDE5I, após falha de resposta ou resposta insuficiente à terapia com um ARE e inibidor de PDE5I. Em 2019, selexipague foi comissionado pelo National Health Service (NHS) da Inglaterra como uma terapia de terceira linha para pacientes em CF III em combinação com um ARE e inibidor de PDE5I, após falha de resposta ou resposta insuficiente à terapia com um ARE e inibidor de PDE5I."

Fabricante do medicamento

"O equívoco da CONITEC na análise deste tema e confecção desse relatório é tamanho que, ao ouvir-se o depoimento nesta reunião sobre tratamento combinado de hipertensão arterial pulmonar, o paciente trazido para contar a sua história não havia combinado qualquer terapia e sim feito substituição de drogas (no caso sildenafil por tadalafil por riociguate, drogas que atuam na mesma via e, portanto, não podem ser consideradas como terapia combinada). O paciente sequer combinou dois remédios. E durante seu depoimento, ninguém presente na reunião pontuou tal fato. A culpa obviamente não foi do paciente, mas dos membros da CONITEC que não entendiam tecnicamente do que estava sendo discutido e sequer ponderaram sobre a gravidade das negativas de suas decisões."

Profissional da saúde

"Portanto, a Bayer reforça que o iloprosta, por ter uma via de administração inalatória, garante uma ação rápida (em até 30 minutos), localizada, mitigando uma ação sistêmica e, consequentemente, reduzindo a probabilidade de eventos adversos. Além disso, a ação localizada reduz o potencial de interação com outros medicamentos, facilitando a utilização em terapia combinada"

Industria fabricante do medicamento

"Conforme apresentado no relatório de recomendação, na avaliação econômica de custo-efetividade realizada pelo parecerista para cada droga preconizada no atual PCDT e das duas combinações propostas para incorporação (sildenafila + bosentana e iloprosta + bosentana), a combinação em dupla terapia com iloprosta + bosentana resultou no maior ganho de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) dentre todas as tecnologias avaliadas (13,26 QALYs). Além disso, como mencionado pelo próprio parecerista, no Brasil não há um limiar de custo-efetividade, não

sendo possível, portanto, inferir que um tratamento é ou não custo efetivo para que possa ser incorporado. Se comparado aos outros tratamentos avaliados, a combinação com iloprosta + bosentana tampouco traz a maior relação de custo efetividade incremental, já que, como dito, foi a combinação que trouxe maiores ganhos de QALYs. É sabido das limitações de um modelo econômico e que os dados devem ser interpretados com cautela, porém dada a complexidade da doença, das possibilidades de tratamento, dos consensos internacionais, dos ganhos das terapias combinatórias e do papel do iloprosta no cuidado do paciente do HAP, reforçamos que é necessário a disponibilidade dos tratamentos já disponibilizados no SUS para melhor manejo da doença. Apesar de, como já comentado, a terapia tripla com iloprosta ter respaldo científico de sua eficácia e segurança e recomendação em consensos internacionais, infelizmente esta combinação não foi avaliada no parecer e consequentemente seus impactos dentro da análise econômica."

Industria fabricante do medicamento

Os comentários apresentados trazem informações importantes para o processo de tomada de decisão, no entanto não estão relacionados a aspectos técnicos do relatório de recomendação. Desta forma, estes foram apresentados e não resultaram em alterações no referido relatório de recomendação.

1.4. Avaliação global das contribuições

A maioria dos participantes da CP nº 06/2022 discordam da recomendação preliminar da Conitec, entre os participantes de discordaram e concordaram todos informaram a necessidade de ampliar opções de tratamento de terapias combinadas para HAP.

Foram encaminhados materiais e contribuições contemplando sugestões e proposições para serem consideradas principalmente durante o processo de evidência, assim como algumas sugestões para a avaliação econômica e AIO. Houve a atualização dos estudos incluídos na NMA e as análises de impacto orçamentário foram atualizadas devido ao ajuste do custo da sildenafila.

Assim, os dados da NMA demonstraram que Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução da pressão arterial pulmonar ao ser comparado com bosentana 125 mg, iloprosta 5 mcg, placebo, riociguate 1,5 mg, riociguate 1 mg, riociguate 2,5 mg, riociguate 2 mg, riociguate 5 mg, sildenafila 1 mg, sildenafila 20 mg, sildenafila 40 mg, sildenafila 5 mg, sildenafila 80 mg, assim como manteve a não diferença significativa ao ser comparado com selexipague 1,6 mg. Ao ser considerado o teste de caminhada de 6 minutos foi o benefício de Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg ao ser comparado com ambrisentana 10, ambrisentana 1 mg, ambrisentana 2,5 mg, ambrisentana 5 mg, bosentana 125 mg, bosentana 250 mg, iloprosta 5 mcg, placebo, riociguate 1,5 mg, riociague 2,5 mg, selexipague 1,6 mcg, sildenafila 1 mg, sildenafila 20 mg, sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg, sildenafila 20mg associado ao riociguate 2,5 mg, sildenafila 40 mg, sildenafila 5 mg e sildenafila 80 mg. Sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg

apresentou aumento da distância percorrida ao ser comparado com placebo e inferior ao ser comparado com Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg. Ao ser considerado a sobrevida livre de transplante e mortalidade não houve diferença significativa entre os diferentes tipos de tratamento na análise de sensibilidade realizada. Ao ser considerado a ocorrência de hospitalizações foi verificado Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou uma redução de risco ao ser comparado com placebo. Ao ser considerado a ocorrência de eventos adversos foi verificado que Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg apresentou um aumento do risco ao ser comparado com bosentana 125 mg. Ao ser considerado a ocorrência de eventos adversos graves foi verificado sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui menor risco de ocorrência quando comparado a sildenafila. Ao ser considerado a ocorrência de piora clínica foi verificado que iloprosta 5 mcg associado a bosentana125mg apresentou redução do risco de ocorrência quando comparado ao placebo e bosentana 125 mg.

Considerando a atualização do impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de iloprosta associado a bosentana resulta em um impacto de R$ 222.447.686 e de sildenafila associado a bosentana uma economia de R$ 34.318.993, ao longo de cinco anos.

Desta forma, é possível concluir que de iloprosta associado a bosentana ou sildenafila associado a bosentana tem potencial de promover a qualidade de vida e redução dos sintomas dos pacientes, sendo que o primeiro promove aumento do impacto orçamentário e o segundo a redução deste. Vale ressaltar que iloprosta associado a bosentana apresentou melhores resultados clínicos quando comparado a sildenafila associado a bosentana.

Adicionalmente, é importante destacar que a terapia tripla não foi avaliada neste relatório devido ao relatório técnico da Conitec nº 642 e Portaria SCTIE/MS Nº 53. Desta forma foram considerados nas análises apresentadas (Revisão sistemática, avaliação econômica e impacto orçamentário) apenas estudos com terapia combinada dupla e que apresentassem o medicamento que estava sendo comparado. Assim estudos que avaliaram a associação de um medicamento específico a outra classe de medicamentos não puderam ser considerados.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de maio de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação dos medicamentos sildenafila e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

A Conitec considerou que associação em terapia tripla para HAP já foi avaliada anteriormente e no presente momento estaria avaliando outras opções de associação em terapia dupla. Adicionalmente, destacou que o PCDT de HAP (em atualização, no momento) deverá considerar o início do tratamento em monoterapia (ambrisentana, bosentana,

iloprosta, sildenafila ou selexipague). Caso não seja possível utilizar a monoterapia, a terapia dupla preferencial deverá ser sildenafila associado a bosentana e, mediante a contraindicação do uso de bosentana devido a complicações hepáticas ou intolerância, esta poderá ser substituída por ambrisentana ou iloprostra ou selexipague. Na terapia tripla, deve ser utilizado, preferencialmente, sildenafila associado a bosentana (caso tenha contraindicação de uso, poderá ser substituído por ambrisentana) e selexipague. Caso haja restrição ao uso do selexipague, este deverá ser substituído por iloprosta. De qualquer maneira, o Plenário enfatizou que a forma de utilização desses medicamentos seria melhor definida pelo PCDT de HAP, em sua atualização. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 727/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 49, DE 1º DE JUNHO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a sildenafila e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.008255/2022-65, 0027125592.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a sildenafila e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: http://conitec.gov.br/.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. PORTARIA No 35, DE 16 DE JANEIRO DE 2014. In: Saúde Md, editor. Brasília2014.

2. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia. 2010;36(6):795-811.

3. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2013;34(4):665-81.

4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4(4):306-22.

5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107(2):216-23.

6. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;30(1):104-9.

7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.

8. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(1):93-7.

9. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1377-83.

10. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis. 2003;62(11):1088-93.

11. Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(3):990-5.

12. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(1):108-13.

13. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. Blood. 2003;101(4):1257-61.

14. Barbosa MM, Lamounier JA, Lambertucci J. [Cardiopulmonary involvement in schistosomiasis]. Arq Bras Cardiol. 1995;65(4):343-8.

15. Gonçalves EC, Fonseca AP, Pittella JE. Frequency of schistosomiasis mansoni, of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. J Trop Med Hyg. 1995;98(5):289-95.

16. Guimarães AC. [Present state of knowledge of cardiopulmonary involvement in schistosomiasis mansoni]. Arq Bras Cardiol. 1982;38(4):301-9.

17. Dunlap B, Weyer G. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2016;94(6):463-9.

18. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. Mayo Clinic proceedings. 2020;95(9):1978-88.

19. Jutant EM, Humbert M. [Pulmonary hypertension: definition, classification and treatments]. Biol Aujourdhui. 2016;210(2):53-64.

20. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension: Pictorial Essay. Chest. 2019;156(2):211-27.

21. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. The European respiratory journal. 2019;53(1):1801914.

22. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2007;48(5):680-4.

23. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol. 2006;48(12):2546-52.

24. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46(4):903-75.

25. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, et al. Anxiety, Depression, and Health-Related QOL in Patients Diagnosed with PAH or CTEPH. Lung. 2017;195(6):759-68.

26. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1).

27. Babu AS, Holland AE, Morris NR. Exercise-Based Rehabilitation to Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. Physical therapy. 2019;99(9):1126-31.

28. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. The European respiratory journal. 2019;53(1):1802148.

29. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine. 2013;369(9):809-18.

30. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. The New England journal of medicine. 2015;373(26):2522-33.

31. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2005;353(20):2148-57.

32. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. The Journal of rheumatology. 2007;34(12):2417-22.

33. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2008;133(1):183-9.

34. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012;125(2):324-34.

35. Russell S, Beghetti M, Oudiz R, Balagtas C, Zhang M, Ivy D. Effects of oral sildenafil on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension: a randomised trial. Open Heart. 2019;6(2):e001149.

36. Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):177.

37. Beghetti M, Zhang M, Ivy DD, Barst RJ. Oral sildenafil in children with down syndrome and pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187.

38. Han X, Zhang Y, Dong L, Fang L, Chai Y, Niu M, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. Respir Care. 2017;62(4):489-96.

39. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation. 2007;116(14):1555-62.

40. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11):1257-63.

41. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 2002;136(7):515-22.

42. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):239.

43. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. European Heart Journal. 2010;31(9):1124-31.

44. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;46(2):405-13.

45. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1292-7.

46. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;45(5):1314-22.

47. Porhownik NR, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. Can Respir J. 2008;15(8):427-30.

48. Douwes JM, Roofthooft MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. Heart. 2014;100(3):224-30.

49. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;28(4):691-4.

50. Benza RL, Raina A, Gupta H, Murali S, Burden A, Zastrow MS, et al. Bosentan-based, treat-to-target therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the COMPASS-3 study. Pulm Circ. 2018;8(1):2045893217741480.

51. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. Eur Heart J. 2018;39(15):1255-64.

52. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respiratory medicine. 2010;104(5):731-40.

53. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet (London, England). 2001;358(9288):1119-23.

54. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2001;20(11):1151-2.

55. Reata Pharmaceuticals, Inc. A Study of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 abr [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT02657356. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657356

56. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/

57. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-5475 in Adults With Pulmonary Arterial Hypertension [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 set [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT04732221. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732221

58. United Therapeutics. A Phase 3 Open-label Extension (OLE) Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Ralinepag in Subjects With World Health Organization (WHO) Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 set [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT03683186. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03683186

59. United Therapeutics. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Ralinepag to Evaluate Safety and Effects on Exercise Capacity Assessed by CPET in Subjects With WHO Group 1 Pulmonary Hypertension Who Recently Initiated Therapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 set [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT04084678. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04084678

60. United Therapeutics. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ralinepag When Added to PAH Standard of Care or PAH Specific Background Therapy in Subjects With WHO Group 1 PAH [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 set [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT03626688. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626688

61. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en

62. Acceleron Pharma Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Sotatercept Versus Placebo When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy for the Treatment of PAH [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 set [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT04576988. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576988

63. Acceleron Pharma Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 ago [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT04811092. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04811092

64. Acceleron Pharma Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Maximum Tolerated Background Therapy in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) World Health Organization (WHO) Functional Class (FC) III or FC IV at High Risk Mortality [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 maio [citado 28 de setembro de 2021]. Report No.: NCT04896008. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04896008

65. MAGGIO, Lauren A.; SAMUEL, Anita; STELLRECHT, Elizabeth. Systematic Reviews in Medical Education. Journal of Graduate Medical Education, v. 14, n. 2, p. 171-175, 2022.

66. Higgins, Julian PT, et al., eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. John Wiley & Sons, 2019.

67. Mills EJ, Ioannidis JA, Thorlund K, Schünemann HJ, Puhan MA, Guyatt G. Network Meta-analysis. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical

Practice, 3rd ed. McGraw Hill; 2015. Accessed April 25, 2022. https://jamaevidence.mhmedical.com/content.aspx?bookid=847&sectionid=69031502

ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Brasília – DF

Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) se refere à avaliação da ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este PTC foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança da ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) HAP.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de pesquisa: Qual a eficácia, a efetividade e a segurança dos tratamentos em monoterapia ou terapia combinada da sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate em comparação à sildenafila em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?

População-alvo: Pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Tecnologias: Bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate.

Comparador: Sildenafila.

Processo de busca e análise de evidências científicas: As bases Medline via PubMed e Embase foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Adicionalmente, foi realizada a busca manual das referências dos artigos incluídos na fase 3 da revisão. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis. Os resultados buscas foram extraídos de cada base de dados e adicionados ao Software Endnote X9®. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram avaliados e extraídos, se pertinente. Os seguintes desfechos primários foram priorizados: piora clínica, sobrevida livre de transplante e a mortalidade; os secundários foram: pressão arterial pulmonar, classe funcional (*World Health Organization* - WHO), teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização e eventos adversos graves e não graves. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivos). A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) e dos estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos) foi realizado por meio do *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I). Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do *webapp* CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva e, quando possível, por meio *network meta-analisys* (NMA).

Síntese das evidências: A revisão sistemática identificou 11.512 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 10.930 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 515 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 69 artigos na análise final provenientes de 39 ECRs e 7 estudos de coorte (5 prospectivos e 2 retrospectivos) que incluíram uma população total inicial de 10.523 participantes. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate. Estes medicamentos foram utilizados de forma isolada ou combinados. Os dados da NMA demostraram que nenhum tratamento demonstrou diferença significativa ao ser avaliada a mortalidade e sobrevida livre de transplante. Iloprosta associado a bosentana

demonstrou redução na ocorrência de piora clínica quando comparado ao bosentana 125 mg (RR: 0,128; IC95%: 0,024, 0,685), bosentana 250 mg (RR: 0,118; IC95% 0,016, 0,685), iloprostra 5 mcg (RR: 0,132; IC95%: 0,021; 0,834), placebo (RR: 0,094; IC95%: 0,016, 0,551), sildenafila 20 mg (RR: 1,103; 0,116, 10,472) e sildenafila associado a bosentana não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Iloprosta associado a bosentana demonstrou redução nas hospitalizações quando comparado ao placebo (HR: 0.029; IC95%: 0.001, 0.673) e sildenafila associado a bosentana e sildenafila em alta dose não demonstraram alteração significativa quando comparado aos demais tratamentos. Iloprosta associado a bosentana demonstrou melhora significativa da redução da pressão arterial pulmonar quando comparado aos demais tratamentos, com exceção ao Selexipague que não foi verificada diferença significativa. Iloprosta associado a bosentana demonstrou aumento significativo na distância percorrida no teste de 6 minutos quando comparado ao placebo (114,6 metros; IC 95%: 21,5; 207,7) ou sildenafila 40 mg (206,5 metros; IC 95%: 81,4; 331,7) e sildenafila associado associado a bosentana demonstrou aumento significativo na distância percorrida no teste de 6 minutos quando comparado a sildenafila 40 mg (125,4 metros; IC95%: 11,4; 239,3), ambos tratamento não possuem diferença significativa quando comparados aos demais tratamentos. Nenhum tratamento (avaliado para incorporação) demonstrou diferença significativa ao ser avaliada a ocorrência de eventos adversos. A avaliação do risco de viés (ROB v2) demonstrou que a principal limitação dos estudos incluídos foi o viés seleção do resultado reportado e viés de dados perdidos, com risco de viés geral alto.

Qualidade da evidência: A análise do CINeMA demonstrou que a qualidade da evidência das meta-análises em rede foi predominantemente muito baixa, mas variou entre muito baixa e alta para as comparações realizadas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência dos resultados incluídos na NMA. Os dados detalhados da avaliação de qualidade dos estudos e da evidência encontram-se disponíveis na integra deste relatório.

4. CONTEXTO

1.4.1. OBJETIVO DO PARECER

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia, efetividade e segurança do ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

1.4.2. MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante reunião de escopo para a atualização do Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), o grupo elaborador, composto por médicos, representantes dos pacientes, representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde e metodologistas dos Hospital Alemão Oswaldo Cruz, decidiram que seria importante a avaliação de novas terapias em tratamento associado para o tratamento de HAP.

5. MÉTODO

1.4.3. PERGUNTA DE PESQUISA

O presente relatório de recomendação segue às recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde [1, 2], as quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação. Ademais, são apresentadas as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário sob a perspectiva do SUS para fornecer subsídios adicionais à tomada de decisão.

Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a eficácia, efetividade e a segurança dos tratamentos em monoterapia ou terapia combinada da sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague em comparação à sildenafila em monoterapia para pacientes com hipertensão arterial pulmonar? A pergunta de pesquisa foi estabelecida de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *Study* [tipo de estudo]), cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

P	Paciente (patient)	• Pacientes com hipertensão arterial pulmonar.
I	Intervenção (intervention)	• Bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate[3]
C	Comparador (comparator)	• Sildenafila
O	Desfecho (outcome)	• **Primários** ○ Mortalidade ○ Sobrevida livre de transplante ○ Piora clínica • **Secundários** ○ Pressão arterial pulmonar ○ Classe funcional (WHO) ○ Teste de caminhada de 6 minutos ○ Hospitalização ○ Eventos adversos não graves e graves
S	Tipo de estudo (study)	• Ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos (prospectivos e retrospectivos)

1.4.4. POPULAÇÃO

A população elegível para a presente revisão foi composta por pacientes com HAP. Os estudos deverão considerar a avaliação da terapia, independentemente da classe funcional (*World Health Organization* - WHO) e linha de tratamento.

1.4.5. INTERVENÇÃO

Os estudos avaliados deviam incluir os seguintes tratamentos: bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague ou riociguate, os quais podem estar em monterapia ou terapia associada.

1.4.6. COMPARADOR

Os comparadores primários foram sildenafila ou placebo. Adicionalmente, foram realizadas comparações entre todos os tratamentos disponíveis.

1.4.7. DESFECHOS

Os desfechos primários considerados foram piora clínica, sobrevida livre de transplante e mortalidade. Os desfechos secundários foram pressão arterial pulmonar, classe funcional (WHO), teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização e eventos adversos graves e não graves. Os desfechos foram priorizados durante a reunião de escopo.

[3] O riociguate não possui recomendação em bula aprovada para HAP, no entanto há estudos que avaliam o seu uso nessa população e desta forma foi incluído na pergunta PICO visando a ampliação dos dados incluídos na meta-análise em rede e consequente melhora parâmetros do modelo.

Primários

- Piora clínica: os eventos de piora clínica foram definidos como óbito (todas as causas), hospitalizações devido ao agravamento da HAP, adição ou troca de medicamento para o tratamento de piora da HAP, progressão da doença ou resposta clínica insatisfatória a longo prazo. Desta forma foi avaliado a incidência de pacientes com piora clínica durante o período do estudo.
- Sobrevida livre de transplante: compreendeu o período entre o início do estudo e a realização de transplante de pulmão.
- Mortalidade: foi considerado a incidência de óbito (todas as causas) dos pacientes durante o período do estudo.

Secundários

- Pressão arterial pulmonar: foi considerado a alteração da pressão arterial pulmonar, em mmHg, da linha de base até o período de avaliação pós-intervenção.
- Classe funcional (WHO): foi considerado a alteração distribuição dos pacientes conforme classe funcional no período do estudo.
- Teste de caminhada de 6 minutos: é um teste não incentivado realizado em um corredor plano de 30 metros de extensão, onde o paciente é orientado a caminhar o mais longe possível, para frente e para trás em torno de dois cones, com permissão para desacelerar, descansar ou parar, se necessário. Desta forma, foi mensurado a mudança absoluta da linha de base até o período de avaliação pós-intervenção.
- Hospitalização: foi considerado a prevalência de pacientes hospitalizados durante o período do estudo.
- Eventos adversos graves e não graves: foi considerado a prevalência de eventos adversos graves e não graves durante o período do estudo.

1.4.8. TIPOS DE ESTUDOS

Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo). As revisões, sistemáticas ou não, encontradas na busca de literatura serviram base para a inclusão dos artigos primários como item de busca manual, evitando assim a duplicidade de estudos.

1.4.9. TERMOS DE BUSCA

As bases de dados Medline via PubMed e Embase foram utilizadas para a busca de estudos científicos em 16 de abril de 2021. Adicionalmente foi realizada a busca manual das referências dos artigos incluídos. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados, quando disponíveis (

Quadro *2*).

Quadro 2. Busca de dados no Medline via PubMed e Embase.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	(("pulmonary heart disease"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pulmonary heart disease"[All Fields]) OR ("hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "pulmonary hypertension"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields])) OR ("pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields])) AND (("sildenafil citrate"[MeSH Terms] OR ("sildenafil"[All Fields] AND "citrate"[All Fields]) OR "sildenafil citrate"[All Fields] OR "sildenafil"[All Fields] OR "sildenafil's"[All Fields]) OR ((((bosentan)[All Fields] OR (bosentan[MeSH Terms])) OR (bosentan[Supplementary Concept])) OR (bosentan[Title/Abstract])) OR ((((ambrisentan) OR (ambrisentan[MeSH Terms])) OR (ambrisentan[Title/Abstract])) OR (ambrisentan[Supplementary Concept])) OR ((((iloprost) OR (iloprost[MeSH Terms])) OR (iloprost[Title/Abstract])) OR (iloprost[Supplementary Concept])) OR ((((Selexipag) OR (Selexipag[Title/Abstract])) OR (Selexipag[MeSH Terms])) OR (Selexipag[Supplementary Concept])) OR ("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "riociguat"[Title/Abstract] OR "riociguat"[Supplementary Concept]))	3.805
Embase	((('pulmonary heart disease':ti,ab,kw) OR ('pulmonary heart disease'/exp) OR ('pulmonary hypertension':ti,ab,kw) OR ('pulmonary hypertension'/exp) OR ('pulmonary arterial hypertension':ti,ab,kw) OR ('pulmonary arterial hypertension'/exp) OR (pulmonar* NEAR/2 hypertensi*)) AND ((Sildenafil OR 'sildenafil'/exp OR 'sildenafil'/de OR 'sildenafil':ti,ab,kw) OR (Bosentan OR 'bosentan'/exp OR 'bosentan'/de OR 'bosentan':ti,ab,kw) OR (Ambrisetan OR 'ambrisetan'/exp OR 'ambrisetan'/de OR 'ambrisetan':ti,ab,kw) OR (Iloprost OR 'iloprost'/exp OR 'iloprost'/de OR 'iloprost':ti,ab,kw) OR (Selexipag OR 'selexipag'/exp OR 'selexipag':ti,ab,kw) OR (Riociguat OR 'riociguat OR ''riociguat':ti,ab,kw))) NOT (ANIMAL)	10.940

* busca realizada em 16/04/2021.

1.4.10. ELEGIBILIDADE E TRIAGEM

Os resultados buscas foram extraídos de cada base de dados e adicionados ao Software Endnote X9®. Foram considerados como critérios de elegibilidade estudos com HAP. Os estudos deverão considerar a avaliação da terapia, independentemente da linha de tratamento, os quais devem incluir, mas não estão limitados aos seguintes medicamentos: sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate.

Foram incluídos artigos baseados em ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte comparativos (prospectivos ou retrospectivo) e. As revisões, sistemáticas ou não, encontradas na busca de literatura serviram base para a inclusão dos artigos originais como item de busca manual, evitando assim a duplicidade de estudos.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Foram extraídas informações referentes aos participantes dos estudos, método, intervenções (considerando frequência e dose de uso) e as informações referentes aos desfechos primários (mortalidade, sobrevida livre de transplante e piora clínica) e secundários (pressão arterial pulmonar, classe funcional, teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização, eventos adversos graves e não graves).OS dados foram extraídos em total de participantes que apresentaram o desfecho

por braço do estudo frente ao total de participantes (mortalidade, piora clínica, classe funcional, hospitalização, eventos adversos graves e não graves) e média com respectivo desvio padrão para os desfechos contínuos (sobrevida livre de transplante, pressão arterial pulmonar, teste de caminha da 6 minutos).

Os desfechos primários considerados foram pressão arterial pulmonar, classe funcional com teste de caminhada de 6 minutos, sobrevida livre de transplante e mortalidade, por sua vez os desfechos secundários foram hospitalização e eventos adversos.

1.4.11. RISCO DE VIÉS, AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) [3]. Já para os estudos de coortes, o risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) [4]. Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do *webapp* CINeMA (*Confidence in network meta-analysis*) [5, 6]. A avaliação segue uma estrutura metodológica descrita que considera seis domínios: viés dentro do estudo, viés de relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e inconsistência. A chave para a metodologia CINeMA é a matriz de contribuição, que mostra com quanta informação cada estudo contribui para os resultados da NMA. Na etapa de configuração, os usuários carregam seus dados, produzem gráficos de rede para cada desfecho de interesse e definem a análise e a medida de efeito. O conjunto de dados deve incluir avaliações do risco de viés no nível do estudo e julgamentos sobre a interferência deste na análise em rede. CINeMA utiliza o pacote netmeta do software R® para estimar os efeitos relativos e a heterogeneidade. Os usuários são então orientados por uma avaliação sistemática dos seis domínios previamente apresentados e, desta forma, os revisores avaliam o nível de preocupação para cada efeito de tratamento relativo da NMA como dando origem a "nenhuma preocupação", "algumas preocupações" ou "grandes preocupações" em cada um dos seis domínios, que são resumidos graficamente na página do relatório para todas as estimativas de efeito. Por fim, os julgamentos nos domínios são resumidos em uma única classificação da qualidade da evidência (“alto”, “moderado”, “baixo” ou “muito baixo”) [5, 6].

1.4.12. ANÁLISE DE DADOS

A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada por meio *Network Meta-analisys* (NMA), a qual combina estimativas diretas e indiretas em uma rede de intervenções em uma única análise. Termos sinônimos, usados com menos frequência, são comparações de tratamentos mistos e meta-análises de tratamentos múltiplos. Esse tipo de análise possui como vantagem a exploração de todas as evidências diretas e indiretas disponíveis. Além disso, a meta-análise em rede pode fornecer informações para comparações entre pares de intervenções que nunca foram avaliadas em estudos randomizados individuais. A comparação simultânea de todas as intervenções de interesse na mesma análise permite a estimativa de sua classificação relativa para um determinado resultado [5, 6].

A decisão de usar um de efeitos fixos ou randômicos é complexa e muitas vezes subjetiva, no entanto, existem critérios que podem orientar as decisões sobre qual modelo usar. A decisão do modelo deve considerar em primeiro lugar, o objetivo da inferência estatística ao decidir qual modelo estatístico é o mais apropriado para selecionar: 1) existe a intenção de generalizar os resultados além dos estudos incluídos (inferência de generalização)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos aleatórios é o modelo estatístico apropriado; 2) existe a intenção de aplicar os resultados apenas aos estudos incluídos (sem generalizações)? Se a resposta for 'sim', então o modelo de efeitos fixos é o modelo estatístico apropriado. Assumimos que os dados do presente estudo possam generalizar as conclusões além dos estudos reais incluídos na NMA, sugerimos que o modelo padrão para meta-análise em revisões deve ser o modelo de efeitos aleatórios. No entanto, todos os critérios de decisão devem ser considerados e o modelo estatístico usado deve ser apropriado a partir desta perspectiva multicritério [7].

O segundo critério a considerar refere-se diretamente ao número de estudos incluídos na meta-análise. O modelo de efeitos fixos é o modelo apropriado quando o número de estudos é pequeno. Os modelos de efeitos aleatórios são apropriados quando o número de estudos é grande o suficiente, ou seja, estudos suficientes para apoiar inferências de generalização além dos estudos incluídos. Foi sugerido que o modelo de efeitos fixos deve ser usado quando o número de estudos incluídos for inferior a cinco [7].

O terceiro critério a considerar refere-se à heterogeneidade estatística. O modelo de efeito fixo assume que todos os estudos incluídos em uma meta-análise estão estimando um único tamanho de efeito subjacente verdadeiro. Se houver heterogeneidade estatística entre os tamanhos de efeito, o modelo de efeitos fixos não é apropriado. O modelo de efeitos aleatórios deve ser considerado quando não se pode presumir que existe uma verdadeira homogeneidade [7].

O quarto critério se refere à probabilidade de um tamanho de efeito comum. Em modelos de efeitos fixos, assumimos que existe um tamanho de efeito comum. Um modelo de efeitos aleatórios assume que cada estudo estima um efeito real subjacente diferente, e esses efeitos têm uma distribuição (geralmente uma distribuição normal). O modelo de efeitos fixos deve ser usado apenas se for razoável supor que todos os estudos compartilham o mesmo, um tamanho de efeito comum. Se não for razoável supor que existe um tamanho de efeito comum, o modelo de efeitos aleatórios deve ser usado. Se os estudos forem heterogêneos do ponto de vista clínico e metodológico, é provavelmente irracional supor que eles compartilham um tamanho de efeito comum. Outro critério refere-se à heterogeneidade dos tamanhos das amostras dos estudos incluídos. O modelo de efeitos fixos é preferível quando um estudo é muito maior (e presumivelmente mais confiável) do que um ou mais estudos menores [7]. Desta forma, no presente PTC foram considerados os respectivos critérios apresentados e análise foi realizada considerando efeitos aleatórios.

A escolha da forma de apresentação dos efeitos para dados binários considerou as propriedades estatísticas da razão e chance (OR), concluindo que é o tamanho de efeito preferido para a fase de cálculo da meta-análise de dados

binários, independentemente do desenho dos estudos.[7-9] Concordamos com esta posição de que OR deve ser usado como o tamanho de efeito preferido sempre que possível para a fase de cálculo da meta-análise de dados binários, sendo a forma de apresentação dos resultados da NMA.

Foi realizada a análise frequentista dos dados, a qual considera que os parâmetros desconhecidos são fixos, somente os dados conhecidos são aleatórios, a análise é baseada nas informações contidas na amostra dos dados e conclusões do tipo verdadeira ou falsa são obtidas para enfatizar a frequência ou proporção dos dados amostrais, estando baseada em testes de hipóteses, significância e intervalos de confiança bem estabelecidos.[10] Não foram utilizadas tabelas de classificação (*surface under the cumulative ranking curve*) para listar a probabilidade de cada tratamento ser superior aos demais, pois medidas de classificação podem fornecer compreensão enganosa dos resultados. As medidas de classificação não devem ser interpretadas de forma única, mas examinadas ao longo dos efeitos dos tratamentos e respectivos intervalos de confiança. Adicionalmente, se a intervenção A tem melhor classificação que a intervenção B mas o efeito relativo não é grande e não mostra nenhuma diferença clínica importante, não pode ser inferido com certeza que o tratamento A é melhor que o tratamento B [11].

A transitividade foi considerara para a realização da análise, uma vez que comparações indiretas podem sofrer os vieses dos estudos incluídos. A validade de uma comparação indireta requer que os diferentes conjuntos de ECR sejam semelhantes, em média, em todos os fatores importantes além da comparação de intervenção que está sendo feita [12-15]. Os estudos que comparam diferentes intervenções podem diferir em uma ampla gama de características. Às vezes, essas características estão associadas ao efeito de uma intervenção. Referimo-nos a essas características como modificadores de efeito; são os aspectos da diversidade que induzem a heterogeneidade nas metanálises de pares. Se os ensaios randomizados A versus B e A versus C diferirem em relação aos seus modificadores de efeito, então não seria apropriado fazer uma comparação indireta [12-16].

A transitividade requer que a intervenção A seja semelhante quando aparece nos estudos A versus B e A versus C no que diz respeito às características (modificadores de efeito) que podem afetar os dois efeitos relativos. [12-16] A transitividade requer que todas as intervenções concorrentes de uma revisão sistemática sejam randomizáveis em conjunto. Ou seja, podemos imaginar todas as intervenções sendo comparadas simultaneamente em um único ensaio randomizado de múltiplos braços. Outra maneira de ver isso é que, em qualquer ensaio específico, as intervenções "ausentes" (aquelas não incluídas no ensaio) podem ser consideradas ausentes por razões não relacionadas aos seus efeitos [12-16].

O teste de inconsistência foi realizado após a análise de heterogeneidade e após o ajuste para causas conhecidas de heterogeneidade por meio de metaregressão ou viés. A primeira etapa na verificação de inconsistência foi realizada por meio da avaliação dos diagramas de rede porque a inconsistência só pode ser detectada quando há evidências diretas

e indiretas contribuindo para uma estimativa de efeito relativo, após foi avaliado os graus de liberdade da rede e o teste de qui-quadrado. Os graus de liberdade de inconsistência foram considerados por ser um guia útil de quantos loops inconsistentes independentes pode haver em uma determinada rede, ou seja, podemos definir os graus de liberdade de inconsistência como o número de pares contrastes em que existem dados menos o número de parâmetros básicos, sendo este último um a menos que o número de tratamentos [16].

Na síntese qualitativa foram apresentados os dados dos estudos observacionais e na síntese quantitativa foram avaliados os ECR.

6. RESULTADO DAS BUSCAS

A revisão sistemática identificou 11.512 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 10.930 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 515 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Quadro 3), desta forma foram incluídos 69 estudos na análise final. Um estudo foi identificado por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente, as quais não foram identificadas na busca inicial.

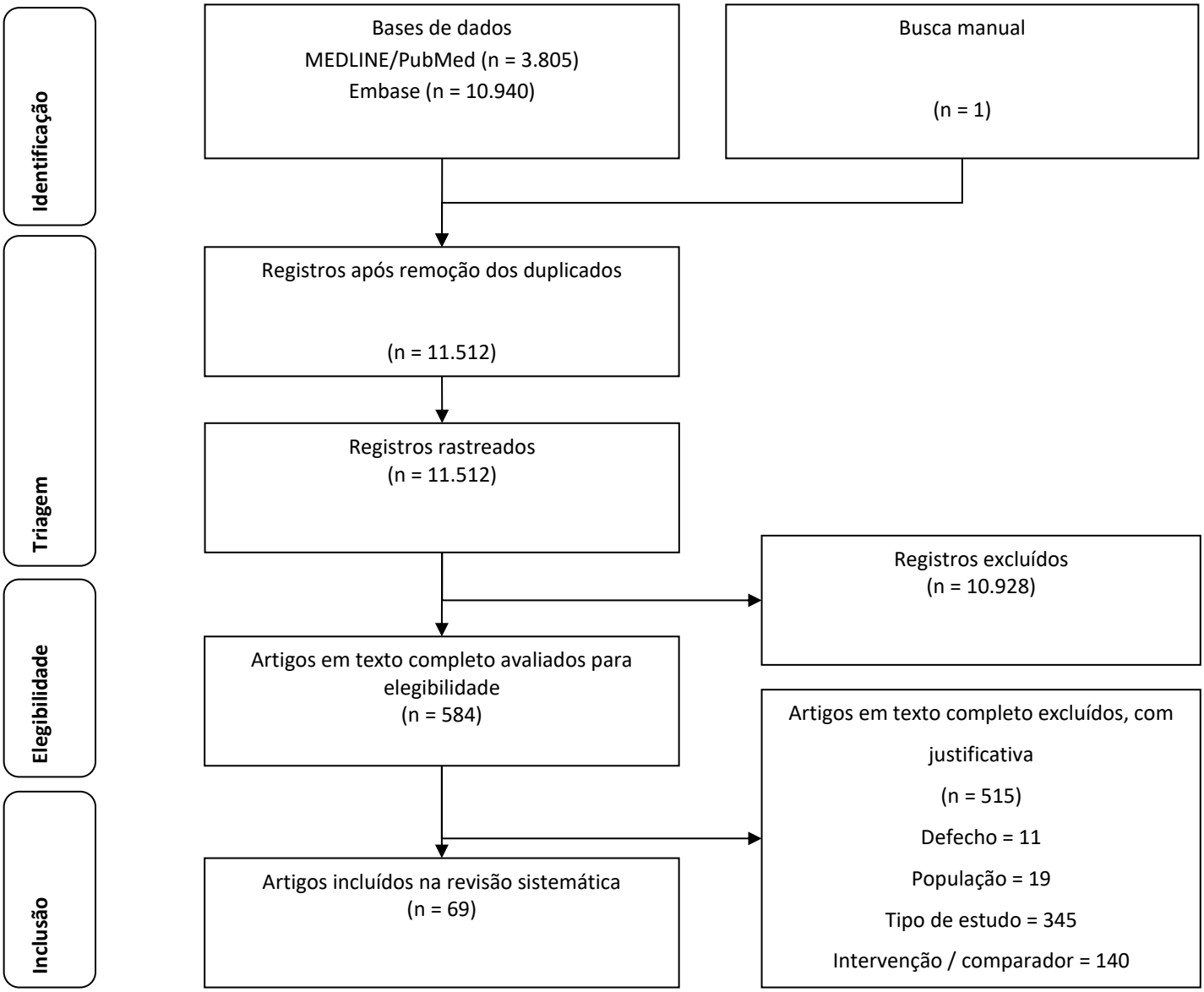


Figura 1. Processo de seleção de estudos.

Foram incluídos 69 artigos provenientes de 39 ECRs e 7 estudos de coorte (5 prospectivos e 2 retropesctivos), os quais são apresentados no Quadro 4. Os estudos incluídos representaram ECR e estudos de coorte comparativos incluíram uma população total inicial de 10.523 participantes. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate. Estes medicamentos foram utilizados de forma isolada ou combinados, conforme demonstra o Quadro 5.

Quadro 3. Característica dos estudos incluídos.

Estudo	Autor, ANO	Delineamento	Local	Características gerais da população	Origem da HAP	Classe funcional	Comparadores	Desfechos avaliados	Período de avaliação	Financiamento
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	ECR Duplo cego	Multicentrico	103 participantes Adultos 75,7% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 – 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	Pfizer
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	ECR Duplo cego	Multicentrico	278 participantes Adultos 75,1% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico (≥5 anos antes do estudo)	I II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Piora clínica	12 semanas	Pfizer
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	ECR Duplo cego	Multicentrico	129 participantes Adultos 67,4% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico (≥5 anos antes do estudo)	I II III IV	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	Pfizer
STARTS-1 NCT00159913	Barst et al, 2012[22]	ECR	Multicentrico	234 participantes	Idiopática Hereditária	NA	Sildenafila – 10 mg (3x/dia)	Classe funcional	16 semanas	Pfizer

NCT00159874	Russell et al, 2019[23] Beghetti et al, 2017[24] Beghetti et al, 2013[25]	Duplo cego		Criança/adolescente 61,9% sexo feminino	Associada a doença do tecido conjuntivo		Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica		
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	ECR Duplo cego	Multicentrico	1.156 participantes Adultos 79,8% sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Vírus da imunodeficiência humana Reparo cirúrgico (≥1 ano antes do estudo)	I II III	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	26 semanas	Actelion Pharmaceuticals
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006[34]	ECR Duplo cego	Multicentrico	54 participantes Adultos	Sindrome de Eisenmenger	NA	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Evento adverso grave Piora clínica	16 semanas	Actelion Pharmaceuticals
BREATHE-1	Denton et al, 2006[35]	ECR Open label	Multicentrico	66 participantes Adultos 16,6% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Lupús eritematoso sistêmico	III IV	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Piora clínica	12 semanas	Actelion Pharmaceuticals

NCT00303004	Iversen et al, 2010[36]	ECR Duplo cego	Dinamarca	20 participantes Adultos 65% sexo feminino	Sindrome de Eisenmenger	II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 – 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos.	12 semanas	Swedish Orphan (Copenhagen)
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[37]	ECR Open label	Multicentrico	100 participantes Adultos 82 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	28 semanas	Actelion Pharmaceuticals
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	ECR Duplo cego	Multicentrico	334 participantes Adultos 75,7 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Sobrevida livre de transplante Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	16 semanas	Actelion Pharmaceuticals
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	ECR Duplo cego	Espanha	200 participantes Adultos 79,5 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Reparo cirúrgico (≥1 ano antes do estudo)	I II III	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade	24 semanas	Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economı´a y Competitividad, Spain, European Regional Development Fund Red de Investigacio´n Cardiovascular and CIBERCV

								Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica		
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	ECR Open label	China	21 participantes Adultos 62,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III IV	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	National Natural Science Foundation Grants
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	ECR Duplo cego	Multicentrico	43 participantes Adultos 81,4 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II III	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave	17 semanas	Actelion Pharmaceuticals
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	ECR Duplo cego	Multicentrico	373 participantes Adultos 83,3 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Vírus da imunodeficiência humana	I II III IV	Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Piora clínica	12 semanas	Gilead Sciences
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	ECR Duplo cego	Multicentrico	185 participantes Adultos 69,7 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	II	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Pressão arterial pulmonar	24 semanas	Actelion Pharmaceuticals

					Vírus da imunodeficiência humana Doenças autoimunes			Hospitalização Mortalidade Evento adverso Piora clínica		
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	ECR Open label	Multicentrico	443 participantes Adultos 79 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Cirrose hepática Devido a uso de anorexígeno ou anfetamina	I II III IV	Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Sobrevida livre de transplante Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	Bayer
NA	Badesch et al, 2002[54]	ECR Duplo cego	Multicentrico	32 participantes Adultos 87,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Esclerodermia	III IV	Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia) Placebo	caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Piora clínica	12 semanas	Actelion Pharmaceuticals
NA	Wilkins et al, 2005[55]	ECR Duplo cego	Inglaterra	26 participantes Adultos 80,7 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	Teste de caminhada de 6 minutos. Hospitalização Mortalidade Piora clínica	16 semanas	British Heart Foundation
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	ECR Duplo cego	Multicentrico	18 participantes Adultos 66,6 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Mortalidade Evento adverso	12 semanas	Bayer

							Sildenafila 20 mg (3x/dia)	Evento adverso grave Piora clínica		
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	ECR Duplo cego	Multicentrico	52 participantes Adultos 71 % sexo feminino	Idiopatica	II III IV	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Placebo	Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	Pfizer
NA	Kaluski et al, 2008[58]	ECR Duplo cego	Israel	887 participantes Adultos 28,7 % sexo feminino	Idiopatica	III IV	Bosentana 8 – 125 mg (2x/dia) Placebo	Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	20 semanas	Actelion Pharmaceuticals
FUTURE 4 NCT01389856	Steinhorn et al, 2016[59]	ECR Duplo cego	Multicentrico	23 participantes Criança 65,2 % sexo feminino	Idiopatica Associada a doença do tecido conjuntivo	NA	Bosentana 2mg/kg (2x/dia) Placebo	Evento adverso Piora clínica	1 semana	Actelion Pharmaceuticals
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	ECR Duplo cego	EUA	34 participantes Adultos 85,2 % sexo feminino	Idiopatica Associada a doença do tecido conjuntivo	II III IV	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Piora clínica	12 semanas	Massachusetts General Hospital
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	ECR Duplo cego	Multicentrico	201 participantes Adultos 38,4 % sexo feminino	Idiopatica	II III IV	Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 2 mg (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso	16 semanas	Bayer

								Evento adverso grave Piora clínica		
NA	Galie et al, 2005[62]	ECR Duplo cego	Multicentrico	64 participantes Adultos 84,4 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Virus da imunodeficiência humana Devido a uso de anorexígeno ou anfetamina	II III	Ambrisentana 1 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 10 mg (1x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar	12 semanas	Pfizer
NA	Hoeper et al, 2005[63]	ECR	Alemanha	207 participantes Adultos 77,5 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Doenças autoimunes	III	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Piora clínica	12 semanas	Não informado
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	ECR Duplo cego	EUA	67 participantes Adultos 79,1 % sexo feminino	Idiopatica Associada a doença do tecido conjuntivo Virus da imunodeficiência humana Devido a uso de anorexígeno	II III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	CoTherix, Inc. (South San Francisco, CA).
NA	Olschewski et al, 2002[65]	ECR Duplo cego	Multicentrico	303 participantes Adultos 69,8 % sexo feminino	Idiopatica Associada a doença do tecido conjuntivo	III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso	12 semanas	Schering

								Evento adverso grave Piora clínica		
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	ECR Duplo cego	Multicentrico	147 participantes Adultos 35,3 % sexo feminino	Idiopatica Pneumonias	II III IV	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Mortalidade Sobrevida livre de transplante Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	26 semanas	Bayer
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	ECR Cego	Multicentrico	41 participantes Adolescente 65,8 % sexo feminino	Idiopatica	II III	Ambrisentana baixa dose Peso 20 – 35 kg: 2,5 mg Peso > 35 kg: 5 mg Ambrisentana Peso 20 – 35 kg: 5 mg Peso 35 – 50 kg: 7,5 mg Peso > 50 kg: 10 mg	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	24 semanas	GlaxoSmithKline
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010[68]	ECR Duplo cego	Multicentrico	26 participantes Adultos 61,9 % sexo feminino	Idiopatica	NA	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	16 semanas	Actelion Pharmaceuticals
NA	Mohamed et al, 2012[69]	ECR Duplo cego	Arabia Saudita	47 participantes Recem nascido 44,6 % sexo feminino	Idiopatica Aspiração de mecônio	NA	Bosentana 1 µg/kg (2x/dia) Placebo	Mortalidade Piora clínica		Não informado

NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	ECR Open label	Alemanha	63 participantes Adultos 44,5 % sexo femino	Idiopatica	II III IV	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica	12 semanas	Bayer
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014[71]	ECR Duplo cego	Multicentrico	39 participantes Adultos 38,4 % sexo feminino	Idiopatica Hereditária	NA	Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Placebo	Pressão arterial pulmonar Mortalidade Evento adverso Piora clínica	4 semanas	Bayer
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	ECR Duplo cego	Multicentrico	32 participantes Adultos 87,5 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	III	Bosentana 62,5 mg - 125 mg (2x/dia) Placebo	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Hospitalização Sobrevida livre de transplante Mortalidade Piora clínica	12 semanas	Não informado
NA	Ghofrani et al, 2002[74]	ECR Open label	Alemanha	30 participantes Adultos 76,6% sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo Doença de Raynaud	NA	Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Silfenafila 50 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) Sildenafila 50 mg (3x/dia)	Pressão arterial pulmonar Evento adverso	1 dia	Deutsche Forschungsgemeinschaft
NA	Rubin et al, 2002[75]	ECR	Multicentrico	213 participantes	Idiopática	III IV	Bosentana 125 mg (2x/dia)	Classe funcional	16 semanas	Actelion Pharmaceuticals

		Duplo cego		Adultos 78,8 % sexo feminino	Associada a doença do tecido conjuntivo		Bosentana 250 mg (2x/dia) Placebo	Teste de caminhada de 6 minutos. Hospitalização Mortalidade Piora clínica		
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	ECR Duplo cego	Multicentrico	108 participantes Adultos 71,2 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Induzido por drogas ou toxinas	NA	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	Teste de caminhada de 6 minutos. Mortalidade Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica		Actelion Pharmaceuticals
NA	Porhownik et al, 2008[78]	Coorte prospectiva		10 participantes Adultos 80 % sexo feminino	Idiopática Associada a doença do tecido conjuntivo	II III	Sildenafila + bosentana Bosentana	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos.	36 semanas	Não informado
NA	Alkhayat et al, 2016[79]	Coorte prospectiva		139 participantes Adultos 23,7 % sexo feminino	Doença pulmonar obstutriva crônica	NA	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Placebo	Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Hospitalização Mortalidade	12 semanas	
NA	Gong et al, 2018[80]	Coorte prospectiva		20 participantes Adultos 80 % sexo feminino	Idiopatica	II III IV	Ambrisetana Bosentana	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar	96 semanas	Não informado
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006[81]	ECR Open label		40 participantes Adultos 77,5 % sexo feminino	Idiopatica	III	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprosta 5 µg (6x/dia)	Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar Evento adverso Evento adverso grave Piora clínica		Hannover Medical School

NA	Kahveci et al, 2014[82]	Coorte retrospectiva	47 participantes Recem Nascido 44,6 % sexo feminino	Idiopatica Pneumonia Aspiração de meconico	NA	Sildenafila 0,5mg/kg (3x/dia) Iloprosta 1-2,5 µg (6x/dia)	Pressão arterial pulmonar Mortalidade	1 semana	Não informado
NA	William et al, 2020[83]	Coorte prospectiva	167 participantes Criança/Adolescente 28,1 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo Sindrome de Eisenmenger	NA	Sildenafila < 1 ano = 0,5 – 1 mg/kg (3x/dia) > 1 ano e < 20 kg = 10 mg (3x/dia) > 1 ano e > 20 kg = 20 mg (3x/dia) Placebo	Pressão arterial pulmonar Mortalidade	12 semanas	Sem financiamento
NA	Benza et al, 2020[84]	Coorte retrospectiva	4.824 participantes Adultos 79,6 % sexo femino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	NA	Ambrisetana Bosentana	Mortalidade	52 semanas	Actelion Pharmaceuticals
NA	Douwes et al, 2014[85]	Coorte prospectiva	24 participantes Adultos 75 % sexo feminino	Idiopática Hereditária Associada a doença do tecido conjuntivo	I II III IV	Sildenafila + bosetana Bosentana	Classe funcional Teste de caminhada de 6 minutos. Pressão arterial pulmonar	1.152 semanas	Sem financiamento

7. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS

Os ECR apresentaram como principal fonte de viés a seleção do resultado reportado, e dados perdidos. Essas informações podem ser observadas no Quadro 4. Para os estudos com múltiplos artigos foi considerado a avaliação do estudo principal e mediante necessidade de informações adicionais eram avaliados os artigos complementares.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Autor, ANO	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
NCT00323297	Vizza et al, 2017(17)	+	+	+	+	−	−
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005(18) Badesch et al, 2007(19) Pepke-Zaba et al, 2008(20)	+	+	+	+	−	−
NCT00430716	Vizza et al, 2017(21)	+	+	+	+	−	−
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012(22) Russell et al, 2019(23) Beghetti et al, 2017(24) Beghetti et al, 2013(25)	+	+	+	+	+	+
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019(26) Coghlan et al, 2018(27) Preston et al, 2018(28) Sitbon et al, 2015(29) Gaine et al, 2021(30) Gaine et al, 2017(31) Karelkina et al, 2020(32) Sitbon et al, 2020(33)	+	+	+	+	+	+
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006(34)	+	+	+	−	−	−
BREATHE-1	Denton et al, 2006(35)	+	+	+	−	−	−
NCT00303004	Iversen et al, 2010(36)	+	+	+	−	+	−
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018(37)	−	−	+	+	−	−
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015(38)	+	+	+	−	+	−
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018(39)	+	+	+	+	−	−

Estudo	Autor, ANO	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017(40)	−	+	+	+	−	−
NCT00993408	Simonneau et al, 2012(41)	+	+	+	+	+	+
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008(42) Oudiz et al, 2009(43)	+	+	+	−	+	−
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008(44) Simonneau et al, 2014(45)	+	+	+	+	+	+
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013(46) Rosenkranz et al, 2015(47) Rubin et al, 2015(48) Ghofrani et al, 2016(49) Galie et al, 2017(50) Humbert et al, 2017(51) Ghofrani et al, 2020(52) Simonneau et al, 2020(53)	+	+	+	−	−	−
NA	Badesch et al, 2002(54)	+	+	+	+	−	−
NA	Wilkins et al, 2005(55)	+	+	+	+	+	+
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015(56)	+	+	+	+	−	−
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015(57)	+	+	+	+	−	−
NA	Kaluski et al, 2008(58)	+	+	−	+	−	−
FUTURE 4 NCT01389856	Steinhorn et al, 2016(59)	+	+	+	+	+	+
NCT00309790	Lewis et al, 2007(60)	+	+	+	+	+	+
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013(61)	+	+	−	+	−	−
NA	Galie et al, 2005(62)	+	+	+	+	−	−
NA	Hoeper et al, 2005(63)	−	+	+	+	−	−
NA	McLaughlin et al, 2006(64)	+	+	−	+	−	−
NA	Olschewski et al, 2002(65)	+	+	+	+	−	−
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019(66)	+	+	+	+	−	−
NCT01332331	Ivy et al, 2020(67)	+	+	+	+	−	−

Estudo	Autor, ANO	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés global
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010(68)	+	+	−	+	+	−
NA	Mohamed et al, 2012(69)	+	+	−	+	+	−
NCT00414687	Olschewski et al, 2010(70)	+	+	−	+	−	−
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014(71)	+	+	+	+	+	+
NA	Channick et al, 2001(72) Channick et al, 2001(73)	+	+	−	+	−	−
NA	Ghofrani et al, 2002(74)	?	+	−	+	+	−
NA	Rubin et al, 2002(75)	+	+	+	+	−	−
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020(76) Preston et al, 2018(77)	+	+	+	+	−	−
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006(81)	+	+	+	+	+	+

+ = baixo risco; − = alto risco; ? = algumas preocupações.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais demonstrou que os principais vieses foram relacionados a confusão e seleção dos participantes, conforme demonstra o Quadro 7.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I).

Estudo	Confusão	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Desvios da intervenção pretendida	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
Alkhayat et al, 2016[79]	−	−	+	+	+	+	+
Benza et al, 2020[84]	−	−	+	+	−	+	+
Douwes et al, 2014[85]	+	+	+	+	−	+	+
Gong et al, 2018[80]	−	−	+	+	+	+	−
Kahveci et al, 2014[82]	+	−	+	+	+	−	+
Porhownik et al, 2008[78]	−	−	+	+	−	+	+
William et al, 2020[83]	−	+	+	+	+	+	+

+ = baixo risco; − = alto risco; ? = algumas preocupações.

8. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

8.1 SÍNTESE QUALITATIVA

As evidências científicas estão apresentadas na forma de síntese qualitativa, por estudo e conforme desfecho avaliado (primários: piora clínica, sobrevida livre de transplante e mortalidade; secundários: pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização, eventos adversos não graves e eventos adversos grave) no quadro 8. Os resultados dos respectivos desfechos estão apresentados por braço do estudo e o tamanho do efeito foi calculado considerando o RR e seus respectivos IC95%, com exceção dos estudos de coorte, os demais estudos foram incluídos na NMA. Desta forma, os dados aqui devem ser considerados a nível de apresentação do estudo de origem.

Quadro 6. Descrição dos desfechos primários e secundários conforme estudo incluído na revisão sistemática.[4]

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
PIORA CLÍNICA					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	2/50 3/53	0,71 (0,12; 4,05) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	3/69 2/68 5/71 7/70	0,43 (0,12; 1,61) 0,29 (0,06; 1,37) 0,70 (0,23; 2,11) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	2/41 2/43 2/45	1,05 (0,15; 7,10) 0,96 (0,14; 6,48) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012[22] Russell et al, 2019[23] Beghetti et al, 2017[24] Beghetti et al, 2013[25]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	1/60 0/42 1/55 0/77	NA NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	155/574 242/582	0,65 (0,55; 0,77) 1	Favorece o selexipague
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006[34]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/37 2/17	NA 1	Não favorece nenhum tratamento

[4] A análise *post-hoc* do estudo GRIPHON realizada por Coghlan e colaboradores em que comparava a terapia tripla não foi incluída nos resultados defido a ausência de definição de quais medicamentos eram administrados em associação com o Selexipague, uma vez que apresentava apenas que este era associado com ERA ou PDE-5i.

[5] Os tratamentos indicados com o número 1 na coluna "tamanho do efeito (IC 95%)" são as terapias comparadoras para os demais tratamentos avaliados em cada estudo, assim como os itens indicados com NA não foram possíveis de cálculo devido a ausência de ao menos 1 desfecho em cada braço do estudo, inviabilizando o cálculo do risco relativo.

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
BREATHE-1	Denton et al, 2006[35]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	2/44 1/22	1,00 (0,10; 10,44) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[37]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	15/100 2/16	0,83 (0,21; 3,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	32/159 52/175	0,68 (0,46; 0,99) 1	Favorece sildenafila associado a bosentana
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	71/104 79/96	0,83 (0,71; 0,97) 1	Favorece sildenafila
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	1/8 2/7 2/6	0,44 (0,04; 3,23) 0,86 (0,17; 4,37) 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Placebo	3/67 3/67 6/67	0,50 (0,13; 1,92) 0,50 (0,13; 1,92) 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Placebo	3/43 3/64 14/65	0,32 (0,10; 1,06) 0,22 (0,07; 0,72) 1	Favorece ambrisentana 25 mg
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	3/93 13/92	0,25 (0,07; 0,85) 1	Favorece bosentana
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Placebo	2/254 2/63 6/126	0,17 (0,03; 0,81) 0,67 (0,14; 3,21) 1	Favorece riociguate 2,5 mg
NA	Badesch et al, 2002[54]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/21 3/11	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Wilkins et al, 2005[55]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	1/14 3/12	0,29 (0,03; 2,40) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	5/12 4/6	0,63 (0,26; 1,50) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	Sildenafila 20 MG (3x/dia) Placebo	5/26 4/26	1,25 (0,38; 4,14) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Kaluski et al, 2008[58]	Bosentana 8 – 125 mg (2x/dia) Placebo	14/59 2/28	3,32 (0,81; 13,63) 1	Não favorece nenhum tratamento
FUTURE 4 NCT01389856	Steinhorn et al, 2016[59]	Bosentana 2mg/kg (2x/dia) Placebo	1/13 0/8	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	2/17 5/17	0,40 (0,09; 1,78) 1	Não favorece nenhum tratamento
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	16/67 5/33 5/32 15/69	1,10 (0,59; 2,04) 0,70 (0,28; 1,75) 0,72 (0,29; 1,81) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[63]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/123 5/84	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/34 5/33	NA 1	
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	6/101 8/102	0,76 (0,27; 2,10) 1	Não favorece nenhum tratamento
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	36/74 34/73	1,02 (0,72; 1,43) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	3/20 3/21	1,05 (0,24; 4,61) 1	Não favorece nenhum tratamento
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010[68]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	3/11 0/15	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Mohamed et al, 2012[69]	Bosentana 1 µg/kg (2x/dia) Placebo	0/24 8/23	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	4/30 5/33	0,88 (0,26; 2,98) 1	Não favorece nenhum tratamento
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014[71]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia)	0/13 1/7	NA 1,57 (0,12; 21,26)	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
		Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	0/8 1/11	NA 1	
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/21 3/11	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Rubin et al, 2002[75]	Bosentana 250 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	19/70 22/74 19/69	0,99 (0,57; 1,69) 1,08 (0,64; 1,81) 1	Não favorece nenhum tratamento
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	3/53 0/55	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006[81]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprosta 5 µg (6x/dia)	4/21 3/19	1,21 (0,31; 4,71) 1	Não favorece nenhum tratamento
SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE					
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	0/159 0/175	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Placebo	2/254 1/63 3/126	0,33 (0,06; 1,95) 0,67 (0,07; 6,28) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[63]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	77/123 59/84	0,89 (0,73; 1,08) 1	Não favorece nenhum tratamento
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	0/74 1/73	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/21 0/11	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
MELHORA CLASSE FUNCIONAL					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	10/50 7/53	1,51 (0,62; 3,67) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia)	19/69 25/68	3,86 (1,53; 9,74) 5,15 (2,09; 12,66)	Favorece sildenafila 40 mg e 80 mg

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
	Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	30/71 5/70	5,92 (2,44; 14,37) 1	
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	5/41 10/43 6/45	0,91 (0,30; 2,77) 1,74 (0,69; 4,38 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012[22] Russell et al, 2019[23] Beghetti et al, 2017[24] Beghetti et al, 2013[25]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	6/60 10/42 17/55 4/77	1,93 (0,57; 6,52) 4,58 (1,53; 13,73) 5,95 (2,12; 16,71) 1	Favorece sildenafila 40 mg e 80 mg
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	26/574 18/582	1,46 (0,81; 2,64) 1	Não favorece nenhum tratamento
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006[34]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	13/37 0/17	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
BREATHE-1	Denton et al, 2006[35]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	13/44 2/22	3,25 (0,80; 13,15) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00303004	Iversen et al, 2010[36]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	4/10 4/10	1,00 (0,34; 2,93) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[37]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	10/100 13/16	0,12 (0,07; 0,23) 1	Favorece sildenafila associado a bosentana
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	28/159 25/175	1,23 (0,75; 2,02) 1	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	6/104 0/96	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	8/8 3/7 2/6	2,64 (0,97; 7,23) 1,29 (0,31; 5,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	5/33 1/10	1,52 (0,20; 11,50) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	0/12 1/6	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	11/34 0/33	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	7/30 5/33	1,54 (0,55; 4,34) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	9/21 1/11	4,71 (0,68; 32,57) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Rubin et al, 2002[75]	Bosentana 250 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	22/70 30/74 0/69	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
MORTALIDADE					
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	1/69 0/68 2/71 1/70	1,01 (0,06; 15,90) NA 1,97 (0,18; 21,26) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	1/41 1/43 0/45	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	100/574 105/582	0,99 (0,95; 1,04) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 3 NCT00433329	Benza et al, 2018[37]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	1/100 0/16	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	10/159 18/175	0,61 (0,29; 1,28) 1	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	3/104 2/96	1,38 (0,24; 8,11) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	0/8 0/7 0/6	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	0/33 0/10	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Placebo	1/67 1/67 2/67	0,50 (0,05; 5,38) 0,50 (0,05; 5,38) 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Placebo	0/43 2/64 3/65	NA 0,68 (0,12; 3,92) 1	Não favorece nenhum tratamento
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	1/93 1/92	0,99 (0,06; 15,58) 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Placebo	0/254 1/63 2/126	NA 1,00 (0,09; 10,82) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Wilkins et al, 2005[55]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	1/14 0/12	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	3/12 0/6	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	Sildenafila 20 MG (3x/dia) Placebo	1/26 1/26	1,00 (0,07; 15,15) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Kaluski et al, 2008[58]	Bosentana 8 – 125 mg (2x/dia) Placebo	2/59 0/28	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	0/17 0/17	NA 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	1/67 0/33 0/32 0/69	NA NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Hoeper et al, 2005[63]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/123 0/84	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	1/101 4/102	0,25 (0,03; 2,22) 1	Não favorece nenhum tratamento
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	9/74 11/73	0,83 (0,37; 1,88) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	0/20 1/21	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010[68]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	1/11 0/15	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Mohamed et al, 2012[69]	Bosentana 1 µg/kg (2x/dia) Placebo	1/24 3/23	0,32 (0,04; 2,85) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	2/30 2/33	1,10 (0,17; 7,33) 1	Não favorece nenhum tratamento
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014[71]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	0/13 0/7 0/8 1/11	NA NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	0/21 0/11	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Rubin et al, 2002[75]	Bosentana 250 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	0/70 1/74 2/69	NA 0,47 (0,04; 5,03) 1	Não favorece nenhum tratamento
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	0/53 0/55	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Alkhayat et al, 2016[79]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Placebo	0/70 0/69	NA 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
NA	Kahveci et al, 2014[82]	Sildenafila Iloprosta	3/20 4/27	1,01 (0,25; 4,03) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	William et al, 2020[83]	Sildenafila Placebo	13/57 21/110	1,19 (0,65; 2,21) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Benza et al, 2020[84]	Ambrisetana Bosentana	430/2852 332/1972	0,90 (0,79; 1,02) 1	Não favorece nenhum tratamento.
PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR (diferença média)					
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	-2,10 (8,65) -2,60 (6,99) -4,70 (3,88) 0,60 (5,68)	-2,70 (-5,14; -0,26) -3,20 (-5,33; -1,07) -8,30 (-9,91; -6,69) 1	Favorece os tratamentos com sildenafila
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	-1,73 (13,23) -3,44 (7,74) -3,29 (8,99)	1,56 (-3,27; 6,39) -0,15 (-3,65; 3,35) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 NCT00159913 NCT00159874	Barst et al, 2012[22] Russell et al, 2019[23] Beghetti et al, 2017[24] Beghetti et al, 2013[25]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	-3,50 (2,70) -7,30 (2,60) -3,10 (2,20) 1,60 (3,10)	-5,10 (-6,07; -4,13) -8,90 (-9,95; -7,85) -4,70 (-5,60; -3,80) 1	Favorece os tratamentos com sildenafila
BREATHE-5 NCT00367770	Galie et al, 2006[34]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	-5,00 (1,60) 0,50 (1,40)	-5,50 (-6,34; -4,66) 1	Favorece bosentana
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	-18,90 (2,80) -2,00 (3,50) -4,00 (3,50)	-14,90 (-18,31; -11,49) 2,00 (-1,82; 5,82) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	- 1,70 (17,20) 5,70 (17,00)	-7,40 (-19,46; 4,66) 1	Não favorece nenhum tratamento
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	-2,70 (16,82) 3,00 (14,17)	-5,70 (-10,18; -1,22) 1	Favorece bosentana
NA	Badesch et al, 2002[54]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	-1,60 (1,20) 5,10 (2,80)	-6,70 (-8,43; -4,97) 1	Favorece bosentana
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	Sildenafila 20 MG (3x/dia) Placebo	-2,40 (5,19) -4,70 (5,93)	2,30 (-0,73; 5,33) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	-3,00 (2,00) 0,10 (3,50)	-3,10 (-5,02; -1,18) 1	Favorece sildenafila

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	-6,10 (1,45) -0,70 (2,00) -4,50 (2,30) -4,00 (1,30)	-2,10 (-2,56; -1,64) 3,30 (2,55; 4,05) -0,50 (-1,33; 0,33) 1	Favorece riociguate 2mg e desfavorece riociguate 1 mg
NA	Galie et al, 2005[62]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 1 mg (1x/dia)	-13,30 (5,10) -4,30 (4,80) -4,30 (8,40) -4,30 (4,00)	-9,00 (-12,40; -5,60) 0,00 (-3,06; 3,06) 0,00 (-4,56; 4,56) 1	Favorece ambrisentana 10 mg
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	-2,0 (9,0) 2,0 (5,0)	-4,00 (-7,47; -0,53) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	-4,60 (9,30) -0,20 (6,90)	-4,40 (-6,65; -2,15) 1	Favorece iloprosta
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014[71]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	-2,90 (5,06) 0,10 (2,31) -1,70 (2,31) -2,80 (7,04)	-0,10 (-5,09; 4,89) 2,90 (-1,60; 7,40) 1,10 (-3,36; 5,56) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Ghofrani et al, 2002[74]	Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Silfenafila 50 mg (3x/dia) + Iloprosta 5 µg (6x/dia) Sildenafila 12,5 mg (3x/dia) Sildenafila 50 mg (3x/dia)	NA -26,00 (4,93) -4,50 (4,49) -7,70 (8,20)	NA -18,30 (-25,05; -11,55) 3,20 (-3,38; 9,78) 1	Favorece sildenafila 50 mg associado a iloprostra 5 µg
NA	Alkhayat et al, 2016[79]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Placebo	-2,10 (8,65) 0,60 (5,63)	-2,70 (-5,12; -0,28) 1	Favorece sildenafila
NA	Kahveci et al, 2014[82]	Sildenafila Iloprosta	-45,80 (6,95) -38,20 (7,55)	-7,60 (-11,77; -3,43) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	William et al, 2020[83]	Sildenafila Placebo	-17,40 (16,40) -7,90 (15,10)	-9,50 (-14,61; -4,39) 1	Favorece sildenafila
TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS (diferença média)					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	17,40 (63,80) 14,10 (57,30)	3,03 (-20,17; 26,77) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER NCT00644605	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	38,00 (104,00) 45,00 (97,80) 42,00 (87,00) 1,00 (5,00)	37,00 (12,43; 61,57) 44,00 (20,73; 67,27) 41,00 (20,73; 61,27) 1	Favorece os tratamentos com sildenafila

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	14,20 (42,80) 39,50 (72,70) 39,5 (47,50)	-25,30 (-44,39; -6,21) 0,00 (-25,78; 25,78) 1	Desfavorece o tratamento sildenafila 1 mg.
GRIPHON NCT01106014	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	4,00 (41,30) -9,00 (40,90)	13,00 (8,26; 17,74) 1	Favorece o selexipague
BREATHE-1	Denton et al, 2006[35]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	19,50 (30,50) -2,60 (26,90)	22,10 (7,69; 36,51) 1	Favorece o bosentana
NCT00303004	Iversen et al, 2010[36]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	21,00 (32,20) 7,90 (19,90)	13,10 (-10,36; 36,56)	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	6,900 (88,40) -14,60 (143,90)	21,50 (-3,86; 46,86) 1	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	11,00 (11,00) 10,00 (11,00)	1,00 (-2,05; 4,05) 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	133,80 (25,60) 0,90 (17,60) 10,20 (20,00)	123,60 (99,71; 147,49) -9,30 (-29,94; 11,34) 1	Favorece iloprosta associado a bosentana
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	23,10 (88,90) 0,40 (131,60)	22,70 (-64,32; 109,72) 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Placebo	31,00 (111,00) 51,00 (97,10) 1,00 (5,00)	30,0 (3,39; 56,61) 50,0 (26,72; 73,28) 1	Favorece ambrisentana
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Placebo	59,00 (93,70) 32,00 (118,00) 2,00 (5,00)	57,0 (28,97; 85,03) 30,0 (1,06; 58,94) 1	Favorece ambrisentana
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	11,20 (73,80) - 7,90 (76,20)	19,10 (-2,52; 40,72) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Placebo	30,00 (66,00) 2,00 (42,00) 6,00 (86,00)	28,00 (17,06; 38,94) 0,00 (-12,70; 12,70) 1	Favorece riociguate 2,5 mg
NA	Badesch et al, 2002[54]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	70,00 (50,00) -6,00 (63,00)	76,00 (33,07; 118,93)	Favorece bosentana
NA	Wilkins et al, 2005[55]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	114,00 (84,30) 59,00 (50,30)	55,0 (2,47; 107,53) 1	Favorece sildenafila
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	7,00 (48,00) 30,00 (56,00)	-23,00 (-75,40; 29,40) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	62,00 (71,20) 29,00 (66,00)	33,00 (-13,15; 79,15) 1	Não favorece nenhum tratamento
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	30,10 (15,20) 18,10 (18,40) 14,40 (21,00) 32,00 (15,50)	-1,90 (-7,06; 3,26) -13,90 (-21,17; -6,63) -17,60 (-25,55; -9,65) 1	Desfavorece riociguate 1 mg e 0,5 mg
NA	Galie et al, 2005[62]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Ambrisentana 1 mg (1x/dia)	35,10 (45,50) 38,10 (47,80) 37,10 (72,00) 33,90 (75,00)	1,20 (-43,10; 45,50) 4,20 (-39,38; 47,78) 3,20 (-45,78; 52,18) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	29,00 (59,00) 33,00 (11,00)	-4,00 (-24,18; 16,18) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	36,40 (94,00) -20,00 (79,00)	56,40 (40,58; 72,22) 1	Favorece iloprosta
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	3,63 (60,80) -15,94 (63,70)	19,57 (-0,56; 39,70) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	23,92 (63,10) 57,57 (110,60)	-33,65 (-88,44; 21,14) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	85,20 (57,25) 90,50 (168,00)	-5,30 (-66,17; 55,57) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Channick et al, 2001[72] Channick et al, 2001[73]	Bosentana 62,5 mg ou 125 mg (2x/dia) Placebo	40,0 (16,50) -6,00 (34,50)	46,50 (24,93; 68,07) 1	Favorece bosentana
NA	Rubin et al, 2002[75]	Bosentana 250 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	54,00 (70,00) 35,00 (76,00) -8,00 (12,00)	62,00 (45,36; 78,64) 43,00 (39,86; 46,14) 1	Favorece bosentana
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	18,30 (54,47) 9,80 (60,72)	8,50 (-13,24; 30,24) 1	Não favorece nenhum tratametno
NA	Porhownik et al, 2008[78]	Sildenafila + bosentana Bosentana	62,30 (113,82) 57,20 (117,65)	5,10 (-96,36; 106,56) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Alkhayat et al, 2016[79]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Placebo	51,00 (98,60) 8,00 (28,38)	43,00 (18,95; 67,05) 1	Favorece sildenafila
NA	Gong et al, 2018[80]	Ambrisetana Bosentana	8,30 (56,90) 84,80 (69,95)	-76,50 (-134,69; -18,31) 1	Favorece bosentana
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006[81]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprosta 5 µg (6x/dia)	1,00 (27,00) -9,00 (100,00)	10,00 (-36,42; 56,42) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Douwes et al, 2014[85]	Sildenafila + bosentana Bosentana	NA NA	NA NA	Estudo reporta melhora significativa para sildenafila associado a bosentana
HOSPITALIZAÇÃO					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	2/50 2/53	1,06 (0,16; 7,24) 1	Não favorece nenhum tratamento
SUPER **NCT00644605**	Galie et al, 2005[18] Badesch et al, 2007[19] Pepke-Zaba et al, 2008[20]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) Sildenafila 40 mg (3x/dia) Sildenafila 80 mg (3x/dia) Placebo	2/69 3/68 2/71 7/70	0,29 (0,06; 1,35) 0,44 (0,12; 1,64) 0,28 (0,06; 1,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	1/41 0/43 2/45	0,55 (0,05; 5,83) NA 1	Não favorece nenhum tratamento
GRIPHON **NCT01106014**	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	78/574 109/582	3,97 (3,24; 4,86) 1	Favorece o selexipague

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
	Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]				
COMPASS 2 NCT00303459	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	25/159 20/175	1,38 (0,80; 2,38)	Não favorece nenhum tratamento
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	68/104 77/96	0,82 (0,69; 0,97) 1	Favorece o sildenafila
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 10 mg (1x/dia) Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Placebo	2/67 2/67 2/67	1,00 (0,15; 6,89) 1,00 (0,15; 6,89) 1	Não favorece nenhum tratamento
ARIES NCT00091598	Galiè et al, 2008[42] Oudiz et al, 2009[43]	Ambrisentana 5 mg (1x/dia) Ambrisentana 2,5 mg (1x/dia) Placebo	2/43 3/64 9/65	0,34 (0,08; 1,48) 0,34 (0,10; 1,19) 1	Não favorece nenhum tratamento
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	1/93 3/92	0,33 (0,03; 3,11) 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT NCT00863681 NCT00810693	Ghofrani et al, 2013[46] Rosenkranz et al, 2015[47] Rubin et al, 2015[48] Ghofrani et al, 2016[49] Galie et al, 2017[50] Humbert et al, 2017[51] Ghofrani et al, 2020[52] Simonneau et al, 2020[53]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1,5 mg (3x/dia) Placebo	1/254 0/63 4/126	0,12 (0,01; 1,10) NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Wilkins et al, 2005[55]	Sildenafila 50 mg (3x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	0/14 3/12	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	2/17 7/17	0,29 (0,07; 1,18) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	0/34 4/33	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	1/20 2/21	0,53 (0,05; 5,35) 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
		Bosentana 250 mg (2x/dia)	3/70	0,33 (0,09; 1,16)	Não favorece nenhum tratamento
NA	Rubin et al, 2002[75]	Bosentana 125 mg (2x/dia)	3/74	0,31 (0,09; 1,10)	
		Placebo	9/69	1	
EVENTOS ADVERSOS					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	33/50	0,92 (0,71; 1,20)	Não favorece nenhum tratamento
		Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	38/53	1	
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia)	17/41	0,98 (0,60; 1,62)	Não favorece nenhum tratamento
		Sildenafila 5 mg (3x/dia)	17/43	0,94 (0,57; 1,55)	
		Sildenafila 20 mg (3x/dia)	19/45	1	
STARTS-1	Barst et al, 2012[22]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia)	22/60	0,97 (0,63; 1,51)	Desfavorece sildenafila 40 mg e 80 mg
NCT00159913	Russell et al, 2019[23]	Sildenafila – 40 mg (3x/dia)	37/42	2,34 (1,72; 3,18)	
NCT00159874	Beghetti et al, 2017[24]	Sildenafila – 80 mg (3x/dia)	44/55	2,12 (1,55; 2,91)	
	Beghetti et al, 2013[25]	Placebo	29/77	1	
GRIPHON	Beghetti et al, 2019[26]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia)	565/574	1,02 (1,01; 1,04)	Desfavorece Selexipague
NCT01106014	Coghlan et al, 2018[27]	Placebo	559/582	1	
	Preston et al, 2018[28]				
	Sitbon et al, 2015[29]				
	Gaine et al, 2021[30]				
	Gaine et al, 2017[31]				
	Karelkina et al, 2020[32]				
	Sitbon et al, 2020[33]				
COMPASS 3	Benza et al, 2018[37]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	53/100	1,41 (0,73; 2,73)	Não favorece nenhum tratamento
NCT00433329		Sildenafila 20 mg (3x/dia)	6/16	1	
COMPASS 2	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	144/159	1,00 (0,93; 1,07)	Não favorece nenhum tratamento
NCT00303459		Sildenafila 20 mg (3x/dia)	159/175	1	
SIOVAC	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia)	62/104	1,22 (0,94; 1,58)	Não favorece nenhum tratamento
NCT00862043		Placebo	47/96	1	
BIPH	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	7/8	1,05 (0,67; 1,64)	Não favorece nenhum tratamento
NCT01712997		Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia)	5/7	0,86 (0,48; 1,55)	
		Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	5/6	1	
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia)	33/33	1,03 (0,90; 1,18)	Não favorece nenhum tratamento
		Placebo	10/10	1	

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
EARLY NCT00091715	Galiè et al, 2008[44] Simonneau et al, 2014[45]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	65/93 60/92	1,07 (0,88; 1,31) 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	12/12 4/6	1,50 (0,85; 2,63) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	Sildenafila 20 MG (3x/dia) Placebo	22/26 21/26	1,05 (0,82; 1,34) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Kaluski et al, 2008[58]	Bosentana 8 – 125 mg (2x/dia) Placebo	33/59 15/28	1,04 (0,69; 1,58) 1	Não favorece nenhum tratamento
FUTURE 4 NCT01389856	Steinhorn et al, 2016[59]	Bosentana 2mg/kg (2x/dia) Placebo	2/13 3/8	0,41 (0,09; 1,95) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00309790	Lewis et al, 2007[60]	Sildenafila 25 - 75 mg (3x/dia) Placebo	7/17 2/17	0,40 (0,09; 1,78) 1	Não favorece nenhum tratamento
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	61/67 28/33 26/32 57/69	1,10 (0,97; 1,26) 1,03 (0,86; 1,23) 0,98 (0,81; 1,20) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	34/34 29/33	1,14 (0,99; 1,30) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	91/101 90/102	1,02 (0,93; 1,12) 1	Não favorece nenhum tratamento
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	65/74 64/73	1,03 (0,91; 1,16) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	16/20 17/21	0,99 (0,73; 1,34) 1	Não favorece nenhum tratamento
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010[68]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	9/11 13/15	0,94 (0,67; 1,33) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00414687	Olschewski et al, 2010[70]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	25/30 25/33	1,10 (0,86; 1,41) 1	Não favorece nenhum tratamento
Dilate-1 NCT01172756	Bonderman et al, 2014[71]	Riociguate 2,5 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia)	5/13 3/7 3/8	1,06 (0,37; 3,00) 1,18 (0,37; 3,76) 1,03 (0,31; 3,38)	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
		Placebo	4/11	1	
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	52/53 52/55	1,04 (0,96; 1,12) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006[81]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprosta 5 µg (6x/dia)	0/21 5/19	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
EVENTOS ADVERSOS GRAVE					
NCT00323297	Vizza et al, 2017[17]	Silfenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 - 125 mg (2x/dia)	22/50 23/53	1,01 (0,65; 1,57) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT00430716	Vizza et al, 2017[21]	Sildenafila 1 mg (3x/dia) Sildenafila 5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	4/41 2/43 3/45	1,46 (0,35; 6,15) 0,70 (0,12; 3,97) 1	Não favorece nenhum tratamento
STARTS-1 **NCT00159913** **NCT00159874**	Barst et al, 2012[22] Russell et al, 2019[23] Beghetti et al, 2017[24] Beghetti et al, 2013[25]	Sildenafila – 10 mg (3x/dia) Sildenafila – 40 mg (3x/dia) Sildenafila – 80 mg (3x/dia) Placebo	1/60 1/42 7/55 2/77	0,64 (0,06; 6,91) 0,92 (0,09; 9,81) 4,90 (1,06; 22,69) 1	Desfavorece sildenafila 80 mg
GRIPHON **NCT01106014**	Beghetti et al, 2019[26] Coghlan et al, 2018[27] Preston et al, 2018[28] Sitbon et al, 2015[29] Gaine et al, 2021[30] Gaine et al, 2017[31] Karelkina et al, 2020[32] Sitbon et al, 2020[33]	Selexipague 0,2 – 1,6mg (2x/dia) Placebo	252/574 272/582	0,94 (0,83; 1,07) 1	Não favorece nenhum tratamento
BREATHE-5 **NCT00367770**	Galie et al, 2006[34]	Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Placebo	5/37 3/17	1,15 (0,25; 5,34) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 3 **NCT00433329**	Benza et al, 2018[37]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	16/100 1/16	2,56 (0,36; 18,00) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMPASS 2 **NCT00303459**	McLaughlin et al, 2015[38]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	73/159 102/175	0,79 (0,64; 0,97) 1	Favorece o sildenafila associado a bosentana
SIOVAC NCT00862043	Bermejo et al, 2018[39]	Sildenafila 40 mg (3x/dia) Placebo	42/104 28/96	1,38 (0,94; 2,04) 1	Não favorece nenhum tratamento
BIPH NCT01712997	Han et al, 2017[40]	Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia) + bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Bosentana 62,5 ou 125 mg (2x/dia) Iloprosta 0,1 mg (4-6x/dia)	0/8 0/7 0/6	NA NA 1	Não favorece nenhum tratamento

Estudo	Autor, ANO	Comparadores	Resultados por braço	Tamanho do efeito RR (IC 95%)[5]	Direção do efeito
NCT00993408	Simonneau et al, 2012[41]	Selexipague 0,4 – 0,8 mg (2x/dia) Placebo	6/33 4/10	0,45 (0,16; 1,30) 1	Não favorece nenhum tratamento
PATENT PLUS NCT01179334	Galie et al, 2015[56]	Sildenafila 20 mg (3x/dia) + Riociguate 1,5 - 2,5 mg (3x/dia) Sildenafila 20 mg (3x/dia)	7/12 2/6	1,75 (0,51; 5,98) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01726049	Hoendermis et al, 2015[57]	Sildenafila 20 MG (3x/dia) Placebo	4/26 3/26	1,33 (0,33; 5,38) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Kaluski et al, 2008[58]	Bosentana 8 – 125 mg (2x/dia) Placebo	5/59 0/28	NA 1	Não favorece nenhum tratamento
LEPHT NCT01065454	Bonderman et al, 2013[61]	Riociguate 2 mg (3x/dia) Riociguate 1 mg (3x/dia) Riociguate 0,5 mg (3x/dia) Placebo	23/67 7/33 7/32 18/69	1,32 (0,78; 2,21) 0,81 (0,38; 1,75) 0,84 (0,39; 1,80) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	McLaughlin et al, 2006[64]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) + bosentana 125 mg (2x/dia) Bosentana 125 mg (2x/dia)	5/34 7/33	0,69 (0,24; 1,97) 1	Não favorece nenhum tratamento
NA	Olschewski et al, 2002[65]	Iloprosta 5 µg (6x/dia) Placebo	28/101 25/102	1,13 (0,71; 1,80)	Não favorece nenhum tratamento
RISE-IIP NCT02138825	Nathan et al, 2019[66]	Riociguate 2,5 (3x/dia) Placebo	27/74 17/73	1,61 (0,96; 2,69) 1	Não favorece nenhum tratamento
NCT01332331	Ivy et al, 2020[67]	Ambrisentana alta dose* Ambrisentana baixa dose**	2/20 6/21	0,35 (0,08; 1,54)	Não favorece nenhum tratamento
ASSET NCT00310830 NCT00313196 NCT00360087	Barst et al, 2010[68]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Placebo	5/11 6/15	1,14 (0,46; 2,78)	Não favorece nenhum tratamento
TRACE NCT03078907	Howard et al, 2020[76] Preston et al, 2018[77]	Selexipague 0,2 – 1,6 mg (2x/dia) Placebo	3/53 6/55	0,52 (0,14; 1,97) 1	Não favorece nenhum tratamento
COMBI NCT00120380	Hoeper et al, 2006[81]	Bosentana 125 mg (2x/dia) Iloprosta 5 µg (6x/dia)	0/21 0/19	NA 1	Não favorece nenhum tratamento

* Peso 20 – 35 kg: 5 mg; Peso 35 – 50 kg: 7,5 mg; Peso > 50 kg: 10 mg. ** Peso 20 – 35 kg: 2,5 mg; Peso > 35 kg: 5 mg.

9. META-ANÁLISE DOS DADOS

1.4.13. PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR

1.4.14. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 14 estudos [18-25,34,40-41,44-45,54,57,60-65,71,74,79,82-83], os quais totalizaram 2.150 participantes. A Figura 2 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 16 intervenções (ambrisentana 2,5 mg; ambrisentana 5 mg; ambrisentana 10 mg; bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprostra 5 mcg; iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg), com 276 estimativas de efeito relativo (Quadro 9). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

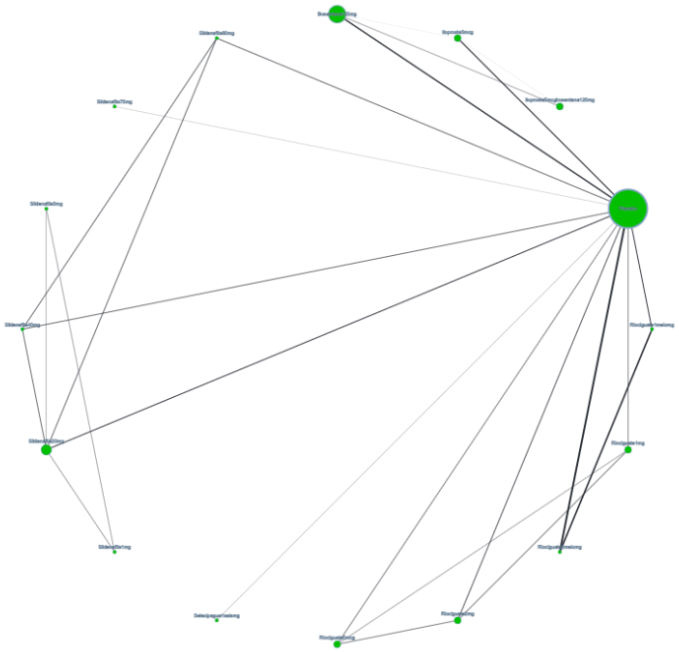


Figura 2. NMA para pressão arterial pulmonar em adultos independente do risco.

Nota informativa: Dois estudos não foram incluídos por não possuírem comparador em comum com os demais

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de pressão arterial pulmonar, a NMA demonstrou:

- Bosentana 5 mg possui uma diferença média:
    - superior de 10,589 mmHg (IC95%: 6,738; 14.440) quando comparado ao Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg;
    - inferior de 5,970 mmHg (IC95%: - 8,734; - 3,205) quando comparado ao placebo;
    - inferior de 7,470 mmHg (IC95%: - 13,181; - 1,759) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
    - inferior de 8,945 mmHg (IC95%: - 13,573; - 4,316) quando comparado ao riociguate 1 mg;
    - inferior de 7,470 mmHg (IC95%: - 13,079; - 1,860) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
    - inferior de 6,051 mmHg (IC95%: - 10,680; - 1,422) quando comparado ao riociguate 5 mg;
    - inferior de 5,627 mmHg (IC95%: - 10,290; - 0,963) quando comparado ao sildenafila 20 mg;

- Iloprosta 5 mcg possui uma diferença média:
    - Superior de 12,101 mmHg (IC95%: 7,428; 16,775) quando comparado ao Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
    - inferior de 4,458 mmHg (IC95%: - 8,412; - 0,504) quando comparado ao placebo;
    - inferior de 7,32 mmHg (IC95%: - 12,856; - 2,009) quando comparado ao riociguate 1 mg.

- Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg possui uma difença média:
    - Inferior de 16,559 mmHg (IC95%: - 21,043; - 12,075) quando comparado ao placebo;
    - inferior de 18,059 mmHg (IC95%: - 24,773; - 11,345) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
    - inferior de 19,534 mmHg (IC95%: - 25,355; - 13,712) quando comparado ao riociguate 1 mg;
    - inferior de 18,059 mmHg (IC95%: - 24,687; - 11,431) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
    - inferior de 15,118 mmHg (IC95%: - 20,982; - 9,254) quando comparado ao riociguate 2 mg;
    - inferior de 16,640 mmHg (IC95%: -22,461; - 10,818) quando comparado ao riociguate 5 mg;
    - inferior de 17,776 mmHg (IC95%: - 26,623; - 8,929) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
    - inferior de 16,216 mmHg (IC95%: - 22,065; - 10,367) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
    - inferior de 14,432 mmHg (IC95%: - 20,973; - 7,891) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
    - inferior de 16,066 mmHg (IC95%: - 24,265; - 7,867) quando comparado ao sildenagila 5 mg;
    - inferior de 13,459 mmHg (IC95%: - 20,132; - 6,786) quando comparado ao sildenafila 75 mg;
    - inferior de 12,332 mmHg (IC95%: 18,722; - 5,941) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Riociguate 1 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 4,415 mmHg (IC95%: 0,860; 7,971) quando comparado ao riociguate 2 mg;
    - superior de 7,202 mmHg (IC95%: 1,327; 13,077) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

Quadro 7. League table para pressão arterial pulmonar em adultos independente do risco.

Bosentana 125 mg	-1.512 -5.549, 2.525	**10.589 6.738, 14.440**	**-5.970 -8.734, -3.205**	**-7.470 -13.18, -1.759**	**-8.945 -13.57, -4.316**	**-7.470 -13.07, -1.860**	-4.529 -9.211, 0.153	**-6.051 -10.68, -1.422**	1.430 -11.75, 14.615	-7.187 -15.29, 0.925	**-5.627 -10.29, -0.963**	-3.843 -9.349, 1.664	-5.477 – 12.87, 1.923	-2.870 -8.53, 2.793	-1.743 - 7.069, 3.584
1.512 -2.525, 5.549	Iloprosta 5 mcg	**12.101 7.428, 16.775**	**-4.458 -8.412, -0.504**	-5.958 -12.33, 0.414	**-7.432 -12.85, -2.009**	-5.958 -12.23, 0.324	-3.017 -8.48, 2.453	-4.539 -9.962, 0.885	2.942 -10.54, 16.427	-5.675 -14.26, 2.916	-4.115 -9.568, 1.339	-2.330 -8.520, 3.859	-3.965 -11.88, 3.957	-1.358 -7.687, 4.971	-0.230 -6.261, 5.800
-10.589 -14.44,-6.738	**-12.101 -16.77, -7.428**	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**-16.559 -21.04,-12.075**	**-18.059 -24.77,-11.345**	**-19.534 -25.35,-13.712**	**-18.059 -24.68,-11.431**	**-15.118 -20.98, -9.254**	**-16.640 -22.46,-10.88**	-9.159 -22.80, 4.491	**-17.776 -26.62, -8.929**	**-16.216 -22.06,-10.36**	**-14.432 -20.97, -7.891**	**-16.066 -24.26, -7.867**	**-13.459 -20.13, -6.786**	**-12.332 -18.72, -5.941**
5.970 3.205, 8.734	**4.458 0.504, 8.412**	**16.559 12.07, 21.043**	Placebo	-1.500 -6.497, 3.497	-2.975 -6.687, 0.738	-1.500 -6.381, 3.381	1.441 -2.338, 5.220	-0.081 -3.794, 3.632	7.400 -5.492, 20.292	-1.217 -8.843, 6.409	0.343 -3.413, 4.099	2.127 -2.635, 6.889	0.493 -6.371, 7.357	3.100 -1.842, 8.042	4.227 -0.326, 8.780
7.470 1.759, 13.181	5.958 -0.41, 12.330	**18.059 11.34, 24.773**	1.500 -3.497, 6.497	Riociguate 1,5 mg	-1.475 -7.700, 4.750	0.000 -4.760, 4.760	2.941 -3.324, 9.206	1.419 -4.806, 7.644	8.900 -4.927, 22.727	0.283 -8.835, 9.400	1.843 -4.408, 8.094	3.627 -3.275, 10.530	1.993 -6.497, 10.483	4.600 -2.428, 11.628	5.727 -1.03, 12.488
8.945 4.316, 13.573	**7.432 2.009, 12.856**	**19.534 13.712, 25.35**	2.975 -0.738, 6.687	1.475 -4.750, 7.700	Riociguate 1 mg	1.475 -4.658, 7.607	**4.415 0.860, 7.971**	2.894 -0.559, 6.347	10.375 -3.041, 23.791	1.758 -6.724, 10.239	3.318 -1.963, 8.599	5.102 -0.936, 11.140	3.468 -4.336, 11.271	6.075 -0.106, 12.256	**7.202 1.327, 13.077**
7.470 1.860, 13.079	5.958 -0.324, 12.23	**18.059 11.431, 24.68**	1.500 -3.381, 6.381	0.000 -4.760, 4.760	-1.475 -7.607, 4.658	Riociguate 2,5 mg	2.941 -3.232, 9.114	1.419 -4.713, 7.551	8.900 -4.885, 22.685	0.283 -8.771, 9.338	1.843 -4.316, 8.002	3.627 -3.192, 10.446	1.993 -6.429, 10.415	4.600 -2.346, 11.546	5.727 -0.94, 12.402
4.529 -0.153, 9.211	3.017 -2.453, 8.486	**15.118 9.254, 20.982**	-1.441 -5.220, 2.338	-2.941 -9.206, 3.324	**-4.415 -7.971, -0.860**	-2.941 -9.114, 3.232	Riociguate 2 mg	-1.522 -5.075, 2.032	5.959 -7.475, 19.394	-2.658 -11.169, 5.85	-1.098 -6.426, 4.230	0.686 -5.393, 6.766	-0.948 -8.783, 6.888	1.659 -4.562, 7.881	2.787 -3.131, 8.704
6.051 1.422, 10.680	4.539 -0.885, 9.962	**16.640 10.818, 22.46**	0.081 -3.632, 3.794	-1.419 -7.644, 4.806	-2.894 -6.347, 0.559	-1.419 -7.551, 4.713	1.522 -2.032, 5.075	Riociguate 5 mcg	7.481 -5.935, 20.89	-1.136 -9.618, 7.346	0.424 -4.857, 5.705	2.208 -3.830, 8.246	0.574 -7.229, 8.377	3.181 -3.000, 9.362	4.308 -1.567, 10.18
-1.430 -14.615, 11.75	-2.942 -16.427,10.54	9.159 -4.491, 22.809	-7.400 - 20.292, 5.492	-8.900 - 22.727, 4.927	-10.375 - 23.791, 3.041	-8.900 - 22.685, 4.885	-5.959 - 19.394, 7.475	-7.481 - 20.897, 5.935	Selexipague 1,6 mg	-8.617 - 23.596, 6.362	-7.057 - 20.485, 6.371	-5.273 - 19.016, 8.471	-6.907 - 21.512, 7.699	-4.300 - 18.107, 9.507	-3.173 - 16.845, 10.50
7.187 -0.925, 15.299	5.675 -2.916, 14.265	**17.776 8.929, 26.623**	1.217 -6.409, 8.843	-0.283 -9.400, 8.835	-1.758 -10.24, 6.724	-0.283 -9.338, 8.77	2.658 -5.853, 11.169	1.136 -7.346, 9.618	8.617 -6.362, 23.596	Sildenafila 1 mg	1.560 -5.077, 8.197	3.344 -4.902, 11.590	1.710 -4.809, 8.229	4.317 -4.771, 13.405	5.444 -2.683, 13.57
5.627 0.963, 10.290	4.115 -1.339, 9.568	**16.216 10.367, 22.06**	-0.343 -4.099, 3.413	-1.843 -8.094, 4.408	-3.318 -8.599, 1.963	-1.843 -8.002, 4.316	1.098 -4.230, 6.426	-0.424 -5.705, 4.857	7.057 -6.371, 20.485	-1.560 -8.197, 5.077	Sildenafila 20 mg	1.784 -3.109, 6.677	0.150 -5.595, 5.895	2.757 -3.450, 8.964	3.884 -0.806, 8.574
3.843 -1.664, 9.349	2.330 -3.859, 8.520	**14.432 7.891, 20.973**	-2.127 -6.889, 2.635	-3.627 -10.53, 3.275	-5.102 -11.14, 0.936	-3.627 -10.446, 3.19	-0.686 -6.766, 5.393	-2.208 -8.246, 3.830	5.273 -8.471, 19.016	-3.344 -11.59, 4.902	-1.784 -6.677, 3.109	Sildenafila 40 mg	-1.634 -9.181, 5.912	0.973 -5.890, 7.836	2.100 -2.832, 7.032
5.477 -1.923, 12.876	3.965 -3.957, 11.886	**16.066 7.867, 24.265**	-0.493 -7.357, 6.371	-1.993 -10.48, 6.497	-3.468 -11.27, 4.336	-1.993 -10.41, 6.429	0.948 -6.888, 8.783	-0.574 -8.377, 7.229	6.907 -7.699, 21.512	-1.710 -8.229, 4.809	-0.150 -5.895, 5.595	1.634 -5.912, 9.181	Sildenafila 5 mg	2.607 -5.851, 11.065	3.734 -3.682, 11.15
2.870 -2.793, 8.533	1.358 -4.971, 7.687	**13.459 6.786, 20.132**	-3.100 -8.042, 1.842	-4.600 -11.62, 2.428	-6.075 -12.256, 0.10	-4.600 -11.54, 2.346	-1.659 -7.881, 4.562	-3.181 -9.362, 3.000	4.300 -9.507, 18.107	-4.317 -13.405, 4.77	-2.757 -8.964, 3.450	-0.973 -7.836, 5.890	-2.607 -11.065, 5.85	Sildenafila 75 mg	1.127 -5.593, 7.847
1.743 -3.584, 7.069	0.230 -5.800, 6.261	**12.332 5.941, 18.722**	-4.227 -8.780, 0.326	-5.727 -12.488, 1.03	**-7.202 -13.07, -1.327**	-5.727 - 12.402, 0.948	-2.787 -8.704, 3.131	-4.308 -10.18, 1.567	3.173 -10.50, 16.845	-5.444 -13.57, 2.683	-3.884 -8.574, 0.806	-2.100 -7.032, 2.832	-3.734 -11.15, 3.682	-1.127 -7.847, 5.593	Sildenafila 80 mg

1.4.15. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudos com baixo risco [44].

1.4.16. ADULTOS (RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudos com baixo risco e risco intermediário [41].

1.4.17. ADULTOS (RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO)

A NMA foi composta por 4 estudos [40,54,65], os quais totalizaram 256 participantes. A Figura 3 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 4 intervenções (bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; placebo) com 6 estimativas de efeito relativo (Quadro 10). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

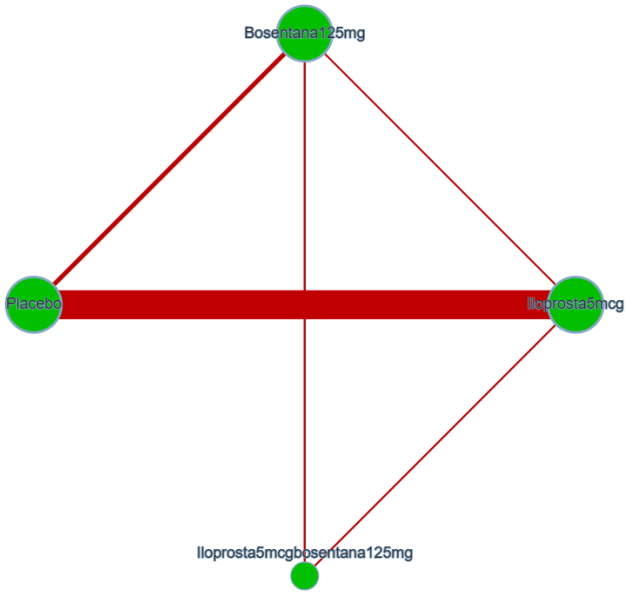


Figura 3. NMA para pressão arterial pulmonar em adultos com risco intermediário e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho pressão arterial pulmonar, a NMA demonstrou:

- Bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 16,005 metros (IC95%: 11,153; 20,856) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;

- Inferior de 5.542 metros (IC95%: -9.281, -1.804) quando comparado ao placebo.

- Iloprosta 5 mcg possui uma diferença média:
  - Superior de 15.863 metros (IC95%: 10.946, 20.779) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
  - Inferior de -5.684 metros (IC95%: -9.541, -1.827) quando comparado ao placebo.

- Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg possui uma diferença média inferior de 21.547 metros (IC95%: -26.983, -16.111) quando comparado ao placebo.

Quadro 8. *League table* para pressão arterial pulmonar em adultos com risco intermediário e alto.

Bosentana 125 mg	0.142 -4.033, 4.317	**16.005** **11.153, 20.856**	**-5.542** **-9.281, -1.804**
-0.142 -4.317, 4.033	Iloprosta 5 mcg	**15.863** **10.946, 20.779**	**-5.684** **-9.541, -1.827**
-16.005 **-20.856, -11.153**	**-15.863** **-20.779, -10.946**	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**-21.547** **-26.983, -16.111**
5.542 **1.804, 9.281**	**5.684** **1.827, 9.541**	**21.547** **16.111, 26.983**	Placebo

1.4.18. ADULTOS (RISCO BAIXO, INTERMEDIÁRIO E ALTO)

A NMA foi composta por 6 estudos [18-20,21,57,60-61,74], os quais totalizaram 1.137 participantes. A Figura 4 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 14 intervenções (sildefanfila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 75 mg; riociguate 1 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; placebo) com 66 estimativas de efeito relativo (Quadro 11). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

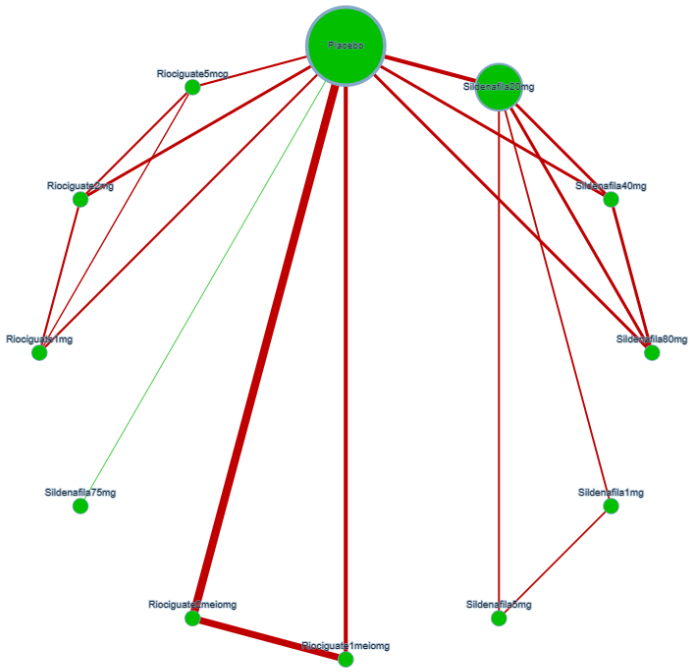


Figura 4. NMA para pressão arterial pulmonar em adultos com risco baixo, intermediário e alto.

O estudo elaborado por McLaughlin et al, 2006[64] não participou da NMA por não possui comparador em comum com os demais estudos incluídos.

Ao considerar a obtenção do desfecho pressão arterial pulmonar, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos.

Quadro 9. *League table* para pressão arterial pulmonar em adultos com risco baixo, intermediário e alto.

Placebo	-1.500 -8.184 5.184	-3.300 -9.705, 3.105	-1.500 -8.098, 5.098	2.100 -4.278, 8.478	0.500 -5.918, 6.918	-1.276 -10.643, 8.091	0.284 -4.613, 5.181	2.054 -4.266, 8.375	0.434 -8.323, 9.192	3.100 -3.543, 9.743	4.154 -2.010, 10.319
1.500 -5.184, 8.184	Riociguate 1,5 mg	-1.800 -11.058, 7.458	0.000 -6.509, 6.509	3.600 -5.639, 12.839	2.000 -7.267, 11.267	0.224 -11.283, 11.732	1.784 -6.502, 10.071	3.554 -5.645, 12.754	1.934 -9.083, 12.951	4.600 -4.824, 14.024	5.654 -3.439, 14.748
3.300 -3.105, 9.705	1.800 -7.458, 11.058	Riociguate 1 mg	1.800 -7.396, 10.995	5.400 -1.007, 11.807	3.800 -2.647, 10.247	2.024 -9.323, 13.372	3.584 -4.478, 11.647	5.354 -3.644, 14.353	3.734 -7.115, 14.584	6.400 -2.828, 15.628	7.455 -1.435, 16.344
1.500 -5.098, 8.098	0.000 -6.509, 6.509	-1.800 -10.995, 7.396	Riociguate 2,5 mg	3.600 -5.577, 12.777	2.000 -7.205, 11.205	0.224 -11.233, 11.682	1.784 -6.433, 10.001	3.554 -5.583, 12.692	1.934 -9.031, 12.899	4.600 -4.763, 13.963	5.654 -3.376, 14.684
-2.100 -8.478, 4.278	-3.600 -12.839, 5.639	-5.400 -11.807, 1.007	-3.600 -12.777, 5.577	Riociguate 2 mg	-1.600 -8.020, 4.820	-3.376 -14.708, 7.957	-1.816 -9.857, 6.225	-0.046 -9.025, 8.934	-1.666 -12.499, 9.168	1.000 -8.209, 10.209	2.054 -6.816, 10.925
-0.500 -6.918, 5.918	-2.000 -11.267, 7.267	-3.800 -10.247, 2.647	-2.000 -11.205, 7.205	1.600 -4.820, 8.020	Riociguate 5 mg	-1.776 -13.131, 9.579	-0.216 -8.289, 7.857	1.554 -7.454, 10.562	-0.066 -10.923, 10.792	2.600 -6.637, 11.837	3.655 -5.245, 12.554
1.276 -8.091, 10.643	-0.224 -11.732, 11.283	-2.024 -13.372, 9.323	-0.224 -11.682, 11.233	3.376 -7.957, 14.708	1.776 -9.579, 13.131	Sildenafila 1 mg	1.560 -6.425, 9.545	3.330 -6.914, 13.575	1.710 -6.178, 9.598	4.376 -7.108, 15.860	5.430 -4.719, 15.579
-0.284 -5.181, 4.613	-1.784 -10.071, 6.502	-3.584 -11.647, 4.478	-1.784 -10.001, 6.433	1.816 -6.225, 9.857	0.216 -7.857, 8.289	-1.560 -9.545, 6.425	Sildenafila 20 mg	1.770 -4.648, 8.188	0.150 -7.110, 7.410	2.816 -5.438, 11.069	3.870 -2.394, 10.135
-2.054 -8.375, 4.266	-3.554 -12.754, 5.645	-5.354 -14.353, 3.644	-3.554 -12.692, 5.583	0.046 -8.934, 9.025	-1.554 -10.562, 7.454	-3.330 -13.575, 6.914	-1.770 -8.188, 4.648	Sildenafila 40 mg	-1.620 -11.311, 8.070	1.046 -8.124, 10.215	2.100 -4.536, 8.736
-0.434 -9.192, 8.323	-1.934 -12.951, 9.083	-3.734 -14.584, 7.115	-1.934 -12.899, 9.031	1.666 -9.168, 12.499	0.066 -10.792, 10.923	-1.710 -9.598, 6.178	-0.150 -7.410, 7.110	1.620 -8.070, 11.311	Sildenafila 5 mg	2.666 -8.327, 13.658	3.720 -5.869, 13.310
-3.100 -9.743, 3.543	-4.600 -14.024, 4.824	-6.400 -15.628, 2.828	-4.600 -13.963, 4.763	-1.000 -10.209, 8.209	-2.600 -11.837, 6.637	-4.376 -15.860, 7.108	-2.816 -11.069, 5.438	-1.046 -10.215, 8.124	-2.666 -13.658, 8.327	Sildenafila 75 mg	1.054 -8.009, 10.118
-4.154 -10.319, 2.010	-5.654 -14.748, 3.439	-7.455 -16.344, 1.435	-5.654 -14.684, 3.376	-2.054 -10.925, 6.816	-3.655 -12.554, 5.245	-5.430 -15.579, 4.719	-3.870 -10.135, 2.394	-2.100 -8.736, 4.536	-3.720 -13.310, 5.869	-1.054 -10.118, 8.009	Sildenafila 80 mg

1.4.19. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possui 2 estudos e ausência de comparadores em comum [22, 67].

1.4.20. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

1.4.21. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 30 estudos [17-21,26-33,35-36,38-56,60-62,64-67,70,72-73,75-81,85], os quais totalizaram 4.837 participantes. A Figura 5 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 24 intervenções (ambrisentana 2,5 mg; ambrisentana 5 mg; ambrisentana 10 mg; bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprostra 5 mcg; iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg), com 276 estimativas de efeito relativo (Quadro 12). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.



Figura 5. NMA para teste de caminhada de 6 minutos em adultos independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de caminhada de 6 minutos, a NMA demonstrou:

- Ambrisentana 5 mg possui uma diferença média:
    - Superior 143,6 metros (IC95%: 24,4; 262,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior 128,6 metros (IC95%: 33,5; 223,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Bosentana 250 mg possui uma diferença média:
    - Superior 150,8 metros (IC95%: 11,8; 289,9) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Iloprosta 5 mcg possui uma diferença média:
    - Superior 116,8 metros (IC95%: 8,4; 225,2) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 114,6 metros (IC 95%: 21,5; 207,7) quando comparado ao placebo.
    - Superior de 206,5 metros (IC 95%: 81,4; 331,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Placebo possui uma diferença média:
    - Superior 91,9 metros (IC95%: 6,2; 177,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior 125,4 metros (IC95%: 11,4; 239,3) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

- Sildenafila 50 mg associado a bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior 183,6 metros (IC95%: 19,5; 347,7) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

Quadro 10. *League table* para teste de caminhada de 6 minutos em adultos independente do risco.

Ambrisentana 10 mg	-4.966 (-123.372, 113.440)	-3.524 (-98.533, 91.486)	-20.513 (-93.216, 52.190)	-5.576 (-109.197, 98.045)	-27.791 (-172.052, 116.470)	6.280 (-108.791, 121.352)	-83.499 (-214.974, 47.976)	31.113 (-61.710, 123.936)	28.266 (-120.429, 176.960)	45.013 (-109.224, 199.250)	3.333 (-124.535, 131.201)	33.013 (-121.139, 187.166)	48.713 (-105.568, 202.994)	17.316 (-102.498, 137.131)	67.445 (-114.567, 249.457)	42.145 (-90.685, 174.976)	-2.348 (-129.389, 124.694)	65.145 (-123.294, 253.585)	123.097 (-3.252, 249.447)	-60.576 (-229.743, 108.591)	42.145 (-140.691, 224.981)	-1.887 (-162.716, 158.943)	50.061 (-96.469, 196.591)
4.966 (-113.440, 123.372)	Ambrisentana 1 mg	1.442 (-120.427, 123.312)	-15.547 (-132.160, 101.066)	-0.610 (-141.502, 140.282)	-22.825 (-195.812, 150.162)	11.246 (-138.269, 160.762)	-78.533 (-241.011, 83.944)	36.079 (-97.073, 169.231)	33.232 (-143.470, 209.933)	49.979 (-131.411, 231.369)	8.299 (-151.274, 167.872)	37.979 (-143.339, 219.297)	53.679 (-127.748, 235.107)	22.282 (-130.913, 175.477)	72.411 (-133.117, 277.939)	47.111 (-116.465, 210.688)	2.618 (-156.293, 161.530)	70.111 (-141.130, 281.353)	128.063 (-30.295, 286.422)	-55.610 (-249.854, 138.634)	47.111 (-159.147, 253.369)	3.079 (-183.949, 190.107)	55.027 (-119.857, 229.911)
3.524 (-91.486, 98.533)	-1.442 (-123.312, 120.427)	Ambrisentana 2,5 mg	-16.990 (-102.827, 68.847)	-2.052 (-110.622, 106.517)	-24.267 (-172.123, 123.588)	9.804 (-109.743, 129.351)	-79.976 (-215.385, 55.434)	34.637 (-63.680, 132.954)	31.789 (-120.395, 183.974)	48.537 (-109.068, 206.141)	6.856 (-125.054, 138.767)	36.537 (-120.985, 194.058)	52.237 (-105.410, 209.884)	20.840 (-103.279, 144.959)	70.969 (-113.905, 255.843)	45.669 (-91.057, 182.395)	1.176 (-129.933, 132.285)	68.669 (-122.537, 259.875)	126.621 (-3.818, 257.059)	-57.052 (-229.295, 115.190)	45.669 (-140.016, 231.354)	1.637 (-162.425, 165.698)	53.585 (-96.486, 203.655)
20.513 (-52.190, 93.216)	15.547 (-101.066, 132.160)	16.990 (-68.847, 102.827)	Ambrisentana 5 mg	14.938 (-79.817, 109.692)	-7.278 (-145.308, 130.752)	26.794 (-80.363, 133.951)	-62.986 (-187.593, 61.621)	51.627 (-31.182, 134.435)	48.779 (-93.879, 191.437)	65.527 (-82.899, 213.952)	23.846 (-96.948, 144.641)	53.527 (-94.811, 201.864)	69.227 (-79.245, 217.698)	37.830 (-74.405, 150.064)	87.959 (-89.156, 265.073)	62.659 (-63.378, 188.695)	18.166 (-101.754, 138.085)	85.659 (-98.055, 269.372)	**143.611 (24.425, 262.797)**	-40.062 (-203.948, 123.823)	62.659 (-115.302, 240.620)	18.627 (-136.639, 173.892)	70.574 (-69.826, 210.975)
5.576 (-98.045, 109.197)	0.610 (-140.282, 141.502)	2.052 (-106.517, 110.622)	-14.938 (-109.692, 79.817)	Bosentana 125 mg	-22.215 (-132.828, 88.398)	11.856 (-55.248, 78.960)	-77.923 (-162.297, 6.450)	36.689 (-9.368, 82.746)	33.842 (-91.119, 158.802)	50.589 (-80.918, 182.097)	8.909 (-90.365, 108.183)	38.589 (-92.819, 169.997)	54.289 (-77.270, 185.848)	22.892 (-65.767, 111.552)	73.021 (-85.291, 231.333)	47.721 (-50.148, 145.590)	3.228 (-76.077, 82.533)	70.721 (-94.941, 236.383)	**128.673 (33.549, 223.797)**	-55.000 (-188.716, 78.716)	47.721 (-111.537, 206.980)	3.689 (-135.492, 142.870)	55.637 (-64.072, 175.346)
27.791 (-116.470, 172.052)	22.825 (-150.162, 195.812)	24.267 (-123.588, 172.123)	7.278 (-130.752, 145.308)	22.215 (-88.398, 132.828)	Bosentana 250 mg	34.072 (-91.307, 159.450)	-55.708 (-193.779, 82.362)	58.904 (-51.527, 169.336)	56.057 (-104.221, 216.335)	72.804 (-92.629, 238.237)	31.124 (-110.047, 172.295)	60.804 (-104.550, 226.158)	76.504 (-88.970, 241.978)	45.107 (-88.812, 179.027)	95.236 (-94.334, 284.807)	69.936 (-73.076, 212.948)	25.443 (-108.991, 159.877)	92.936 (-102.814, 288.686)	**150.888 (11.832, 289.945)**	-32.785 (-206.322, 140.753)	69.936 (-120.425, 260.298)	25.904 (-145.691, 197.500)	77.852 (-79.416, 235.120)
-6.280 (-121.352, 108.791)	-11.246 (-160.762, 138.269)	-9.804 (-129.351, 109.743)	-26.794 (-133.951, 80.363)	-11.856 (-78.960, 55.248)	-34.072 (-159.450, 91.307)	Iloprosta 5 mcg	-89.780 (-184.917, 5.357)	24.833 (-43.177, 92.843)	21.985 (-112.623, 156.593)	38.733 (-101.974, 179.440)	-2.948 (-114.121, 108.226)	26.733 (-113.881, 167.346)	42.433 (-98.322, 183.188)	11.036 (-90.771, 112.843)	61.165 (-107.082, 229.412)	35.865 (-77.372, 149.101)	-8.628 (-110.483, 93.226)	58.865 (-116.316, 234.045)	**116.817 (8.415, 225.219)**	-66.856 (-216.466, 82.753)	35.865 (-133.273, 205.002)	-8.167 (-156.071, 139.736)	43.781 (-87.135, 174.696)
83.499 (-47.976, 214.974)	78.533 (-83.944, 241.011)	79.976 (-55.434, 215.385)	62.986 (-61.621, 187.593)	77.923 (-6.450, 162.297)	55.708 (-82.362, 193.779)	89.780 (-5.357, 184.917)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**114.613 (21.502, 207.723)**	111.765 (-37.109, 260.639)	128.513 (-25.898, 282.923)	86.832 (-41.245, 214.909)	116.513 (-37.813, 270.838)	132.213 (-22.241, 286.667)	100.816 (-19.221, 220.853)	150.945 (-27.444, 329.333)	125.645 (-2.175, 253.464)	81.151 (-34.126, 196.429)	148.645 (-36.297, 333.587)	**206.597 (81.483, 331.711)**	22.923 (-135.187, 181.034)	125.645 (-53.584, 304.873)	81.613 (-79.383, 242.608)	133.560 (-11.234, 278.355)
-31.113 (-123.936, 61.710)	-36.079 (-169.231, 97.073)	-34.637 (-132.954, 63.680)	-51.627 (-134.435, 31.182)	-36.689 (-82.746, 9.368)	-58.904 (-169.336, 51.527)	-24.833 (-92.843, 43.177)	**-114.613 (-207.723, -21.502)**	Placebo	-2.848 (-119.011, 113.316)	13.900 (-109.279, 137.079)	-27.780 (-115.724, 60.164)	1.900 (-121.172, 124.972)	17.600 (-105.634, 140.834)	-13.797 (-89.555, 61.961)	36.332 (-120.232, 192.896)	11.032 (-83.983, 106.047)	-33.461 (-120.199, 53.277)	34.032 (-129.960, 198.024)	**91.984 (6.263, 177.705)**	-91.689 (-233.115, 49.737)	11.032 (-146.489, 168.553)	-33.000 (-164.339, 98.339)	18.948 (-94.432, 132.327)

-28.266 (-176.960, 120.429)	-33.232 (-209.933, 143.470)	-31.789 (-183.974, 120.395)	-48.779 (-191.437, 93.879)	-33.842 (-158.802, 91.119)	-56.057 (-216.335, 104.221)	-21.985 (-156.593, 112.623)	-111.765 (-260.639, 37.109)	2.848 (-113.316, 119.011)	Riociguat e 1,5 mg	16.748 (-152.565, 186.061)	-24.933 (-140.751, 90.885)	4.748 (-164.488, 173.983)	20.448 (-148.905, 189.801)	-10.949 (-149.633, 127.735)	39.180 (-155.772, 234.131)	13.880 (-136.193, 163.952)	-30.613 (-175.587, 114.360)	36.880 (-164.087, 237.846)	94.832 (-49.536, 239.199)	-88.842 (-271.859, 94.175)	13.880 (-181.842, 209.601)	-30.152 (-205.492, 145.187)	21.795 (-140.528, 184.119)
-45.013 (-199.250, 109.224)	-49.979 (-231.369, 131.411)	-48.537 (-206.141, 109.068)	-65.527 (-213.952, 82.899)	-50.589 (-182.097, 80.918)	-72.804 (-238.237, 92.629)	-38.733 (-179.440, 101.974)	-128.513 (-282.923, 25.898)	-13.900 (-137.079, 109.279)	-16.748 (-186.061, 152.565)	Riociguat e 1 mg	-41.680 (-193.031, 109.671)	-12.000 (-135.178, 111.178)	3.700 (-119.639, 127.039)	-27.697 (-172.308, 116.914)	22.432 (-176.780, 221.644)	-2.868 (-158.434, 152.698)	-47.361 (-198.014, 103.292)	20.132 (-184.969, 225.233)	78.084 (-71.986, 228.154)	-105.589 (-293.137, 81.959)	-2.868 (-202.833, 197.097)	-46.900 (-226.964, 133.164)	5.048 (-162.368, 172.463)
-3.333 (-131.201, 124.535)	-8.299 (-167.872, 151.274)	-6.856 (-138.767, 125.054)	-23.846 (-144.641, 96.948)	-8.909 (-108.183, 90.365)	-31.124 (-172.295, 110.047)	2.948 (-108.226, 114.121)	-86.832 (-214.909, 41.245)	27.780 (-60.164, 115.724)	24.933 (-90.885, 140.751)	41.680 (-109.671, 193.031)	Riociguat e 2,5 mg	29.680 (-121.584, 180.945)	45.380 (-106.015, 196.776)	13.983 (-102.092, 130.059)	64.112 (-115.461, 243.685)	38.812 (-90.656, 168.280)	-5.681 (-129.202, 117.841)	61.812 (-124.272, 247.897)	119.764 (-3.045, 242.574)	-63.909 (-230.448, 102.631)	38.812 (-141.595, 219.220)	-5.220 (-163.284, 152.844)	46.728 (-96.761, 190.217)
-33.013 (-187.166, 121.139)	-37.979 (-219.297, 143.339)	-36.537 (-194.058, 120.985)	-53.527 (-201.864, 94.811)	-38.589 (-169.997, 92.819)	-60.804 (-226.158, 104.550)	-26.733 (-167.346, 113.881)	-116.513 (-270.838, 37.813)	-1.900 (-124.972, 121.172)	-4.748 (-173.983, 164.488)	12.000 (-111.178, 135.178)	-29.680 (-180.945, 121.584)	Riociguat e 2 mg	15.700 (-107.533, 138.933)	-15.697 (-160.217, 128.823)	34.432 (-164.714, 233.578)	9.132 (-146.350, 164.614)	-35.361 (-185.928, 115.206)	32.132 (-172.905, 237.169)	90.084 (-59.899, 240.067)	-93.589 (-281.068, 93.889)	9.132 (-190.767, 209.031)	-34.900 (-214.891, 145.091)	17.048 (-150.289, 184.385)
-48.713 (-202.994, 105.568)	-53.679 (-235.107, 127.748)	-52.237 (-209.884, 105.410)	-69.227 (-217.698, 79.245)	-54.289 (-185.848, 77.270)	-76.504 (-241.978, 88.970)	-42.433 (-183.188, 98.322)	-132.213 (-286.667, 22.241)	-17.600 (-140.834, 105.634)	-20.448 (-189.801, 148.905)	-3.700 (-127.039, 119.639)	-45.380 (-196.776, 106.015)	-15.700 (-138.933, 107.533)	Riociguat e 5 mg	-31.397 (-176.054, 113.261)	18.732 (-180.514, 217.978)	-6.568 (-162.178, 149.042)	-51.061 (-201.759, 99.637)	16.432 (-188.702, 221.566)	74.384 (-75.731, 224.499)	-109.289 (-296.873, 78.295)	-6.568 (-206.566, 193.430)	-50.600 (-230.702, 129.501)	1.348 (-166.108, 168.804)
-17.316 (-137.131, 102.498)	-22.282 (-175.477, 130.913)	-20.840 (-144.959, 103.279)	-37.830 (-150.064, 74.405)	-22.892 (-111.552, 65.767)	-45.107 (-179.027, 88.812)	-11.036 (-112.843, 90.771)	-100.816 (-220.853, 19.221)	13.797 (-61.961, 89.555)	10.949 (-127.735, 149.633)	27.697 (-116.914, 172.308)	-13.983 (-130.059, 102.092)	15.697 (-128.823, 160.217)	31.397 (-113.261, 176.054)	Selexipague 1,6 mg	50.129 (-123.801, 224.059)	24.829 (-96.691, 146.349)	-19.664 (-134.828, 95.500)	47.829 (-132.816, 228.474)	105.781 (-8.619, 220.181)	-77.892 (-238.331, 82.547)	24.829 (-149.963, 199.621)	-19.203 (-170.826, 132.419)	32.745 (-103.616, 169.105)
-67.445 (-249.457, 114.567)	-72.411 (-277.939, 133.117)	-70.969 (-255.843, 113.905)	-87.959 (-265.073, 89.156)	-73.021 (-231.333, 85.291)	-95.236 (-284.807, 94.334)	-61.165 (-229.412, 107.082)	-150.945 (-329.333, 27.444)	-36.332 (-192.896, 120.232)	-39.180 (-234.131, 155.772)	-22.432 (-221.644, 176.780)	-64.112 (-243.685, 115.461)	-34.432 (-233.578, 164.714)	-18.732 (-217.978, 180.514)	-50.129 (-224.059, 123.801)	Sildenafila 1 mg	-25.300 (-149.737, 99.136)	-69.793 (-227.882, 88.296)	-2.300 (-184.920, 180.320)	55.652 (-108.741, 220.045)	-128.021 (-335.248, 79.206)	-25.300 (-150.855, 100.255)	-69.332 (-273.690, 135.026)	-17.384 (-190.425, 155.657)
-42.145 (-174.976, 90.685)	-47.111 (-210.688, 116.465)	-45.669 (-182.395, 91.057)	-62.659 (-188.695, 63.378)	-47.721 (-145.590, 50.148)	-69.936 (-212.948, 73.076)	-35.865 (-149.101, 77.372)	-125.645 (-253.464, 2.175)	-11.032 (-106.047, 83.983)	-13.880 (-163.952, 136.193)	2.868 (-152.698, 158.434)	-38.812 (-168.280, 90.656)	-9.132 (-164.614, 146.350)	6.568 (-149.042, 162.178)	-24.829 (-146.349, 96.691)	25.300 (-99.136, 149.737)	Sildenafila 20 mg	-44.493 (-142.000, 53.014)	23.000 (-110.662, 156.662)	80.952 (-26.475, 188.379)	-102.721 (-268.427, 62.985)	0.000 (-125.638, 125.638)	-44.032 (-206.137, 118.073)	7.916 (-112.329, 128.160)
2.348 (-124.694, 129.389)	-2.618 (-161.530, 156.293)	-1.176 (-132.285, 129.933)	-18.166 (-138.085, 101.754)	-3.228 (-82.533, 76.077)	-25.443 (-159.877, 108.991)	8.628 (-93.226, 110.483)	-81.151 (-196.429, 34.126)	33.461 (-53.277, 120.199)	30.613 (-114.360, 175.587)	47.361 (-103.292, 198.014)	5.681 (-117.841, 129.202)	35.361 (-115.206, 185.928)	51.061 (-99.637, 201.759)	19.664 (-95.500, 134.828)	69.793 (-88.296, 227.882)	44.493 (-53.014, 142.000)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	67.493 (-97.955, 232.941)	125.445 (-11.493, 239.398)	-58.228 (-213.693, 97.237)	44.493 (-114.543, 203.529)	0.461 (-156.935, 157.857)	52.409 (-79.811, 184.629)
-65.145 (-253.585, 123.294)	-70.111 (-281.353, 141.130)	-68.669 (-259.875, 122.537)	-85.659 (-269.372, 98.055)	-70.721 (-236.383, 94.941)	-92.936 (-288.686, 102.814)	-58.865 (-234.045, 116.316)	-148.645 (-333.587, 36.297)	-34.032 (-198.024, 129.960)	-36.880 (-237.846, 164.087)	-20.132 (-225.233, 184.969)	-61.812 (-247.897, 124.272)	-32.132 (-237.169, 172.905)	-16.432 (-221.566, 188.702)	-47.829 (-228.474, 132.816)	2.300 (-180.320, 184.920)	-23.000 (-156.662, 110.662)	-67.493 (-232.941, 97.955)	Sildenafila 20 mg + Riociguat e 2,5 mg	57.952 (-113.530, 229.434)	-125.721 (-338.615, 87.173)	-23.000 (-206.441, 160.441)	-67.032 (-277.135, 143.071)	-15.084 (-194.874, 164.705)

-123.097 (-249.447, 3.252)	-128.063 (-286.422, 30.295)	-126.621 (-257.059, 3.818)	**-143.611 (-262.797, -24.425)**	**-128.673 (-223.797, -33.549)**	**-150.888 (-289.945, -11.832)**	**-116.817 (-225.219, -8.415)**	**-206.597 (-331.711, -81.483)**	**-91.984 (-177.705, -6.263)**	-94.832 (-239.199, 49.536)	-78.084 (-228.154, 71.986)	-119.764 (-242.574, 3.045)	-90.084 (-240.067, 59.899)	-74.384 (-224.499, 75.731)	-105.781 (-220.181, 8.619)	-55.652 (-220.045, 108.741)	-80.952 (-188.379, 26.475)	**-125.445 (-239.398, -11.493)**	-57.952 (-229.434, 113.530)	Sildenafila 40 mg	**-183.673 (-347.773, -19.574)**	-80.952 (-246.257, 84.353)	-124.984 (-281.822, 31.854)	-73.036 (-190.677, 44.605)
60.576 (-108.591, 229.743)	55.610 (-138.634, 249.854)	57.052 (-115.190, 229.295)	40.062 (-123.823, 203.948)	55.000 (-78.716, 188.716)	32.785 (-140.753, 206.322)	66.856 (-82.753, 216.466)	-22.923 (-181.034, 135.187)	91.689 (-49.737, 233.115)	88.842 (-94.175, 271.859)	105.589 (-81.959, 293.137)	63.909 (-102.631, 230.448)	93.589 (-93.889, 281.068)	109.289 (-78.295, 296.873)	77.892 (-82.547, 238.331)	128.021 (-79.206, 335.248)	102.721 (-62.985, 268.427)	58.228 (-97.237, 213.693)	125.721 (-87.173, 338.615)	183.673 (19.574, 347.773)	Sildenafila 50 mg	102.721 (-105.229, 310.672)	58.689 (-134.317, 251.695)	110.637 (-68.835, 290.110)
-42.145 (-224.981, 140.691)	-47.111 (-253.369, 159.147)	-45.669 (-231.354, 140.016)	-62.659 (-240.620, 115.302)	-47.721 (-206.980, 111.537)	-69.936 (-260.298, 120.425)	-35.865 (-205.002, 133.273)	-125.645 (-304.873, 53.584)	-11.032 (-168.553, 146.489)	-13.880 (-209.601, 181.842)	2.868 (-197.097, 202.833)	-38.812 (-219.220, 141.595)	-9.132 (-209.031, 190.767)	6.568 (-193.430, 206.566)	-24.829 (-199.621, 149.963)	25.300 (-100.255, 150.855)	0.000 (-125.638, 125.638)	-44.493 (-203.529, 114.543)	23.000 (-160.441, 206.441)	80.952 (-84.353, 246.257)	-102.721 (-310.672, 105.229)	Sildenafila 5 mg	-44.032 (-249.124, 161.060)	7.916 (-165.991, 181.823)
1.887 (-158.943, 162.716)	-3.079 (-190.107, 183.949)	-1.637 (-165.698, 162.425)	-18.627 (-173.892, 136.639)	-3.689 (-142.870, 135.492)	-25.904 (-197.500, 145.691)	8.167 (-139.736, 156.071)	-81.613 (-242.608, 79.383)	33.000 (-98.339, 164.339)	30.152 (-145.187, 205.492)	46.900 (-133.164, 226.964)	5.220 (-152.844, 163.284)	34.900 (-145.091, 214.891)	50.600 (-129.501, 230.702)	19.203 (-132.419, 170.826)	69.332 (-135.026, 273.690)	44.032 (-118.073, 206.137)	-0.461 (-157.857, 156.935)	67.032 (-143.071, 277.135)	124.984 (-31.854, 281.822)	-58.689 (-251.695, 134.317)	44.032 (-161.060, 249.124)	Sildenafila 75 mg	51.948 (-121.560, 225.456)
-50.061 (-196.591, 96.469)	-55.027 (-229.911, 119.857)	-53.585 (-203.655, 96.486)	-70.574 (-210.975, 69.826)	-55.637 (-175.346, 64.072)	-77.852 (-235.120, 79.416)	-43.781 (-174.696, 87.135)	-133.560 (-278.355, 11.234)	-18.948 (-132.327, 94.432)	-21.795 (-184.119, 140.528)	-5.048 (-172.463, 162.368)	-46.728 (-190.217, 96.761)	-17.048 (-184.385, 150.289)	-1.348 (-168.804, 166.108)	-32.745 (-169.105, 103.616)	17.384 (-155.657, 190.425)	-7.916 (-128.160, 112.329)	-52.409 (-184.629, 79.811)	15.084 (-164.705, 194.874)	73.036 (-44.605, 190.677)	-110.637 (-290.110, 68.835)	-7.916 (-181.823, 165.991)	-51.948 (-225.456, 121.560)	Sildenafila 80 mg

1.4.22. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com baixo risco [44].

1.4.23. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [26-33,39,41], os quais totalizaram 1.399 participantes. A Figura 6 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (selexipague 1,6 mg; sildenafila 40 mg; placebo), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 13). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

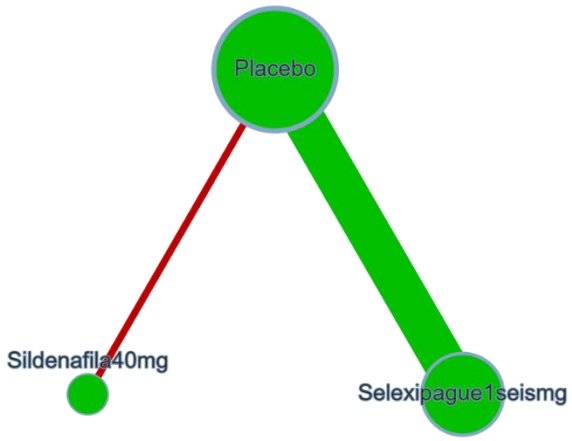


Figura 6. NMA para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco baixo a moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de caminhada de 6 minutos, a NMA demonstrou:

- Placebo possui uma diferença média:
  - Inferior de 13,029 metros (IC95%: -17.761, -8.297) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 6,000 metros (IC95%: 2,949; 9,051) quando comparado ao placebo.
- Selexipague 1,6 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 19,029 metros (IC95%: 13,398; 24,659) quando comparado ao sildenafila.

Quadro 11. *League table* para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco baixo a moderado.

Placebo	**-13.029** **(-17.761, -8.297)**	**6.000** **(2.949, 9.051)**
13.029 **(8.297, 17.761)**	Selexipague 1,6 mg	**19.029** **(13.398, 24.659)**
-6.000 **(-9.051, -2.949)**	-19.029 (-24.659, -13.398)	Sildenafila 40 mg

1.4.24. ADULTOS (MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [55,72-73,81], os quais totalizaram 98 participantes. A Figura 7 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 4 intervenções (bosentana 125 mg; sildenafila 50 mg, placebo; iloprosta 5 mcg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 14). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

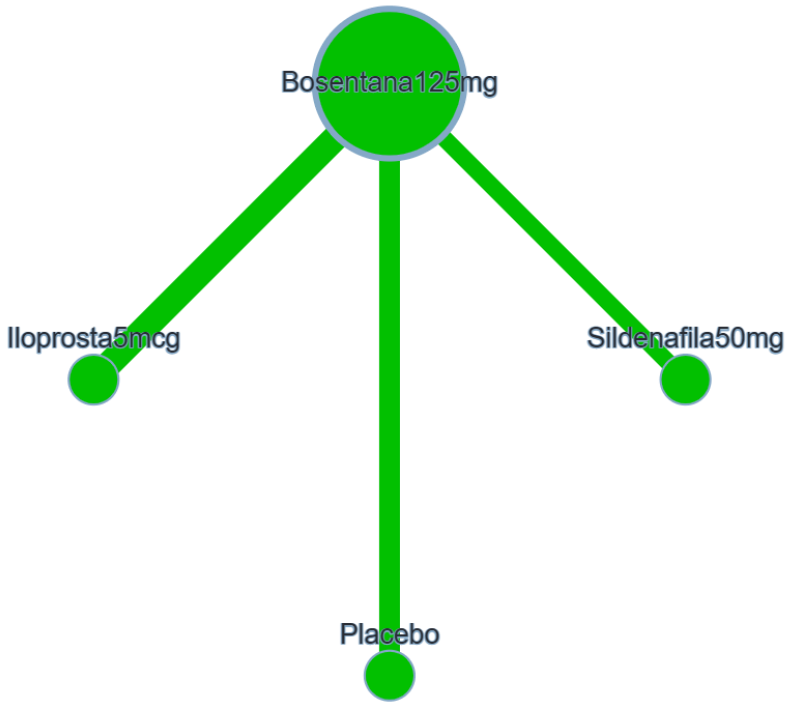


Figura 7. NMA para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de caminhada de 6 minutos, a NMA demonstrou:

- Bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 46 metros (IC95%: 24,425; 67,575) quando comparado ao placebo.
    - Inferior de 55 metros (IC95%: -107,535; - 2,465) quando comparado ao sildenafila 50 mg.
- Placebo possui uma diferença média inferior de 101 metros (IC95%: -157.792, -44.208) quando comparado ao sildenafila 50 mg.

Quadro 12. *League table* para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco moderado.

Bosentana 125 mg	10 (-36.424, 56.424)	**46** **(24.425, 67.575)**	**-55** **(-107.535, -2.465)**
-10 (-56.424, 36.424)	Iloprosta 5 mcg	36 (-15.192, 87.192)	-65 (-135.107, 5.107)
-46 **(-67.575, -24.425)**	-36 (-87.192, 15.192)	Placebo	**-101** **(-157.792, -44.208)**
55 **(2.465, 107.535)**	65 (-5.107, 135.107)	**101** **(44.208, 157.792)**	Sildenafila 50 mg

1.4.25. ADULTOS (RISCO MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 5 estudos [35,40,54,65,75], os quais totalizaram 98 participantes. A Figura 8 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (placebo; bosetana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 15). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

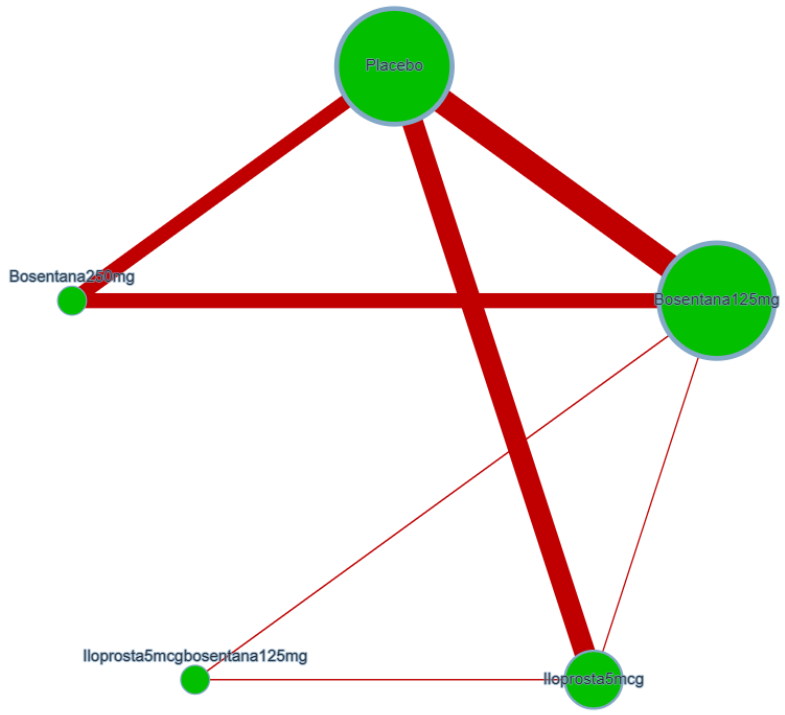


Figura 8. NMA para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco moderado e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de caminhada de 6 minutos, a NMA demonstrou:

- Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 134,399 metros (IC95%: 101,135; 167,664) quando comparado ao bosetana 125 mg.
    - Superior de 113,605 metros (IC95%: 68.675; 158.536) quando comparado ao bosentana 250 mg.
    - Superior de 121,857 metros (IC95%: 87.828; 155.886) quando comparado ao iloprosta 5 mcg.
    - Superior de 174,604 metros (IC95%: 138,482; 210,726) quando comparado ao placebo.

- Placebo possui uma diferença média:
    - Inferior de 40,205 metros (IC95%: -58.937, -21.473) quando comparado ao bosentana 125 mg.
    - Inferior de 60,999 metros (IC95%: -91,175; -30,823) quando comparado ao bosentena 250 mg.
    - Inferior de 52,747 metros (IC95%: -79,316; -26,179) quando comparado ao iloprosta 5 mcg.

Quadro 13. *League table* para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco moderado e alto.

Bosentana 125 mg	-20.794 (-52.577, 10.989)	-12.543 (-38.715, 13.630)	**-134.399** **(-167.664, -101.135)**	**40.205** **(21.473, 58.937)**
20.794 (-10.989, 52.577)	Bosentana 250 mg	8.252 (-30.263, 46.766)	**-113.605** **(-158.536, -68.675)**	**60.999** **(30.823, 91.175)**
12.543 (-13.630, 38.715)	-8.252 (-46.766, 30.263)	Iloprosta 5 mcg	**-121.857** **(-155.886, -87.828)**	**52.747** **(26.179, 79.316)**
134.399 **(101.135, 167.664)**	**113.605** **(68.675, 158.536)**	**121.857** **(87.828, 155.886)**	Iloprosta 5mcg + bosentana 125 mg	**174.604** **(138.482, 210.726)**
-40.205 **(-58.937, -21.473)**	**-60.999** **(-91.175, -30.823)**	**-52.747** **(-79.316, -26.179)**	**-174.604** **(-210.726, -138.482)**	Placebo

1.4.26. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 16 estudos [17-21,26-34,36,38-39,46-53,56,60-61,64,66,70], os quais totalizaram 3496 participantes. A Figura 9 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o indirectnes; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 21 intervenções (placebo; bosetana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 16). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

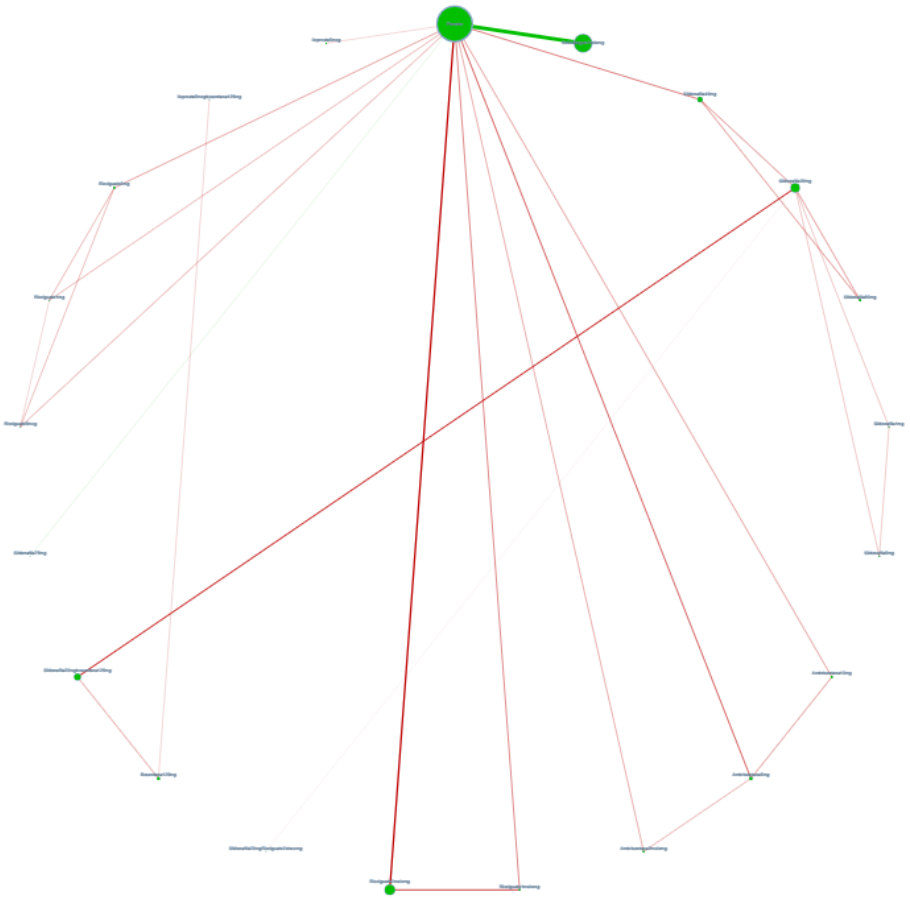


Figura 9. NMA para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho teste de caminhada de 6 minutos, a NMA demonstrou:

- Ambrisentana 10 mg possui uma diferença média:
    - Superior de 257,73 metros (IC95%: 204,90; 310,567) quando comparado ao bosentana 125 mg;
    - Superior de 239,735 metros (IC95%: 180,373; 299,098) quando comparado ao Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;

- Superior de 30,049 metros (IC95%: 3,317; 56,782) quando comparado ao placebo;
- Superior de 43,949 metros (IC95%: 16,247; 71,652) quando comparado ao riociguate 1 mg;
- Superior de 31,949 metros (IC95%: 4,723; 59,175) quando comparado ao riociguate 2 mg;
- Superior de 47,649 metros (IC95%: 19,704; 75,595) quando comparado ao riociguate 5 mg;
- Superior de 296,349 metros (IC95%: 249,045; 343,653) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
- Superior de 271,049 metros (IC95%: 220,669; 321,430) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Superior de 271,049 metros (IC95%: 227,766; 314,332) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- Superior de 264,049 metros (IC95%: 237,143; 290,955) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Superior de 267,049 metros (IC95%: 226,137; 307,961) quando comparadao ao sildenafila 80 mg;
- Superior de 249,549 metros (IC95%: 199,382; 299,717) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 294,049 metros (IC95%: 226,088; 362,011) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;

- Ambrisentana 2,5 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 258,635 metros (IC95%: 204,591; 312,679) quando comparado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 240,635 metros (IC95%: 180,191; 301,079) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 30,949 metros (IC95%: 1,894; 60,005) quando comparado ao placebo;
  - Superior de 44,849 metros (IC95%: 14,899; 74,799) quando comparado ao riociguate 1 mg;
  - Superior de 32,849 metros (IC95%: 3,339; 62,359) quando comparado ao riociguate 2 mg;
  - Superior de 48,549 metros (IC95%: 18,374; 78,724) quando comparado ao riociguate 5 mg;
  - Superior de 297,249 metros (IC95%: 248,595; 345,904) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 271,949 metros (IC95%: 220,299; 323,600) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Superior de 271,949 metros (IC95%: 227,194; 316,704) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 264,949 metros (IC95%: 235,734; 294,164) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 267,949 metros (IC95%: 225,483; 310,416) quando comparado ao sildenafila 80 mg;
  - Superior de 250,449 metros (IC95%: 199,007; 301,892) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 294,949 metros (IC95%: 226,041; 363,858) quando comparado ao Sildenafila 20 mg associado ao Riociguate 2,5 mg;

- Ambrisentana 5 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 280,959 metros (IC95%: 231,960; 329,957) quando comparado ao bosentana 125 mg;

- Superior de 262,959 metros (IC95%: 206,980; 318,937) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 53,273 metros (IC95%: 35,263; 71,282) quando comparado ao placebo;
- Superior de 51,614 metros (IC95%: 27,440; 75,788) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
- Superior de 67,172 metros (IC95%: 47,753; 86,592) quando comparado ao riociguate 1 mg;
- Superior de 24,175 metros (IC95%: 1,953; 46,397) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
- Superior de 55,172 metros (IC95%: 36,439; 73,906) quando comparado ao riociguate 2 mg;
- Superior de 70,873 metros (IC95%: 51,108; 90,637) quando comparado ao riociguate 5 mg;
- Superior de 40,273 metros (IC95%: 21,650; 58,895) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
- Superior de 319,572 metros (IC95%: 276,592; 362,553) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
- Superior de 294,272 metros (IC95%: 247,927; 340,618) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Superior de 294,272 metros (IC95%: 255,761; 332,784) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- Superior de 287,272 metros (IC95%: 269,007; 305,538) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Superior de 290,272 metros (IC95%: 254,447; 326,098) quando comparado ao sildenafila 80 mg;
- Superior de 272,772 metros (IC95%: 226,659; 318,886) quando comparado ao Sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 317,272 metros (IC95%: 252,246; 382,299) quando comparado ao Sildenafila 20 mg associado ao Riociguate 2,5 mg.

- Bosentana 125 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 222,386 metros (IC95%:-298,428; -146,343) quando comparado ao iloprosta 5 mcg;
  - Inferior de 227,686 metros (IC95%:-273,255; -182,117) quando comparado ao placebo;
  - Inferior de 229,345 metros (IC95%:-277,683; -181,006) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
  - Inferior de 213,786 metros (IC95%:-259,931; -167,641) quando comparado ao riociguate 1 mg;
  - Inferior de 256,784 metros (IC95%:-304,176; -209,392) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
  - Inferior de 225,786 metros (IC95%:-271,646; -179,926) quando comparado ao riociguate 2 mg;
  - Inferior de 210,086 metros (IC95%:-256,377; -163,795) quando comparado ao riociguate 5 mg;
  - Inferior de 240,686 metros (IC95%:-286,501; -194,871) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 38,614 metros (IC95%: 2,809; 74,419) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 13,314 metros (IC95%: -26,467; 53,095) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Inferior de 260,686 metros (IC95%:-325,543; -195,829) quando comparado ao sildenafila 75 mg.

- Iloprosta 5 mcg possui uma diferença média:

- Superior de 204,386 metros (IC95%: 123,669; 285,103) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 261,000 metros (IC95%: 188,689; 333,311) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
- Superior de 235,700 metros (IC95%: 165,953; 305,447) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- Superior de 214,200 metros (IC95%: 139,984; 288,416) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 258,700 metros (IC95%: 171,464; 345,936) quando comparado ao Sildenafila 20 mg associado ao Riociguate 2,5 mg;
- Superior de 228,700 metros (IC95%: 167,747; 289,653) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Superior de 235,700 metros (IC95%: 161,340; 310,060) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Superior de 231,700 metros (IC95%: 163,399; 300,001) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 209,686 metros (IC95%:-262,689; -156,683) quando comparado ao placebo;
  - Inferior de 211,345 metros (IC95%:-266,746; -155,943) quando comparado ao riociguate 1,5 mg;
  - Inferior de 195,786 metros (IC95%:-249,284; -142,287) quando comparado ao riociague 1 mg;
  - Inferior de 238,784 metros (IC95%:-293,362; -184,206) quando comparado ao riociague 2,5 mg;
  - Inferior de 207,786 metros (IC95%:-261,039; -154,533) quando comparado ao riociague 2 mg;
  - Inferior de 192,086 metros (IC95%:-245,711; -138,461) quando comparado ao riociague 5 mg;
  - Inferior de 222,686 metros (IC95%:-275,900; -169,472) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 56,614 metros (IC95%: 11,728; 101,500) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Inferior de 242,686 metros (IC95%:-312,965; -172,407) quando comparado ao sildenafila 75 mg;

- Placebo possui uma diferença média:
  - Superior de 13,900 metros (IC95%: 6,635; 21,165) quando comparado ao riociguate 1 mg;
  - Inferior de 29,098 metros (IC95%: -42,117; -16,079) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 17,600 metros (IC95%: 9,457; 25,743) quando comparado ao riociguate 5 mg;
  - Inferior de -13,000 metros (IC95%: -17,739; -8,261) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 266,300 metros (IC95%: 227,274; 305,326) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 241,000 metros (IC95%: 206,959; 275,041) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 219,500 metros (IC95%: 177,048; 261,952) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 264,000 metros (IC95%: 201,517; 326,483) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;

- Superior de 234,000 metros (IC95%: 230,949; 237,051) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Superior de 241,000 metros (IC95%: 198,297; 283,703) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Superior de 237,000 metros (IC95%: 206,030; 267,971) quando comparado ao sildenafila 80 mg;

- Riociguate 1,5 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 27,439 metros (IC95%: -40,370; -14,508) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 19,259 metros (IC95%: 1,193; 37,324) quando comparado ao riociague 5 mg;
  - Superior de 267,959 metros (IC95%: 225,732; 310,185) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 242,659 metros (IC95%: 204,991; 280,326) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 221,159 metros (IC95%: 175,747; 266,570) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 265,659 metros (IC95%: 201,128; 330,189) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 235,659 metros (IC95%: 219,246; 252,071) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 242,659 metros (IC95%: 197,012; 288,305) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Superior de 238,659 metros (IC95%: 203,741; 273,576) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Riociguate 1 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 42,998 metros (IC95%: -57,907; -28,089) quando comparado ao riociguate 2,5 mg;
  - Inferior de 12,000 metros (IC95%: -19,257; -4,743) quando comparado ao riociague 2 mg;
  - Inferior de 26,900 metros (IC95%: -35,574; -18,226) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 252,400 metros (IC95%: 212,704; 292,096) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 227,100 metros (IC95%: 192,292; 261,908) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 205,600 metros (IC95%: 162,531; 24 c8,669) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 250,100 metros (IC95%: 187,196; 313,004) quando comparado sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 220,100 metros (IC95%: 212,220; 227,980) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 227,100 metros (IC95%: 183,783; 270,417) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Inferior de 46,900 metros (IC95%: -93,619; -0,181) quando comparado ao sildenafila 75 mg;
  - Superior de 223,100 metros (IC95%: 191,289; 254,911) quando comparado sildenafila 80 mg.

- Riociguate 2,5 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 30,998 metros (IC95%: 16,994; 45,002) quando comparado ao riociague 2 mg;

- Superior de 46,698 metros (IC95%: 31,342; 62,054) quando comparado ao riociague 5 mg;
- Superior de 16,098 metros (IC95%: 2,244; 29,952) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
- Superior de 295,398 metros (IC95%: 254,258; 336,538) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
- Superior de 270,098 metros (IC95%: 233,653; 306,543) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- Superior de 248,598 metros (IC95%: 204,195; 293,001) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
- Superior de 293,098 metros (IC95%: 229,273; 356,923) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;
- Superior de 263,098 metros (IC95%: 249,726; 276,469) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- Superior de 270,098 metros (IC95%: 225,454; 314,741) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Superior de 266,098 metros (IC95%: 232,502; 299,693) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Riociguate 2 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 15,700 metros (IC95%: 7,564; 23,835) quando comparado ao riociguate 5 mg;
  - Inferior de 14,900 metros (IC95%: -21,906; -7,894) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 264,400 metros (IC95%: 225,035; 303,765) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 239,100 metros (IC95%: 204,670; 273,530) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 217,600 metros (IC95%: 174,836; 260,364) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 262,100 metros (IC95%: 199,404; 324,796) quando comparado ao sildenfila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 232,100 metros (IC95%: 226,106; 238,095) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 239,100 metros (IC95%: 196,086; 282,114) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Superior de 235,100 metros (IC95%: 203,703; 266,497) quando comparado ao sildenafila 80 mg;

- Riociguate 5 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 30,600 metros (IC95%: -40,022; -21,178) quando comparado ao Selexipague 1,6 mg;
  - Superior de 248,700 metros (IC95%: 208,833; 288,567) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 223,400 metros (IC95%: 188,399; 258,401) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 201,900 metros (IC95%: 158,674; 245,125) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 246,400 metros (IC95%: 183,388; 309,412) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg;
  - Superior de 216,400 metros (IC95%: 207,704; 225,096) quando comparado ao sildenafila 40 mg;

- Superior de 223,400 metros (IC95%: 179,927; 266,873) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
- Inferior de 50,600 metros (IC95%: -97,463; -3,737) quando comparado ao sildenafila 75 mg;
- Superior de 219,400 metros (IC95%: 187,377; 251,423) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Selexipague 1,6 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 279,300 metros (IC95%: 239,988; 318,613) quando comparado ao sildenafila 1 mg;
  - Superior de 254,000 metros (IC95%: 219,631; 288,369) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 232,500 metros (IC95%: 189,785; 275,215) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 277,000 metros (IC95%: 214,337; 339,663) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociaguate 2,5 mg;
  - Superior de 247,000 metros (IC95%: 241,364; 252,636) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 254,000 metros (IC95%: 211,035; 296,965) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Superior de 250,000 metros (IC95%: 218,669; 281,331) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

- Sildenafila 1 mg possui uma diferença média:
  - Inferior de 25,300 metros (IC95%: -44,385; -6,215) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Inferior de 46,800 metros (IC95%: -78,543; -15,057) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Inferior de 299,300 metros (IC95%:-359,739; -238,861) quando comparado ao sildenafila 75 mg;

- Sildenafila 75 mg possui uma diferença média:
  - Superior de 274,000 metros (IC95%: 216,653; 331,347) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
  - Superior de 252,500 metros (IC95%: 189,794; 315,205) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg;
  - Superior de 297,000 metros (IC95%: 219,321; 374,679) quando comparado ao sildenafila 20 mg associado ao riociaguate 2,5 mg;
  - Superior de 267,000 metros (IC95%: 220,749; 313,251) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Superior de 274,000 metros (IC95%: 211,124; 336,876) quando comparado ao sildenafila 5 mg;
  - Superior de 270,000 metros (IC95%: 214,421; 325,579) quando comparado ao sildenafila 80 mg.

Quadro 14. *League table* para teste de caminhada de 6 minutos em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ambrisentana 10 mg	-0.90 (-40.38, 38.58)	-23.22 (-55.30, 8.85)	**257.73 (204.90, 310.567)**	35.349 (-31.138, 101.836)	**239.735 (180.373, 299.098)**	**30.049 (3.317, 56.782)**	28.391 (-2.829, 59.611)	**43.949 (16.247, 71.652)**	0.951 (-28.783, 30.686)	**31.949 (4.723, 59.175)**	**47.649 (19.704, 75.595)**	17.049 (-10.100, 44.199)	**296.349 (249.045, 343.653)**	**271.049 (227.766, 314.332)**	**249.549 (199.382, 299.717)**	**294.049 (226.088, 362.011)**	**264.049 (237.143, 290.955)**	**271.049 (220.669, 321.430)**	-2.951 (-56.285, 50.383)	**267.049 (226.137, 307.961)**
0.900 (-38.581, 40.381)	Ambrisentana 2.5 g	-22.323 (-56.405, 11.759)	**258.635 (204.591, 312.679)**	36.249 (-31.205, 103.704)	**240.635 (180.191, 301.079)**	**30.949 (1.894, 60.005)**	29.291 (-3.940, 62.521)	**44.849 (14.899, 74.799)**	1.851 (-29.987, 33.690)	**32.849 (3.339, 62.359)**	**48.549 (18.374, 78.724)**	17.949 (-11.490, 47.389)	**297.249 (248.595, 345.904)**	**271.949 (227.194, 316.704)**	**250.449 (199.007, 301.892)**	**294.949 (226.041, 363.858)**	**264.949 (235.734, 294.164)**	**271.949 (220.299, 323.600)**	-2.051 (-56.586, 52.484)	**267.949 (225.483, 310.416)**
23.223 (-8.858, 55.304)	22.323 (-11.759, 56.405)	Ambrisentana 5 mg	**280.959 (231.960, 329.957)**	58.572 (-4.912, 122.057)	**262.959 (206.980, 318.937)**	**53.273 (35.263, 71.282)**	**51.614 (27.440, 75.788)**	**67.172 (47.753, 86.592)**	**24.175 (1.953, 46.397)**	**55.172 (36.439, 73.906)**	**70.873 (51.108, 90.637)**	**40.273 (21.650, 58.895)**	**319.572 (276.592, 362.553)**	**294.272 (255.761, 332.784)**	**272.772 (226.659, 318.886)**	**317.272 (252.246, 382.299)**	**287.272 (269.007, 305.538)**	**294.272 (247.927, 340.618)**	20.273 (-29.267, 69.812)	**290.272 (254.447, 326.098)**
-257.735 (-310.567, -204.904)	**-258.635 (-312.679, -204.591)**	**-280.959 (-329.957, -231.960)**	Bosentana 125 mg	**-222.386 (-298.428, -146.343)**	-18.000 (-45.069, 9.069)	**-227.686 (-273.255, -182.117)**	**-229.345 (-277.683, -181.006)**	**-213.786 (-259.931, -167.641)**	**-256.784 (-304.176, -209.392)**	**-225.786 (-271.646, -179.926)**	**-210.086 (-256.377, -163.795)**	**-240.686 (-286.501, -194.871)**	**38.614 (2.809, 74.419)**	13.314 (-16.981, 43.609)	-8.186 (-24.752, 8.380)	36.314 (-24.210, 96.838)	6.314 (-39.153, 51.781)	**13.314 (-26.467, 53.095)**	**-260.686 (-325.543, -195.829)**	9.314 (-34.691, 53.319)
-35.349 (-101.836, 31.138)	-36.249 (-103.704, 31.205)	-58.572 (-122.057, 4.912)	**222.386 (146.343, 298.428)**	Iloprosta 5 mcg	**204.386 (123.669, 285.103)**	-5.300 (-66.176, 55.576)	-6.958 (-69.934, 56.017)	8.600 (-52.708, 69.908)	-34.398 (-96.651, 27.855)	-3.400 (-64.495, 57.694)	12.300 (-49.118, 73.719)	-18.300 (-79.360, 42.760)	**261.000 (188.689, 333.311)**	**235.700 (165.953, 305.447)**	**214.200 (139.984, 288.416)**	**258.700 (171.464, 345.936)**	**228.700 (167.747, 289.653)**	**235.700 (161.340, 310.060)**	-38.300 (-114.692, 38.092)	**231.700 (163.399, 300.001)**
-239.735 (-299.098, -180.373)	**-240.635 (-301.079, -180.191)**	**-262.959 (-318.937, -206.980)**	18.000 (-9.069, 45.069)	**-204.386 (-285.103, -123.669)**	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**-209.686 (-262.689, -156.683)**	**-211.345 (-266.746, -155.943)**	**-195.786 (-249.284, -142.287)**	**-238.784 (-293.362, -184.206)**	**-207.786 (-261.039, -154.533)**	**-192.086 (-245.711, -138.461)**	**-222.686 (-275.900, -169.472)**	**56.614 (11.728, 101.500)**	31.314 (-9.312, 71.941)	9.814 (-21.922, 41.550)	54.314 (-11.987, 120.615)	24.314 (-28.601, 77.229)	31.314 (-16.803, 79.431)	**-242.686 (-312.965, -172.407)**	27.314 (-24.350, 78.978)
-30.049 (-56.782, -3.317)	**-30.949 (-60.005, -1.894)**	**-53.273 (-71.282, -35.263)**	**227.686 (182.117, 273.255)**	5.300 (-55.576, 66.176)	**209.686 (156.683, 262.689)**	Placebo	-1.659 (-17.785, 14.468)	**13.900 (6.635, 21.165)**	**-29.098 (-42.117, -16.079)**	1.900 (-3.260, 7.060)	**17.600 (9.457, 25.743)**	**-13.000 (-17.739, -8.261)**	**266.300 (227.274, 305.326)**	**241.000 (206.959, 275.041)**	**219.500 (177.048, 261.952)**	**264.000 (201.517, 326.483)**	**234.000 (230.949, 237.051)**	**241.000 (198.297, 283.703)**	-33.000 (-79.150, 13.150)	**237.000 (206.030, 267.971)**
-28.391 (-59.611, 2.829)	-29.291 (-62.521, 3.940)	**-51.614 (-75.788, -27.440)**	**229.345 (181.006, 277.683)**	6.958 (-56.017, 69.934)	**211.345 (155.943, 266.746)**	1.659 (-14.468, 17.785)	Riociguate 1.5 mg	15.559 (-2.129, 33.246)	**-27.439 (-40.370, -14.508)**	3.558 (-13.373, 20.490)	**19.259 (1.193, 37.324)**	-11.341 (-28.149, 5.466)	**267.959 (225.732, 310.185)**	**242.659 (204.991, 280.326)**	**221.159 (175.747, 266.570)**	**265.659 (201.128, 330.189)**	**235.659 (219.246, 252.071)**	**242.659 (197.012, 288.305)**	-31.341 (-80.228, 17.545)	**238.659 (203.741, 273.576)**
-43.949 (-71.652, -16.247)	**-44.849 (-74.799, -14.899)**	**-67.172 (-86.592, -47.753)**	**213.786 (167.641, 259.931)**	-8.600 (-69.908, 52.708)	**195.786 (142.287, 249.284)**	**-13.900 (-21.165, -6.635)**	-15.559 (-33.246, 2.129)	Riociguate 1 mg	**-42.998 (-57.907, -28.089)**	**-12.000 (-19.257, -4.743)**	3.700 (-5.910, 13.310)	**-26.900 (-35.574, -18.226)**	**252.400 (212.704, 292.096)**	**227.100 (192.292, 261.908)**	**205.600 (162.531, 248.669)**	**250.100 (187.196, 313.004)**	**220.100 (212.220, 227.980)**	**227.100 (183.783, 270.417)**	**-46.900 (-93.619, 0.181)**	**223.100 (191.289, 254.911)**
-0.951 (-30.686, 28.783)	-1.851 (-33.690, 29.987)	**-24.175 (-46.397, -1.953)**	**256.784 (209.392, 304.176)**	34.398 (-27.855, 96.651)	**238.784 (184.206, 293.362)**	**29.098 (16.079, 42.117)**	**27.439 (14.508, 40.370)**	**42.998 (28.089, 57.907)**	Riociguate 2.5 mg	**30.998 (16.994, 45.002)**	**46.698 (31.342, 62.054)**	**16.098 (2.244, 29.952)**	**295.398 (254.258, 336.538)**	**270.098 (233.653, 306.543)**	**248.598 (204.195, 293.001)**	**293.098 (229.273, 356.923)**	**263.098 (249.726, 276.469)**	**270.098 (225.454, 314.741)**	-3.902 (-51.853, 44.049)	**266.098 (232.502, 299.693)**
-31.949 (-59.175, -4.723)	**-32.849 (-62.359, -3.339)**	**-55.172 (-73.906, -36.439)**	**225.786 (179.926, 271.646)**	3.400 (-57.694, 64.495)	**207.786 (154.533, 261.039)**	-1.900 (-7.060, 3.260)	-3.558 (-20.490, 13.373)	**12.000 (4.743, 19.257)**	**-30.998 (-45.002, -16.994)**	Riociguate 2 mg	**15.700 (7.564, 23.835)**	**-14.900 (-21.906, -7.894)**	**264.400 (225.035, 303.765)**	**239.100 (204.670, 273.530)**	**217.600 (174.836, 260.364)**	**262.100 (199.404, 324.796)**	**232.100 (226.106, 238.095)**	**239.100 (196.086, 282.114)**	-34.900 (-81.338, 11.538)	**235.100 (203.703, 266.497)**
-47.649 (-75.595, -19.704)	**-48.549 (-78.724, -18.374)**	**-70.873 (-90.637, -51.108)**	**210.086 (163.795, 256.377)**	-12.300 (-73.719, 49.118)	**192.086 (138.461, 245.711)**	**-17.600 (-25.743, -9.457)**	**-19.259 (-37.324, -1.193)**	-3.700 (-13.310, 5.910)	**-46.698 (-62.054, -31.342)**	**-15.700 (-23.835, -7.564)**	Riociguate 5 mcg	**-30.600 (-40.022, -21.178)**	**248.700 (208.833, 288.567)**	**223.400 (188.399, 258.401)**	**201.900 (158.674, 245.125)**	**246.400 (183.388, 309.412)**	**216.400 (207.704, 225.096)**	**223.400 (179.927, 266.873)**	**-50.600 (-97.463, -3.737)**	**219.400 (187.377, 251.423)**

-17.049 (-44.199, 10.100)	-17.949 (-47.389, 11.490)	**-40.273 (-58.895, -21.650)**	**240.686 (194.871, 286.501)**	18.300 (-42.760, 79.360)	**222.686 (169.472, 275.900)**	**13.000 (8.261, 17.739)**	11.341 (-5.466, 28.149)	**26.900 (18.226, 35.574)**	**-16.098 (-29.952, -2.244)**	**14.900 (7.894, 21.906)**	**30.600 (21.178, 40.022)**	Selexipague 1.6 mg	**279.300 (239.988, 318.613)**	**254.000 (219.631, 288.369)**	**232.500 (189.785, 275.215)**	**277.000 (214.337, 339.663)**	**247.000 (241.364, 252.636)**	**254.000 (211.035, 296.965)**	-20.000 (-66.393, 26.393)	**250.000 (218.669, 281.331)**
-296.349 (-343.653, -249.045)	**-297.249 (-345.904, -248.595)**	**-319.572 (-362.553, -276.592)**	**-38.614 (-74.419, -2.809)**	**-261.000 (-333.311, -188.689)**	**-56.614 (-101.500, -11.728)**	**-266.300 (-305.326, -227.274)**	**-267.959 (-310.185, -225.732)**	**-252.400 (-292.096, -212.704)**	**-295.398 (-336.538, -254.258)**	**-264.400 (-303.765, -225.035)**	**-248.700 (-288.567, -208.833)**	-279.300 (-318.613, -239.988)	Sildenafila 1 mg	**-25.300 (-44.385, -6.215)**	**-46.800 (-78.543, -15.057)**	-2.300 (-58.064, 53.464)	-32.300 (-71.206, 6.606)	-25.300 (-50.673, 0.073)	**-299.300 (-359.739, -238.861)**	-29.300 (-66.487, 7.887)
-271.049 (-314.332, -227.766)	**-271.949 (-316.704, -227.194)**	**-294.272 (-332.784, -255.761)**	-13.314 (-43.609, 16.981)	**-235.700 (-305.447, -165.953)**	-31.314 (-71.941, 9.312)	**-241.000 (-275.041, -206.959)**	**-242.659 (-280.326, -204.991)**	**-227.100 (-261.908, -192.292)**	**-270.098 (-306.543, -233.653)**	**-239.100 (-273.530, -204.670)**	**-223.400 (-258.401, -188.399)**	-254.000 (-288.369, -219.631)	**25.300 (6.215, 44.385)**	Sildenafila 20 mg	-21.500 (-46.864, 3.864)	23.000 (-29.396, 75.396)	-7.000 (-40.904, 26.904)	0.000 (-25.783, 25.783)	**-274.000 (-331.347, -216.653)**	-4.000 (-35.916, 27.916)
-249.549 (-299.717, -199.382)	**-250.449 (-301.892, -199.007)**	**-272.772 (-318.886, -226.659)**	8.186 (-8.380, 24.752)	**-214.200 (-288.416, -139.984)**	-9.814 (-41.550, 21.922)	**-219.500 (-261.952, -177.048)**	**-221.159 (-266.570, -175.747)**	**-205.600 (-248.669, -162.531)**	**-248.598 (-293.001, -204.195)**	**-217.600 (-260.364, -174.836)**	**-201.900 (-245.125, -158.674)**	-232.500 (-275.215, -189.785)	**46.800 (15.057, 78.543)**	21.500 (-3.864, 46.864)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	44.500 (-13.713, 102.713)	14.500 (-27.842, 56.842)	21.500 (-14.668, 57.668)	**-252.500 (-315.205, -189.794)**	17.500 (-23.268, 58.268)
-294.049 (-362.011, -226.088)	**-294.949 (-363.858, -226.041)**	**-317.272 (-382.299, -252.246)**	-36.314 (-96.838, 24.210)	**-258.700 (-345.936, -171.464)**	-54.314 (-120.615, 11.987)	**-264.000 (-326.483, -201.517)**	**-265.659 (-330.189, -201.128)**	**-250.100 (-313.004, -187.196)**	**-293.098 (-356.923, -229.273)**	**-262.100 (-324.796, -199.404)**	**-246.400 (-309.412, -183.388)**	-277.000 (-339.663, -214.337)	**2.300 (-53.464, 58.064)**	-23.000 (-75.396, 29.396)	-44.500 (-102.713, 13.713)	Sildenafila 20 mg + Riociguate 2.5 mg	-30.000 (-92.409, 32.409)	-23.000 (-81.396, 35.396)	**-297.000 (-374.679, -219.321)**	-27.000 (-88.352, 34.352)
-264.049 (-290.955, -237.143)	**-264.949 (-294.164, -235.734)**	**-287.272 (-305.538, -269.007)**	-6.314 (-51.781, 39.153)	**-228.700 (-289.653, -167.747)**	-24.314 (-77.229, 28.601)	**-234.000 (-237.051, -230.949)**	**-235.659 (-252.071, -219.246)**	**-220.100 (-227.980, -212.220)**	**-263.098 (-276.469, -249.726)**	**-232.100 (-238.095, -226.106)**	**-216.400 (-225.096, -207.704)**	-247.000 (-252.636, -241.364)	32.300 (-6.606, 71.206)	7.000 (-26.904, 40.904)	-14.500 (-56.842, 27.842)	30.000 (-32.409, 92.409)	Sildenafila 40 mg	7.000 (-35.594, 49.594)	**-267.000 (-313.251, -220.749)**	3.000 (-27.820, 33.820)
-271.049 (-321.430, -220.669)	**-271.949 (-323.600, -220.299)**	**-294.272 (-340.618, -247.927)**	-13.314 (-53.095, 26.467)	**-235.700 (-310.060, -161.340)**	-31.314 (-79.431, 16.803)	**-241.000 (-283.703, -198.297)**	**-242.659 (-288.305, -197.012)**	**-227.100 (-270.417, -183.783)**	**-270.098 (-314.741, -225.454)**	**-239.100 (-282.114, -196.086)**	**-223.400 (-266.873, -179.927)**	-254.000 (-296.965, -211.035)	25.300 (-0.073, 50.673)	0.000 (-25.783, 25.783)	-21.500 (-57.668, 14.668)	23.000 (-35.396, 81.396)	-7.000 (-49.594, 35.594)	Sildenafila 5 mg	**-274.000 (-336.876, -211.124)**	-4.000 (-45.030, 37.030)
2.951 (-50.383, 56.285)	2.051 (-52.484, 56.586)	**-20.273 (-69.812, 29.267)**	**260.686 (195.829, 325.543)**	38.300 (-38.092, 114.692)	**242.686 (172.407, 312.965)**	33.000 (-13.150, 79.150)	31.341 (-17.545, 80.228)	**46.900 (0.181, 93.619)**	3.902 (-44.049, 51.853)	34.900 (-11.538, 81.338)	**50.600 (3.737, 97.463)**	20.000 (-26.393, 66.393)	**299.300 (238.861, 359.739)**	**274.000 (216.653, 331.347)**	**252.500 (189.794, 315.205)**	**297.000 (219.321, 374.679)**	**267.000 (220.749, 313.251)**	**274.000 (211.124, 336.876)**	Sildenafila 75 mg	**270.000 (214.421, 325.579)**
-267.049 (-307.961, -226.137)	**-267.949 (-310.416, -225.483)**	**-290.272 (-326.098, -254.447)**	-9.314 (-53.319, 34.691)	**-231.700 (-300.001, -163.399)**	-27.314 (-78.978, 24.350)	**-237.000 (-267.971, -206.030)**	**-238.659 (-273.576, -203.741)**	**-223.100 (-254.911, -191.289)**	**-266.098 (-299.693, -232.502)**	**-235.100 (-266.497, -203.703)**	**-219.400 (-251.423, -187.377)**	-250.000 (-281.331, -218.669)	29.300 (-7.887, 66.487)	4.000 (-27.916, 35.916)	-17.500 (-58.268, 23.268)	27.000 (-34.352, 88.352)	-3.000 (-33.820, 27.820)	4.000 (-37.030, 45.030)	**-270.000 (-325.579, -214.421)**	Sildenafila 80 mg

1.4.27. CRIANÇA/ADOLESCENTE

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possui apenas 1 estudo [67].

1.4.28. SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE

1.4.29. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 4 estudos [46-53,63,72-73], os quais totalizaram 829 participantes. A Figura 10 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (Bosentana 125 mg; Bosentana 250 mg; Iloprostra 5 mcg; Iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 17). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

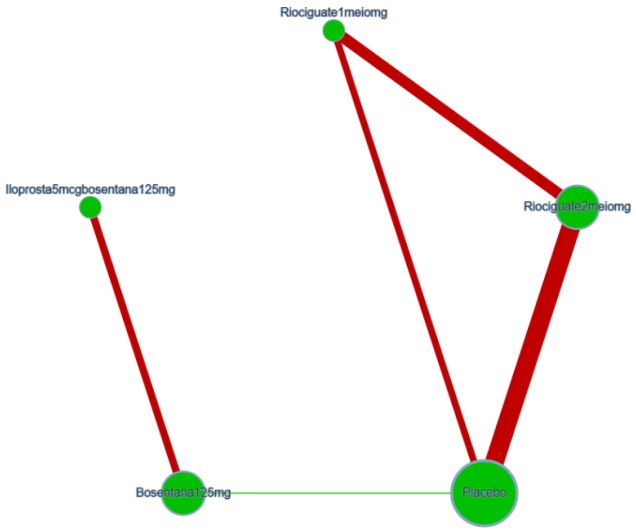


Figura 10. NMA para sobrevida livre de transplante em adultos independente do risco.

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Quadro 15. *League table* para sobrevida livre de transplante em adultos independente do risco

Bosentana 125 mg	1.410 (0.779, 2.552)	0.535 (0.010, 28.763)	0.807 (0.008, 78.610)	1.634 (0.023, 118.510)
0.709 (0.392, 1.284)	Iloprosta 5mcg + bosentana 125mg	0.379 (0.007, 21.317)	0.572 (0.006, 57.934)	1.159 (0.015, 87.567)
1.870 (0.035, 100.534)	2.636 (0.047, 148.102)	Placebo	1.509 (0.158, 14.397)	3.056 (0.634, 14.720)
1.239 (0.013, 120.723)	1.747 (0.017, 176.832)	0.663 (0.069, 6.326)	Riociguate 1,5 mg	2.025 (0.191, 21.424)
0.612 (0.008, 44.367)	0.863 (0.011, 65.164)	0.327 (0.068, 1.577)	0.494 (0.047, 5.223)	Riociguate 2,5 mg

1.4.30. ADULTOS (RISCO MODERADO)

A NMA foi composta por 2 estudos [63,72-73], os quais totalizaram 239 participantes. A Figura 11 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (Bosentana 125 mg; Iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 18). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

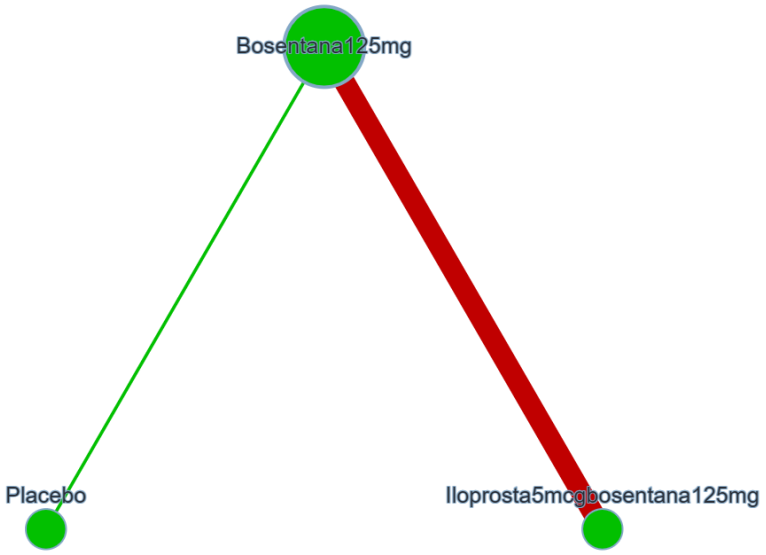


Figura 11. NMA para sobrevida livre de transplante em adultos com risco moderado.

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Quadro 16. *League table* para sobrevida livre de transplante em adultos com risco moderado.

Bosentana 125 mg	1.122 (0.923, 1.364)	0.535 (0.011, 25.237)
0.891 (0.733, 1.083)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.477 (0.010, 22.603)
1.870 (0.040, 88.208)	2.098 (0.044, 99.454)	Placebo

1.4.31. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 2 estudos [46-53], os quais totalizaram 239 participantes. A Figura 12 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (Bosentana 125 mg; Iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 19). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

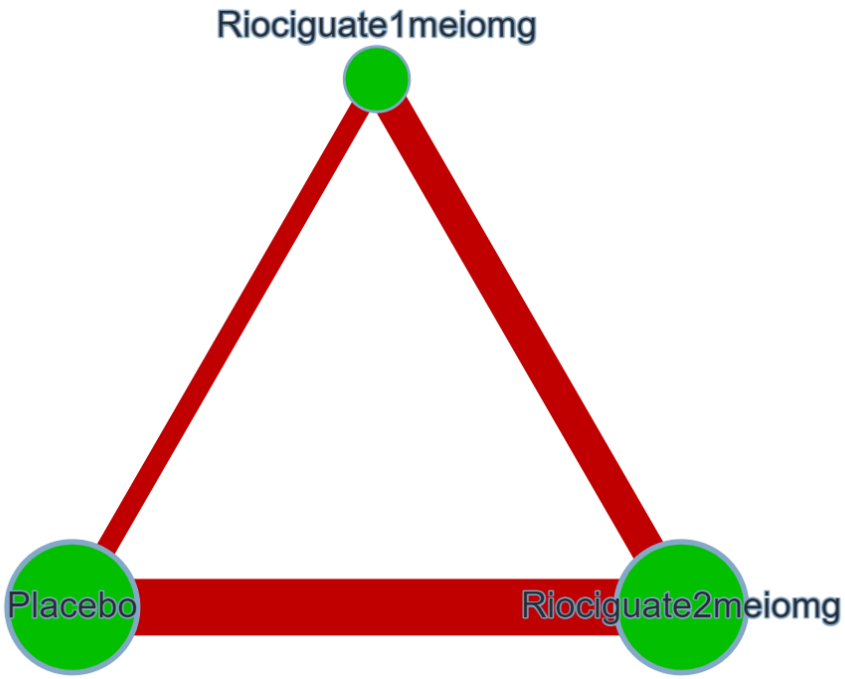


Figura 12. NMA para sobrevida livre de transplante em adultos com risco baixo, moderado e alto.

A NMA não demonstrou diferença significativa entre os tratamentos.

Quadro 17. League table *para sobrevida livre de transplante em adultos com risco baixo, moderado e alto.*

Placebo	1,497 (0,163; 13,736)	3,008 (0,638; 14,194)
0,668 (0,073; 6,129)	Riociguate 1,5 mg	2,010 (0,196; 20,586)
0,332 (0,070; 1,568)	0,498 (0,049; 5,097)	Riociguate 2,5 mg

1.4.32. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Não foi identificado nenhum estudo com o respectivo desfecho.

1.4.33. MORTALIDADE

1.4.34. ADULTO (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 28 estudos [18-21,26-33,37-58,60-61,63,65-73,75-77,79,82-84], os quais totalizaram 4.837 participantes. A Figura 13 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 23 intervenções (ambrisentana 2,5 mg; ambrisentana 5 mg; ambrisentana 10 mg; bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprostra 5 mcg; iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg), com 253 estimativas de efeito relativo (Quadro 20). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.



Figura 13. NMA para mortalidade em adultos independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Quadro 18. *League table* para mortalidade em adultos independente do risco.

Ambrisentana 10 mg	0.573 (0.034, 9.640)	1.259 (0.093, 16.993)	0.499 (0.036, 6.947)	1.918 (0.042, 86.773)	0.733 (0.047, 11.485)	0.733 (0.019, 28.335)	0.438 (0.041, 4.684)	0.265 (0.012, 5.833)	0.607 (0.019, 19.146)	0.655 (0.052, 8.276)	0.500 (0.020, 12.661)	0.635 (0.020, 19.999)	0.285 (0.025, 3.281)	0.080 (0.001, 5.892)	0.271 (0.016, 4.598)	0.440 (0.024, 7.928)	0.057 (0.001, 3.842)	0.430 (0.025, 7.360)	0.180 (0.003, 12.170)	0.084 (0.001, 6.180)	0.438 (0.004, 44.822)	0.184 (0.009, 3.601)
1.746 (0.104, 29.394)	Ambrisentana 2,5 mg	2.199 (0.220, 21.935)	0.872 (0.119, 6.415)	3.349 (0.111, 100.695)	1.281 (0.149, 10.987)	1.280 (0.051, 32.233)	0.765 (0.149, 3.915)	0.462 (0.035, 6.052)	1.059 (0.053, 21.160)	1.144 (0.177, 7.397)	0.874 (0.057, 13.489)	1.109 (0.056, 22.096)	0.498 (0.088, 2.829)	0.140 (0.003, 7.190)	0.473 (0.050, 4.495)	0.768 (0.075, 7.869)	0.099 (0.002, 4.656)	0.751 (0.078, 7.211)	0.314 (0.007, 14.743)	0.147 (0.003, 7.541)	0.765 (0.010, 56.250)	0.321 (0.028, 3.644)
0.794 (0.059, 10.719)	0.455 (0.046, 4.538)	Ambrisentana 5 mg	0.397 (0.044, 3.597)	1.523 (0.045, 51.987)	0.583 (0.056, 6.076)	0.582 (0.020, 16.753)	0.348 (0.053, 2.287)	0.210 (0.014, 3.248)	0.482 (0.021, 11.107)	0.520 (0.064, 4.202)	0.397 (0.022, 7.171)	0.505 (0.022, 11.600)	0.227 (0.032, 1.631)	0.064 (0.001, 3.651)	0.215 (0.019, 2.466)	0.349 (0.028, 4.292)	0.045 (0.001, 2.370)	0.342 (0.030, 3.953)	0.143 (0.003, 7.504)	0.067 (0.001, 3.829)	0.348 (0.004, 28.307)	0.146 (0.011, 1.974)
2.003 (0.144, 27.860)	1.147 (0.156, 8.438)	2.522 (0.278, 22.869)	Bosentana 125 mg	3.841 (0.184, 80.222)	1.469 (0.266, 8.101)	1.468 (0.103, 20.914)	0.877 (0.278, 2.764)	0.530 (0.053, 5.260)	1.215 (0.077, 19.192)	1.312 (0.304, 5.655)	1.002 (0.084, 11.942)	1.272 (0.081, 20.037)	0.571 (0.157, 2.077)	0.161 (0.004, 6.419)	0.543 (0.092, 3.208)	0.880 (0.140, 5.553)	0.113 (0.003, 4.133)	0.861 (0.126, 5.884)	0.360 (0.013, 9.680)	0.169 (0.004, 6.732)	0.877 (0.014, 54.976)	0.368 (0.046, 2.930)
0.521 (0.012, 23.585)	0.299 (0.010, 8.976)	0.656 (0.019, 22.401)	0.260 (0.012, 5.437)	Bosentana 250 mg	0.382 (0.014, 10.126)	0.382 (0.007, 20.606)	0.228 (0.012, 4.523)	0.138 (0.004, 4.985)	0.316 (0.006, 15.638)	0.342 (0.015, 7.735)	0.261 (0.006, 10.623)	0.331 (0.007, 16.340)	0.149 (0.007, 3.122)	0.042 (0.000, 4.341)	0.141 (0.005, 3.957)	0.229 (0.008, 6.717)	0.030 (0.000, 2.847)	0.224 (0.008, 6.502)	0.094 (0.001, 8.270)	0.044 (0.000, 4.553)	0.228 (0.002, 32.960)	0.096 (0.003, 3.086)
1.363 (0.087, 21.349)	0.781 (0.091, 6.698)	1.717 (0.165, 17.909)	0.681 (0.123, 3.755)	2.615 (0.099, 69.255)	Iloprosta 5 mcg	1.000 (0.056, 17.992)	0.597 (0.148, 2.416)	0.361 (0.032, 4.098)	0.827 (0.047, 14.630)	0.893 (0.169, 4.719)	0.682 (0.051, 9.215)	0.866 (0.049, 15.275)	0.389 (0.085, 1.774)	0.110 (0.002, 5.072)	0.370 (0.047, 2.924)	0.599 (0.070, 5.134)	0.077 (0.002, 3.277)	0.586 (0.072, 4.769)	0.245 (0.006, 9.996)	0.115 (0.002, 5.320)	0.597 (0.009, 40.391)	0.250 (0.026, 2.428)
1.364 (0.035, 52.715)	0.781 (0.031, 19.666)	1.717 (0.060, 49.412)	0.681 (0.048, 9.702)	2.616 (0.049, 141.048)	1.000 (0.056, 18.006)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.598 (0.037, 9.651)	0.361 (0.012, 11.028)	0.828 (0.020, 35.082)	0.894 (0.048, 16.658)	0.682 (0.020, 23.632)	0.866 (0.020, 36.653)	0.389 (0.023, 6.689)	0.110 (0.001, 9.753)	0.370 (0.016, 8.347)	0.600 (0.025, 14.116)	0.077 (0.001, 6.382)	0.587 (0.024, 14.154)	0.245 (0.004, 16.847)	0.115 (0.001, 10.230)	0.598 (0.005, 76.501)	0.250 (0.009, 6.691)
2.283 (0.213, 24.410)	1.307 (0.255, 6.692)	2.874 (0.437, 18.891)	1.140 (0.362, 3.591)	4.379 (0.221, 86.730)	1.674 (0.414, 6.773)	1.674 (0.104, 27.037)	Placebo	0.604 (0.083, 4.408)	1.385 (0.113, 17.042)	1.496 (0.605, 3.695)	1.142 (0.127, 10.272)	1.450 (0.118, 17.786)	0.651 (0.361, 1.175)	0.184 (0.005, 6.593)	0.619 (0.131, 2.913)	1.004 (0.191, 5.269)	0.129 (0.004, 4.233)	0.982 (0.205, 4.697)	0.410 (0.013, 13.401)	0.193 (0.005, 6.914)	1.000 (0.019, 53.277)	0.419 (0.069, 2.537)
3.777 (0.171, 83.196)	2.163 (0.165, 28.312)	4.755 (0.308, 73.457)	1.886 (0.190, 18.707)	7.244 (0.201, 261.622)	2.770 (0.244, 31.441)	2.769 (0.091, 84.546)	1.654 (0.227, 12.066)	Riociguate 1,5 mg	2.291 (0.093, 56.283)	2.474 (0.297, 20.588)	1.890 (0.098, 36.532)	2.399 (0.098, 58.786)	1.078 (0.136, 8.565)	0.304 (0.005, 18.243)	1.024 (0.082, 12.718)	1.660 (0.125, 22.089)	0.214 (0.004, 11.853)	1.624 (0.129, 20.381)	0.679 (0.012, 37.536)	0.319 (0.005, 19.133)	1.654 (0.019, 140.879)	0.694 (0.048, 10.128)
1.648 (0.052, 52.013)	0.944 (0.047, 18.854)	2.075 (0.090, 47.842)	0.823 (0.052, 13.002)	3.162 (0.064, 156.319)	1.209 (0.068, 21.381)	1.208 (0.029, 51.234)	0.722 (0.059, 8.884)	0.436 (0.018, 10.720)	Riociguate 1 mg	1.080 (0.075, 15.560)	0.825 (0.069, 9.849)	1.047 (0.062, 17.648)	0.470 (0.036, 6.198)	0.133 (0.002, 10.511)	0.447 (0.023, 8.533)	0.725 (0.036, 14.676)	0.093 (0.001, 6.864)	0.709 (0.037, 13.654)	0.296 (0.004, 21.741)	0.139 (0.002, 11.024)	0.722 (0.007, 79.511)	0.303 (0.014, 6.645)
1.526 (0.121, 19.283)	0.874 (0.135, 5.653)	1.922 (0.238, 15.521)	0.762 (0.177, 3.285)	2.928 (0.129, 66.301)	1.120 (0.212, 5.915)	1.119 (0.060, 20.863)	0.669 (0.271, 1.652)	0.404 (0.049, 3.363)	0.926 (0.064, 13.344)	Riociguate 2,5 mg	0.764 (0.071, 8.214)	0.970 (0.068, 13.931)	0.436 (0.148, 1.283)	0.123 (0.003, 4.933)	0.414 (0.069, 2.488)	0.671 (0.101, 4.437)	0.086 (0.002, 3.177)	0.657 (0.108, 4.002)	0.274 (0.007, 10.056)	0.129 (0.003, 5.173)	0.669 (0.011, 39.433)	0.280 (0.037, 2.102)
1.999 (0.079, 50.567)	1.145 (0.074, 17.669)	2.516 (0.139, 45.413)	0.998 (0.084, 11.894)	3.834 (0.094, 156.100)	1.466 (0.109, 19.800)	1.465 (0.042, 50.734)	0.875 (0.097, 7.872)	0.529 (0.027, 10.230)	1.213 (0.102, 14.479)	1.309 (0.122, 14.079)	Riociguate 2 mg	1.270 (0.107, 15.129)	0.570 (0.059, 5.544)	0.161 (0.002, 10.728)	0.542 (0.037, 7.963)	0.879 (0.056, 13.771)	0.113 (0.002, 6.985)	0.860 (0.058, 12.752)	0.359 (0.006, 22.120)	0.169 (0.003, 11.253)	0.875 (0.009, 82.179)	0.367 (0.021, 6.281)
1.574 (0.050, 49.556)	0.901 (0.045, 17.956)	1.982 (0.086, 45.568)	0.786 (0.050, 12.380)	3.020 (0.061, 148.978)	1.155 (0.065, 20.361)	1.154 (0.027, 48.823)	0.690 (0.056, 8.457)	0.417 (0.017, 10.211)	0.955 (0.057, 16.095)	1.031 (0.072, 14.814)	0.788 (0.066, 9.386)	Riociguate 5 mcg	0.449 (0.034, 5.900)	0.127 (0.002, 10.019)	0.427 (0.022, 8.126)	0.692 (0.034, 13.977)	0.089 (0.001, 6.543)	0.677 (0.035, 13.003)	0.283 (0.004, 20.724)	0.133 (0.002, 10.509)	0.690 (0.006, 75.800)	0.289 (0.013, 6.329)
3.504 (0.305, 40.282)	2.007 (0.354, 11.391)	4.412 (0.613, 31.741)	1.750 (0.482, 6.359)	6.721 (0.320, 141.034)	2.570 (0.564, 11.715)	2.569 (0.149, 44.150)	1.535 (0.851, 2.770)	0.928 (0.117, 7.373)	2.126 (0.161, 28.011)	2.296 (0.780, 6.759)	1.753 (0.180, 17.044)	2.226 (0.169, 29.239)	Selexipague 1,6 mg	0.282 (0.007, 10.621)	0.950 (0.181, 4.984)	1.540 (0.265, 8.956)	0.198 (0.006, 6.828)	1.507 (0.283, 8.029)	0.630 (0.018, 21.615)	0.296 (0.008, 11.138)	1.535 (0.028, 85.422)	0.644 (0.097, 4.279)

12.432 (0.170, 910.597)	7.120 (0.139, 364.454)	15.654 (0.274, 894.621)	6.208 (0.156, 247.349)	23.846 (0.230, 2468.337)	9.118 (0.197, 421.745)	9.115 (0.103, 810.296)	5.446 (0.152, 195.527)	3.292 (0.055, 197.670)	7.543 (0.095, 597.946)	8.145 (0.203, 327.242)	6.221 (0.093, 415.133)	7.898 (0.100, 624.905)	3.548 (0.094, 133.687)	Sildenafila 1 mg	3.370 (0.134, 85.072)	5.465 (0.198, 150.867)	0.704 (0.008, 62.985)	5.347 (0.117, 245.182)	2.235 (0.016, 312.717)	1.049 (0.105, 10.506)	5.446 (0.026, 1147.453)	2.283 (0.055, 95.240)
3.689 (0.217, 62.565)	2.112 (0.222, 20.055)	4.645 (0.406, 53.186)	1.842 (0.312, 10.884)	7.075 (0.253, 198.106)	2.706 (0.342, 21.400)	2.704 (0.120, 61.044)	1.616 (0.343, 7.605)	0.977 (0.079, 12.131)	2.238 (0.117, 42.734)	2.416 (0.402, 14.527)	1.846 (0.126, 27.126)	2.343 (0.123, 44.621)	1.053 (0.201, 5.523)	0.297 (0.012, 7.489)	Sildenafila 20 mg	1.621 (0.754, 3.487)	0.209 (0.009, 4.760)	1.587 (0.204, 12.349)	0.663 (0.016, 27.930)	0.311 (0.012, 7.854)	1.616 (0.023, 115.180)	0.677 (0.104, 4.394)
2.275 (0.126, 41.026)	1.303 (0.127, 13.355)	2.864 (0.233, 35.212)	1.136 (0.180, 7.165)	4.364 (0.149, 127.907)	1.668 (0.195, 14.291)	1.668 (0.071, 39.264)	0.997 (0.190, 5.233)	0.602 (0.045, 8.014)	1.380 (0.068, 27.955)	1.490 (0.225, 9.855)	1.138 (0.073, 17.845)	1.445 (0.072, 29.192)	0.649 (0.112, 3.775)	0.183 (0.007, 5.051)	0.617 (0.287, 1.326)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125mg	0.129 (0.005, 3.219)	0.978 (0.115, 8.342)	0.409 (0.009, 17.775)	0.192 (0.007, 5.297)	0.997 (0.013, 74.003)	0.418 (0.057, 3.050)
17.667 (0.260, 1199.308)	10.118 (0.215, 476.611)	22.245 (0.422, 1172.625)	8.822 (0.242, 321.597)	33.886 (0.351, 3269.525)	12.958 (0.305, 550.265)	12.953 (0.157, 1070.627)	7.739 (0.236, 253.560)	4.678 (0.084, 259.356)	10.719 (0.146, 788.553)	11.574 (0.315, 425.557)	8.840 (0.143, 545.826)	11.223 (0.153, 824.107)	5.042 (0.146, 173.573)	1.421 (0.016, 127.192)	4.789 (0.210, 109.191)	7.766 (0.311, 194.183)	Sildenafila 20 mg + Riociguate 2,5 mg	7.599 (0.181, 319.833)	3.176 (0.024, 416.048)	1.491 (0.017, 133.406)	7.739 (0.039, 1534.408)	3.245 (0.085, 123.965)
2.325 (0.136, 39.785)	1.331 (0.139, 12.784)	2.927 (0.253, 33.872)	1.161 (0.170, 7.930)	4.460 (0.154, 129.308)	1.705 (0.210, 13.868)	1.705 (0.071, 41.124)	1.018 (0.213, 4.872)	0.616 (0.049, 7.724)	1.411 (0.073, 27.167)	1.523 (0.250, 9.286)	1.163 (0.078, 17.258)	1.477 (0.077, 28.366)	0.664 (0.125, 3.534)	0.187 (0.004, 8.575)	0.630 (0.081, 4.906)	1.022 (0.120, 8.714)	0.132 (0.003, 5.539)	Sildenafila 40 mg	0.418 (0.009, 18.899)	0.196 (0.004, 8.993)	1.018 (0.014, 73.025)	0.427 (0.049, 3.740)
5.563 (0.082, 376.606)	3.186 (0.068, 149.635)	7.004 (0.133, 368.190)	2.778 (0.103, 74.694)	10.671 (0.121, 941.524)	4.080 (0.100, 166.401)	4.078 (0.059, 280.227)	2.437 (0.075, 79.575)	1.473 (0.027, 81.435)	3.375 (0.046, 247.646)	3.644 (0.099, 133.567)	2.783 (0.045, 171.383)	3.534 (0.048, 258.812)	1.588 (0.046, 54.478)	0.447 (0.003, 62.615)	1.508 (0.036, 63.523)	2.445 (0.056, 106.293)	0.315 (0.002, 41.248)	2.393 (0.053, 108.191)	Sildenafila 50 mg	0.470 (0.003, 65.674)	2.437 (0.012, 482.123)	1.022 (0.021, 50.039)
11.847 (0.162, 867.313)	6.785 (0.133, 347.130)	14.917 (0.261, 852.097)	5.916 (0.149, 235.568)	22.724 (0.220, 2351.009)	8.689 (0.188, 401.658)	8.686 (0.098, 771.780)	5.190 (0.145, 186.215)	3.137 (0.052, 188.274)	7.188 (0.091, 569.523)	7.762 (0.193, 311.625)	5.928 (0.089, 395.401)	7.526 (0.095, 595.201)	3.381 (0.090, 127.320)	0.953 (0.095, 9.540)	3.212 (0.127, 81.012)	5.208 (0.189, 143.667)	0.671 (0.007, 59.991)	5.096 (0.111, 233.504)	2.130 (0.015, 297.883)	Sildenafila 5 mg	5.190 (0.025, 1093.020)	2.176 (0.052, 90.704)
2.283 (0.022, 233.574)	1.307 (0.018, 96.139)	2.874 (0.035, 233.855)	1.140 (0.018, 71.436)	4.379 (0.030, 631.944)	1.674 (0.025, 113.228)	1.674 (0.013, 214.284)	1.000 (0.019, 53.277)	0.604 (0.007, 51.470)	1.385 (0.013, 152.521)	1.496 (0.025, 88.199)	1.142 (0.012, 107.222)	1.450 (0.013, 159.413)	0.651 (0.012, 36.256)	0.184 (0.001, 38.691)	0.619 (0.009, 44.115)	1.004 (0.014, 74.522)	0.129 (0.001, 25.618)	0.982 (0.014, 70.400)	0.410 (0.002, 81.191)	0.193 (0.001, 40.585)	Sildenafila 75 mg	0.419 (0.005, 32.944)
5.444 (0.278, 106.740)	3.118 (0.274, 35.431)	6.856 (0.507, 92.759)	2.719 (0.341, 21.661)	10.444 (0.324, 336.635)	3.994 (0.412, 38.714)	3.992 (0.149, 106.612)	2.385 (0.394, 14.431)	1.442 (0.099, 21.050)	3.303 (0.150, 72.508)	3.567 (0.476, 26.744)	2.725 (0.159, 46.619)	3.459 (0.158, 75.724)	1.554 (0.234, 10.330)	0.438 (0.010, 18.267)	1.476 (0.228, 9.574)	2.393 (0.328, 17.472)	0.308 (0.008, 11.774)	2.342 (0.267, 20.510)	0.979 (0.020, 47.938)	0.460 (0.011, 19.158)	2.385 (0.030, 187.410)	Sildenafila 80 mg

1.4.35. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com baixo risco [44].

1.4.36. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [26-33,39,41], os quais totalizaram 1.399 participantes. A Figura 14 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (placebo; selexipague 1,6 mg; sildenafila 40 mg), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 21). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

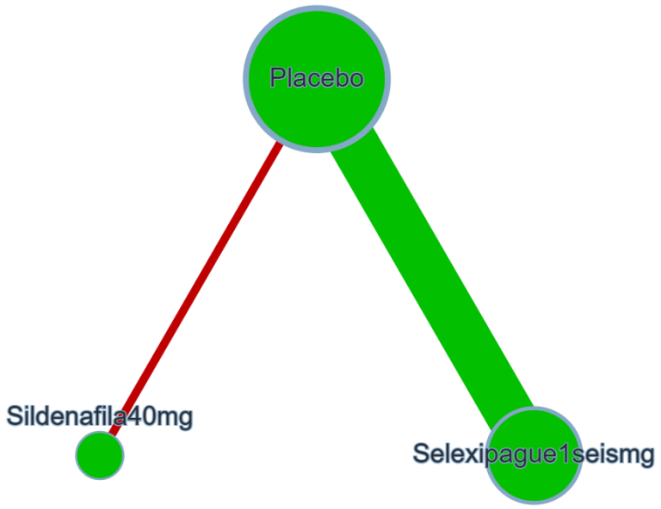


Figura 14. NMA para mortalidade em adultos com risco baixo e moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença signifivativa entre os tratamentos.

Quadro 19. League table *para mortalidade em adultos com risco baixo e moderado.*

Placebo	0.657 (0.370, 1.167)	0.722 (0.123, 4.230)
1.522 (0.857, 2.703)	Selexipague 1,6 mg	1.099 (0.171, 7.050)
1.385 (0.236, 8.109)	0.910 (0.142, 5.836)	Sildenafila 40 mg

1.4.37. ADULTOS (MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [55,63,72-73], os quais totalizaram 265 participantes. A Figura 15 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (Bosentana 125 mg; sildenafila 50 mg; placebo; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 22). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

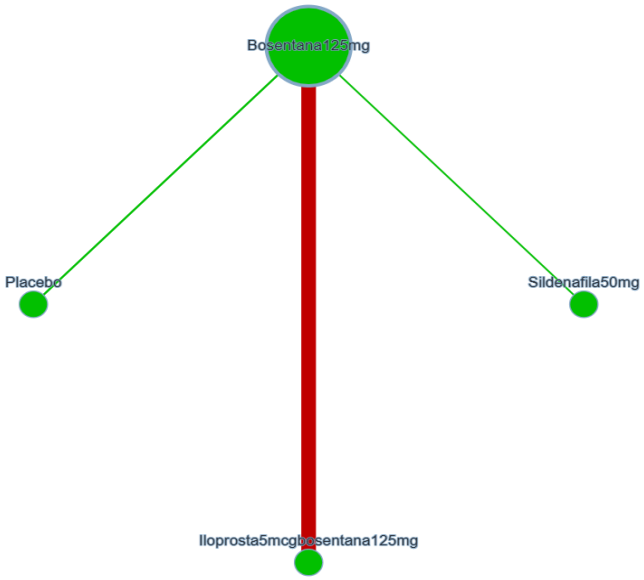


Figura 15. NMA para mortalidade em adultos com risco moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença signifivativa entre os tratamentos.

Quadro 20. League table *para mortalidade em adultos com risco moderado.*

Bosentana 125 mg	1.462 (0.029, 72.937)	0.535 (0.011, 25.237)	0.387 (0.017, 8.669)
0.684 (0.014, 34.148)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.366 (0.002, 88.677)	0.265 (0.002, 39.111)
1.870 (0.040, 88.208)	2.732 (0.011, 662.089)	Placebo	0.723 (0.005, 102.289)
2.586 (0.115, 57.980)	3.780 (0.026, 558.805)	1.383 (0.010, 195.723)	Sildenafila 50 mg

1.4.38. ADULTOS (RISCO MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 4 estudos [40,58,65,75], os quais totalizaram 524 participantes. A Figura 16 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; placebo; bosentana 250 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 23). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

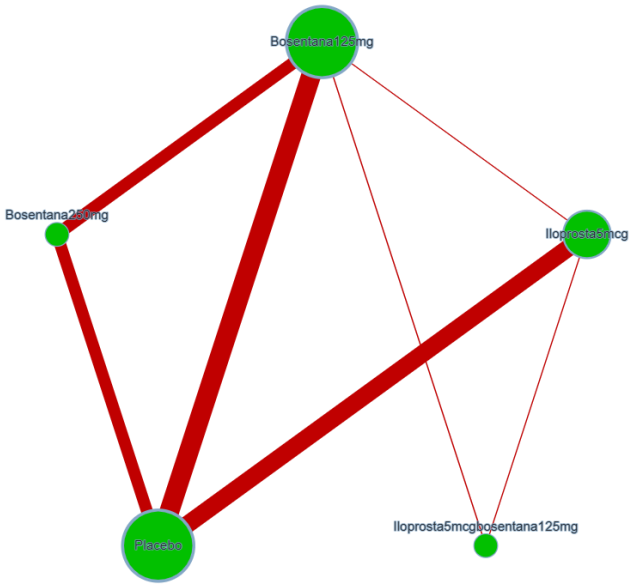


Figura 16. NMA para mortalidade em adultos com risco moderado e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Quadro 21. *League table* para mortalidade em adultos com risco moderado e alto

Bosentana 125 mg	3.364 (0.154, 73.523)	2.149 (0.234, 19.713)	1.789 (0.056, 57.472)	0.733 (0.155, 3.467)
0.297 (0.014, 6.499)	Bosentana 250 mg	0.639 (0.020, 20.843)	0.532 (0.006, 48.716)	0.218 (0.011, 4.299)
0.465 (0.051, 4.269)	1.565 (0.048, 51.070)	Iloprosta 5 mcg	0.833 (0.026, 26.640)	0.341 (0.050, 2.335)
0.559 (0.017, 17.956)	1.880 (0.021, 172.190)	1.201 (0.038, 38.436)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.410 (0.012, 14.318)
1.364 (0.288, 6.453)	4.589 (0.233, 90.532)	2.931 (0.428, 20.063)	2.441 (0.070, 85.285)	Placebo

1.4.39. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 14 estudos [17-21,37-38,46-53,56-57,60-61,66,70], os quais totalizaram 2.291 participantes. A Figura 17 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 19 intervenções (bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg; sildenafila 40 mg; placebo; sildenafila 20 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; ambrisentanta 10 mg; ambrisentanta 5 mg; ambrisentanta 2,5 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 1,5 mg; sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg; sildenafila 75 mg; riociguate 1 mg; riociguate 5 mg; iloprosta 5 mcg), com 171 estimativas de efeito relativo (Quadro 24). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

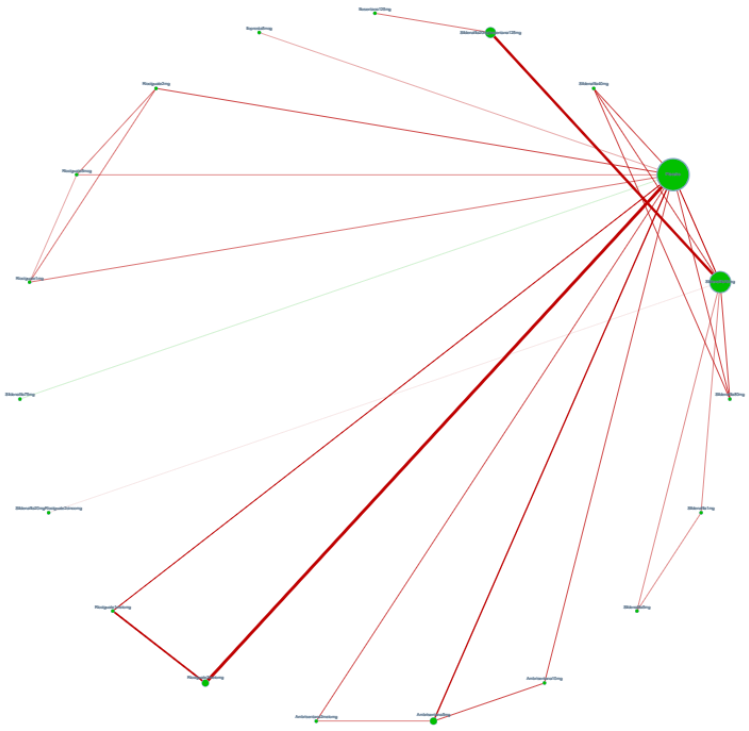


Figura 17. NMA para mortalidade em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença signifivativa entre os tratamentos.

Quadro 22. *League table* para mortalidade em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ambrisentana 10 mg	0.581 (0.037, 9.102)	1.250 (0.096, 16.213)	2.335 (0.030, 182.692)	0.407 (0.020, 8.180)	0.448 (0.044, 4.579)	0.271 (0.013, 5.606)	0.216 (0.002, 20.202)	0.624 (0.054, 7.273)	0.145 (0.003, 7.468)	0.209 (0.002, 19.592)	0.135 (0.002, 9.914)	0.444 (0.025, 8.044)	0.735 (0.037, 14.541)	0.122 (0.002, 6.891)	1.309 (0.027, 63.212)	0.142 (0.002, 10.396)	0.448 (0.005, 40.683)	0.273 (0.014, 5.388)
1.722 (0.110, 26.991)	Ambrisentana 2,5 mg	2.153 (0.228, 20.296)	4.020 (0.073, 220.743)	0.701 (0.060, 8.183)	0.771 (0.162, 3.678)	0.466 (0.039, 5.645)	0.372 (0.006, 24.779)	1.075 (0.187, 6.191)	0.250 (0.007, 8.656)	0.361 (0.005, 24.030)	0.232 (0.005, 11.909)	0.765 (0.074, 7.855)	1.265 (0.110, 14.499)	0.210 (0.005, 8.068)	2.255 (0.070, 72.733)	0.244 (0.005, 12.490)	0.771 (0.012, 49.784)	0.471 (0.041, 5.366)
0.800 (0.062, 10.369)	0.464 (0.049, 4.377)	Ambrisentana 5 mg	1.867 (0.030, 115.550)	0.326 (0.023, 4.599)	0.358 (0.056, 2.273)	0.217 (0.015, 3.164)	0.173 (0.002, 12.904)	0.499 (0.067, 3.725)	0.116 (0.003, 4.600)	0.167 (0.002, 12.512)	0.108 (0.002, 6.247)	0.355 (0.028, 4.458)	0.587 (0.042, 8.160)	0.098 (0.002, 4.272)	1.047 (0.028, 38.753)	0.113 (0.002, 6.552)	0.358 (0.005, 25.943)	0.219 (0.016, 3.021)
0.428 (0.005, 33.519)	0.249 (0.005, 13.658)	0.536 (0.009, 33.152)	Bosentana 125 mg	0.174 (0.003, 11.035)	0.192 (0.005, 7.671)	0.116 (0.002, 7.501)	0.092 (0.000, 19.802)	0.267 (0.006, 11.623)	0.062 (0.000, 8.110)	0.090 (0.000, 19.206)	0.058 (0.001, 5.462)	0.190 (0.007, 4.949)	0.315 (0.013, 7.547)	0.052 (0.001, 3.856)	0.561 (0.006, 50.456)	0.061 (0.001, 5.729)	0.192 (0.001, 40.061)	0.117 (0.003, 5.004)
2.456 (0.122, 49.338)	1.426 (0.122, 16.645)	3.071 (0.217, 43.376)	5.734 (0.091, 362.818)	Iloprosta 5 mcg	1.100 (0.165, 7.329)	0.665 (0.044, 10.052)	0.530 (0.007, 40.472)	1.533 (0.196, 11.965)	0.356 (0.009, 14.479)	0.514 (0.007, 39.248)	0.332 (0.006, 19.621)	1.091 (0.084, 14.191)	1.804 (0.125, 25.938)	0.300 (0.007, 13.438)	3.216 (0.085, 122.058)	0.348 (0.006, 20.578)	1.100 (0.015, 81.386)	0.671 (0.047, 9.604)
2.233 (0.218, 22.826)	1.297 (0.272, 6.184)	2.792 (0.440, 17.717)	5.212 (0.130, 208.408)	0.909 (0.136, 6.058)	Placebo	0.605 (0.087, 4.222)	0.482 (0.010, 23.769)	1.393 (0.632, 3.073)	0.324 (0.013, 7.808)	0.468 (0.009, 23.051)	0.301 (0.008, 11.176)	0.992 (0.176, 5.582)	1.640 (0.252, 10.675)	0.272 (0.010, 7.361)	2.923 (0.131, 65.066)	0.316 (0.009, 11.721)	1.000 (0.021, 47.632)	0.610 (0.094, 3.944)
3.692 (0.178, 76.409)	2.144 (0.177, 25.946)	4.616 (0.316, 67.431)	8.619 (0.133, 557.242)	1.503 (0.099, 22.714)	1.654 (0.237, 11.544)	Riociguate1,5 mg	0.797 (0.010, 62.103)	2.304 (0.297, 17.871)	0.535 (0.013, 22.298)	0.773 (0.010, 60.226)	0.498 (0.008, 30.147)	1.640 (0.122, 22.085)	2.712 (0.182, 40.314)	0.450 (0.010, 20.683)	4.834 (0.124, 188.030)	0.522 (0.009, 31.617)	1.654 (0.022, 124.911)	1.009 (0.068, 14.929)
4.632 (0.049, 433.417)	2.690 (0.040, 179.307)	5.792 (0.077, 432.854)	10.814 (0.050, 2315.544)	1.886 (0.025, 143.955)	2.075 (0.042, 102.309)	1.255 (0.016, 97.768)	Riociguate1 mg	2.891 (0.054, 154.346)	0.672 (0.028, 16.050)	0.970 (0.020, 47.456)	0.625 (0.003, 127.180)	2.057 (0.029, 146.247)	3.402 (0.045, 257.083)	0.565 (0.003, 93.186)	6.065 (0.042, 884.215)	0.656 (0.003, 133.366)	2.075 (0.009, 501.799)	1.266 (0.017, 95.373)
1.602 (0.137, 18.673)	0.931 (0.162, 5.360)	2.004 (0.268, 14.953)	3.741 (0.086, 162.650)	0.652 (0.084, 5.093)	0.718 (0.325, 1.583)	0.434 (0.056, 3.367)	0.346 (0.006, 18.469)	Riociguate 2,5 mg	0.232 (0.009, 6.174)	0.336 (0.006, 17.911)	0.216 (0.005, 8.737)	0.712 (0.106, 4.760)	1.177 (0.154, 8.992)	0.195 (0.007, 5.801)	2.098 (0.085, 51.568)	0.227 (0.006, 9.163)	0.718 (0.014, 37.036)	0.438 (0.058, 3.324)
6.896 (0.134, 355.171)	4.005 (0.116, 138.823)	8.624 (0.217, 342.065)	16.101 (0.123, 2102.537)	2.808 (0.069, 114.171)	3.089 (0.128, 74.500)	1.868 (0.045, 77.805)	1.489 (0.062, 35.577)	4.304 (0.162, 114.366)	Riociguate 2 mg	1.444 (0.060, 34.498)	0.931 (0.008, 114.858)	3.063 (0.082, 114.572)	5.066 (0.126, 203.527)	0.841 (0.009, 82.261)	9.030 (0.106, 769.392)	0.976 (0.008, 120.446)	3.089 (0.021, 461.139)	1.885 (0.047, 75.467)
4.775 (0.051, 446.616)	2.773 (0.042, 184.731)	5.970 (0.080, 445.992)	11.146 (0.052, 2386.063)	1.944 (0.025, 148.324)	2.138 (0.043, 105.404)	1.293 (0.017, 100.736)	1.031 (0.021, 50.421)	2.980 (0.056, 159.015)	0.692 (0.029, 16.534)	Riociguate 5 mcg	0.645 (0.003, 131.053)	2.120 (0.030, 150.686)	3.507 (0.046, 264.886)	0.583 (0.004, 96.024)	6.251 (0.043, 911.143)	0.676 (0.003, 137.428)	2.138 (0.009, 517.081)	1.305 (0.017, 98.268)

7.406 (0.101, 543.810)	4.301 (0.084, 220.302)	9.261 (0.160, 535.821)	17.291 (0.183, 1633.206)	3.016 (0.051, 178.448)	3.317 (0.089, 122.977)	2.006 (0.033, 121.340)	1.599 (0.008, 325.154)	4.622 (0.114, 186.681)	1.074 (0.009, 132.476)	1.551 (0.008, 315.355)	Sildenafila 1 mg	3.289 (0.138, 78.532)	5.441 (0.210, 140.893)	0.904 (0.013, 62.508)	9.698 (0.115, 820.242)	1.048 (0.114, 9.678)	3.317 (0.017, 657.668)	2.024 (0.051, 80.335)
2.252 (0.124, 40.788)	1.308 (0.127, 13.433)	2.816 (0.224, 35.343)	5.257 (0.202, 136.756)	0.917 (0.070, 11.929)	1.009 (0.179, 5.678)	0.610 (0.045, 8.216)	0.486 (0.007, 34.564)	1.405 (0.210, 9.401)	0.327 (0.009, 12.214)	0.472 (0.007, 33.519)	0.304 (0.013, 7.259)	Sildenafila 20 mg	1.654 (0.803, 3.408)	0.275 (0.017, 4.552)	2.948 (0.132, 65.615)	0.319 (0.013, 7.613)	1.009 (0.015, 69.470)	0.616 (0.095, 3.978)
1.361 (0.069, 26.950)	0.791 (0.069, 9.062)	1.702 (0.123, 23.644)	3.178 (0.133, 76.226)	0.554 (0.039, 7.969)	0.610 (0.094, 3.969)	0.369 (0.025, 5.482)	0.294 (0.004, 22.207)	0.850 (0.111, 6.491)	0.197 (0.005, 7.931)	0.285 (0.004, 21.535)	0.184 (0.007, 4.760)	0.605 (0.293, 1.246)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.166 (0.009, 3.016)	1.782 (0.074, 43.108)	0.193 (0.007, 4.993)	0.610 (0.008, 44.652)	0.372 (0.050, 2.753)
8.196 (0.145, 462.941)	4.760 (0.124, 182.783)	10.249 (0.234, 448.720)	19.135 (0.259, 1412.053)	3.337 (0.074, 149.680)	3.671 (0.136, 99.206)	2.220 (0.048, 101.942)	1.770 (0.011, 291.780)	5.116 (0.172, 151.790)	1.189 (0.012, 116.199)	1.717 (0.010, 282.987)	1.107 (0.016, 76.554)	3.640 (0.220, 60.310)	6.021 (0.332, 109.322)	Sildenafila 20 mg + Riociguate2 ,5 mg	10.732 (0.163, 704.508)	1.160 (0.017, 80.286)	3.671 (0.023, 589.574)	2.240 (0.077, 65.222)
0.764 (0.016, 36.874)	0.444 (0.014, 14.308)	0.955 (0.026, 35.347)	1.783 (0.020, 160.405)	0.311 (0.008, 11.804)	0.342 (0.015, 7.614)	0.207 (0.005, 8.048)	0.165 (0.001, 24.040)	0.477 (0.019, 11.717)	0.111 (0.001, 9.436)	0.160 (0.001, 23.315)	0.103 (0.001, 8.722)	0.339 (0.015, 7.549)	0.561 (0.023, 13.568)	0.093 (0.001, 6.117)	Sildenafila 40 mg	0.108 (0.001, 9.147)	0.342 (0.002, 48.541)	0.209 (0.010, 4.270)
7.066 (0.096, 519.050)	4.103 (0.080, 210.293)	8.836 (0.153, 511.476)	16.496 (0.175, 1558.844)	2.877 (0.049, 170.324)	3.165 (0.085, 117.402)	1.914 (0.032, 115.816)	1.525 (0.007, 310.350)	4.410 (0.109, 178.199)	1.025 (0.008, 126.444)	1.480 (0.007, 300.967)	0.954 (0.103, 8.809)	3.138 (0.131, 74.971)	5.190 (0.200, 134.505)	0.862 (0.012, 59.662)	9.252 (0.109, 782.896)	Sildenafila 5 mg	3.165 (0.016, 627.724)	1.931 (0.049, 76.685)
2.233 (0.025, 202.796)	1.297 (0.020, 83.688)	2.792 (0.039, 202.209)	5.212 (0.025, 1088.439)	0.909 (0.012, 67.262)	1.000 (0.021, 47.632)	0.605 (0.008, 45.686)	0.482 (0.002, 116.583)	1.393 (0.027, 71.909)	0.324 (0.002, 48.327)	0.468 (0.002, 113.069)	0.301 (0.002, 59.770)	0.992 (0.014, 68.299)	1.640 (0.022, 120.109)	0.272 (0.002, 43.746)	2.923 (0.021, 414.843)	0.316 (0.002, 62.671)	Sildenafila 75 mg	0.610 (0.008, 44.558)
3.659 (0.186, 72.111)	2.125 (0.186, 24.223)	4.575 (0.331, 63.225)	8.541 (0.200, 365.037)	1.490 (0.104, 21.313)	1.639 (0.254, 10.591)	0.991 (0.067, 14.661)	0.790 (0.010, 59.495)	2.283 (0.301, 17.331)	0.530 (0.013, 21.238)	0.766 (0.010, 57.697)	0.494 (0.012, 19.601)	1.625 (0.251, 10.500)	2.687 (0.363, 19.882)	0.446 (0.015, 12.994)	4.790 (0.234, 97.984)	0.518 (0.013, 20.559)	1.639 (0.022, 119.642)	Sildenafila 80 mg

1.4.40. CRIANÇA/ ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 2 estudos [68-69], os quais totalizaram 255 participantes. A Figura 18 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (bosentana; placebo; sildenafila 10 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg), com 105 estimativas de efeito relativo (Quadro 25). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

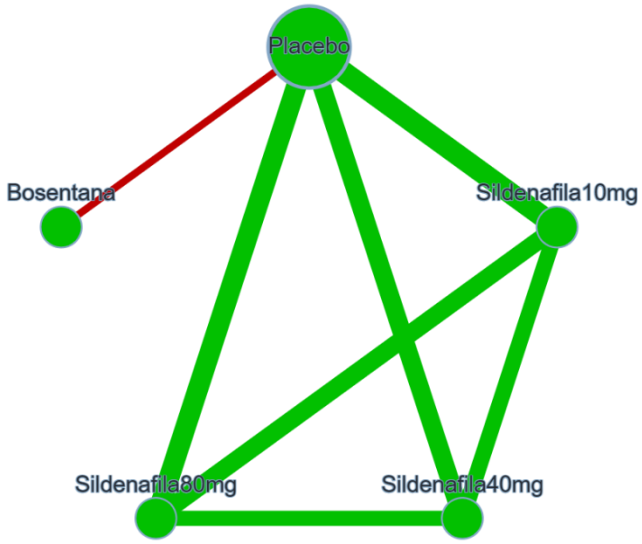


Figura 18. NMA para mortalidade em criança/adolescente.

Ao considerar a obtenção do desfecho mortalidade, a NMA demonstrou que não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Nota informativa: Estudode de Ivy e colaboradores (2020) não foi incluído na NMA por não possui comparador em comum com os demais estudos.

Quadro 23. *League table* para mortalidade em crianças/adolescentes.

Bosentana	0.290 (0.028, 3.013)	0.226 (0.002, 22.025)	0.159 (0.002, 15.518)	0.208 (0.002, 20.219)
3.450 (0.332, 35.856)	Placebo	0.781 (0.015, 39.913)	0.548 (0.011, 28.135)	0.716 (0.014, 36.642)
4.419 (0.045, 430.178)	1.281 (0.025, 65.497)	Sildenafila 10 mg	0.703 (0.014, 36.104)	0.917 (0.018, 47.021)
6.291 (0.064, 614.187)	1.824 (0.036, 93.550)	1.423 (0.028, 73.156)	Sildenafila 40 mg	1.306 (0.025, 67.161)
4.818 (0.049, 469.233)	1.396 (0.027, 71.443)	1.090 (0.021, 55.874)	0.766 (0.015, 39.386)	Sildenafila 80 mg

1.4.41. HOSPITALIZAÇÃO

1.4.42. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 14 estudos [17-21,26-33,38-39,42-53,55,60,64,67,75], os quais totalizaram 3.541 participantes. A Figura 19 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 18 intervenções (ambrisentana 2,5 mg; ambrisentana 5 mg; ambrisentana 10 mg; bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg; placebo; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg), com 153 estimativas de efeito relativo (Quadro 26). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

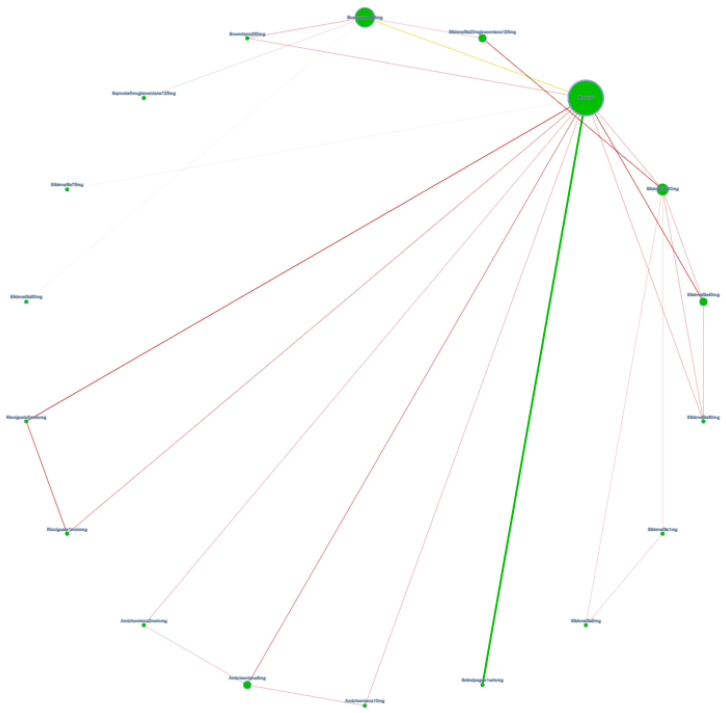


Figura 19. NMA para hospitalização em adultos independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho de hospitalização, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 3,286; IC95%: 1,136 - 9,505) quando comparado ao bosentana125mg;

- maior (HR: 34,588; IC95%: 1,486 – 805,046) quando comparado ao iloprosta 5mcg associado a bosentana 125 mg;
- maior (HR: 1,465; IC95%: 1,067 – 2,012) quando comparado ao selexipague 1,6 mg;
- maior (HR: 3,898; IC95%: 1,055 – 14,404) quando comparado ao sildenafila 20 mg;
- maior (HR: 2,197; IC95%: 1,225 - 3,939) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
- maior (HR: 35,107; IC95%: 1,358 – 907,597) quando comparado ao sildenafila 50 mg.

Quadro 24. *League table* para hospitalização em adultos independente do risco.

Ambrisentana 10 mg	2.071 (0.229, 18.739)	1.440 (0.231, 8.991)	2.281 (0.275, 18.952)	2.278 (0.236, 21.949)	24.013 (0.629, 915.985)	0.694 (0.111, 4.334)	3.239 (0.102, 103.214)	4.310 (0.317, 58.645)	1.017 (0.159, 6.526)	4.200 (0.198, 89.264)	2.706 (0.285, 25.675)	1.895 (0.194, 18.554)	1.525 (0.223, 10.425)	24.376 (0.583, 1018.514)	13.533 (0.302, 606.376)	3.645 (0.287, 46.326)	2.620 (0.238, 28.870)
0.483 (0.053, 4.370)	Ambrisentana 2,5 mg	0.696 (0.133, 3.631)	1.102 (0.199, 6.100)	1.100 (0.166, 7.295)	11.595 (0.379, 355.029)	0.335 (0.088, 1.283)	1.564 (0.062, 39.520)	2.081 (0.210, 20.635)	0.491 (0.124, 1.951)	2.028 (0.124, 33.053)	1.307 (0.201, 8.508)	0.915 (0.135, 6.186)	0.736 (0.170, 3.182)	11.771 (0.349, 397.025)	6.535 (0.180, 237.341)	1.760 (0.192, 16.142)	1.265 (0.163, 9.835)
0.694 (0.111, 4.334)	1.438 (0.275, 7.505)	Ambrisentana 5 mg	1.584 (0.310, 8.103)	1.582 (0.256, 9.767)	16.671 (0.566, 490.978)	0.482 (0.140, 1.665)	2.249 (0.093, 54.522)	2.992 (0.320, 27.983)	0.706 (0.197, 2.539)	2.916 (0.188, 45.300)	1.879 (0.310, 11.382)	1.316 (0.209, 8.288)	1.059 (0.269, 4.167)	16.923 (0.521, 549.605)	9.395 (0.268, 328.817)	2.531 (0.293, 21.843)	1.819 (0.250, 13.242)
0.438 (0.053, 3.641)	0.908 (0.164, 5.026)	0.631 (0.123, 3.230)	Bosentana 125 mg	0.999 (0.219, 4.549)	10.525 (0.544, 203.690)	**0.304 (0.105, 0.880)**	1.420 (0.062, 32.269)	1.889 (0.222, 16.095)	0.446 (0.147, 1.351)	1.841 (0.149, 22.712)	1.186 (0.285, 4.937)	0.831 (0.199, 3.470)	0.669 (0.202, 2.214)	10.685 (0.494, 231.088)	5.932 (0.202, 174.339)	1.598 (0.204, 12.518)	1.149 (0.183, 7.226)
0.439 (0.046, 4.230)	0.909 (0.137, 6.029)	0.632 (0.102, 3.904)	1.002 (0.220, 4.563)	Bosentana 250 mg	10.541 (0.378, 294.006)	0.305 (0.080, 1.156)	1.422 (0.056, 35.798)	1.892 (0.192, 18.666)	0.447 (0.113, 1.759)	1.844 (0.118, 28.778)	1.188 (0.195, 7.249)	0.832 (0.132, 5.227)	0.670 (0.157, 2.861)	10.700 (0.347, 329.640)	5.941 (0.169, 208.680)	1.600 (0.175, 14.598)	1.150 (0.150, 8.804)
0.042 (0.001, 1.589)	0.086 (0.003, 2.641)	0.060 (0.002, 1.766)	0.095 (0.005, 1.839)	0.095 (0.003, 2.646)	Iloprosta 5mcg + bosentana 125 mg	**0.029 (0.001, 0.673)**	0.135 (0.002, 9.993)	0.179 (0.005, 6.949)	0.042 (0.002, 1.002)	0.175 (0.004, 8.510)	0.113 (0.004, 3.020)	0.079 (0.003, 2.118)	0.064 (0.003, 1.551)	1.015 (0.014, 72.559)	0.564 (0.006, 50.486)	0.152 (0.004, 5.599)	0.109 (0.003, 3.568)
1.440 (0.231, 8.991)	2.983 (0.779, 11.414)	2.074 (0.601, 7.165)	**3.286 (1.136, 9.505)**	3.281 (0.865, 12.450)	**34.588 (1.486, 805.046)**	Placebo	4.666 (0.247, 88.023)	6.208 (0.966, 39.897)	**1.465 (1.067, 2.012)**	6.049 (0.523, 69.902)	**3.898 (1.055, 14.404)**	2.730 (0.700, 10.640)	**2.197 (1.225, 3.939)**	**35.107 (1.358, 907.597)**	19.490 (0.696, 545.826)	5.250 (0.900, 30.621)	3.774 (0.801, 17.789)
0.309 (0.010, 9.838)	0.639 (0.025, 16.153)	0.445 (0.018, 10.781)	0.704 (0.031, 16.008)	0.703 (0.028, 17.708)	7.413 (0.100, 549.220)	0.214 (0.011, 4.044)	Riociguate 1,5 mg	1.331 (0.054, 33.053)	0.314 (0.016, 6.028)	1.297 (0.028, 59.323)	0.836 (0.034, 20.809)	0.585 (0.023, 14.898)	0.471 (0.024, 9.409)	7.526 (0.094, 602.327)	4.178 (0.049, 354.958)	1.125 (0.037, 34.612)	0.809 (0.029, 22.410)
0.232 (0.017, 3.157)	0.480 (0.048, 4.763)	0.334 (0.036, 3.125)	0.529 (0.062, 4.509)	0.529 (0.054, 5.214)	5.571 (0.144, 215.659)	0.161 (0.025, 1.035)	0.751 (0.030, 18.666)	Riociguate 2,5 mg	0.236 (0.036, 1.558)	0.974 (0.045, 21.075)	0.628 (0.065, 6.100)	0.440 (0.044, 4.407)	0.354 (0.050, 2.487)	5.655 (0.133, 239.703)	3.140 (0.069, 142.679)	0.846 (0.065, 10.976)	0.608 (0.054, 6.849)

0.983 (0.153, 6.305)	2.035 (0.513, 8.082)	1.416 (0.394, 5.088)	2.242 (0.740, 6.794)	2.239 (0.569, 8.817)	23.601 (0.998, 558.190)	**0.682 (0.497, 0.937)**	3.184 (0.166, 61.099)	4.236 (0.642, 27.963)	Selexipague 1,6 mg	4.128 (0.350, 48.686)	2.660 (0.693, 10.208)	1.863 (0.461, 7.530)	1.499 (0.771, 2.913)	23.958 (0.913, 628.980)	13.300 (0.468, 378.116)	3.583 (0.597, 21.495)	2.575 (0.529, 12.535)
0.238 (0.011, 5.061)	0.493 (0.030, 8.037)	0.343 (0.022, 5.329)	0.543 (0.044, 6.703)	0.542 (0.035, 8.467)	5.718 (0.118, 278.217)	0.165 (0.014, 1.911)	0.771 (0.017, 35.286)	1.026 (0.047, 22.200)	0.242 (0.021, 2.857)	Sildenafila 1 mg	0.644 (0.081, 5.102)	0.451 (0.052, 3.909)	0.363 (0.030, 4.362)	5.804 (0.110, 307.631)	3.222 (0.128, 81.386)	0.868 (0.043, 17.722)	0.624 (0.039, 10.109)
0.370 (0.039, 3.505)	0.765 (0.118, 4.981)	0.532 (0.088, 3.223)	0.843 (0.203, 3.508)	0.842 (0.138, 5.135)	8.872 (0.331, 237.698)	**0.257 (0.069, 0.948)**	1.197 (0.048, 29.806)	1.593 (0.164, 15.472)	0.376 (0.098, 1.443)	1.552 (0.196, 12.285)	Sildenafila 20 mg	0.700 (0.378, 1.297)	0.563 (0.142, 2.235)	9.006 (0.304, 266.800)	5.000 (0.233, 107.200)	1.347 (0.150, 12.094)	0.968 (0.150, 6.247)
0.528 (0.054, 5.165)	1.093 (0.162, 7.385)	0.760 (0.121, 4.787)	1.204 (0.288, 5.027)	1.202 (0.191, 7.551)	12.670 (0.472, 339.950)	0.366 (0.094, 1.428)	1.709 (0.067, 43.510)	2.274 (0.227, 22.790)	0.537 (0.133, 2.170)	2.216 (0.256, 19.190)	1.428 (0.771, 2.645)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.805 (0.192, 3.370)	12.861 (0.433, 381.610)	7.140 (0.313, 162.764)	1.923 (0.207, 17.836)	1.383 (0.204, 9.372)
0.656 (0.096, 4.482)	1.358 (0.314, 5.867)	0.944 (0.240, 3.717)	1.496 (0.452, 4.954)	1.494 (0.350, 6.383)	15.745 (0.645, 384.560)	**0.455 (0.254, 0.816)**	2.124 (0.106, 42.440)	2.826 (0.402, 19.862)	0.667 (0.343, 1.296)	2.754 (0.229, 33.076)	1.775 (0.447, 7.039)	1.243 (0.297, 5.205)	Sildenafila 40 mg	15.983 (0.590, 432.897)	8.873 (0.308, 255.648)	2.390 (0.373, 15.316)	1.718 (0.349, 8.463)
0.041 (0.001, 1.714)	0.085 (0.003, 2.866)	0.059 (0.002, 1.919)	0.094 (0.004, 2.024)	0.093 (0.003, 2.879)	0.985 (0.014, 70.415)	**0.028 (0.001, 0.736)**	0.133 (0.002, 10.636)	0.177 (0.004, 7.495)	0.042 (0.002, 1.096)	0.172 (0.003, 9.132)	0.111 (0.004, 3.289)	0.078 (0.003, 2.307)	0.063 (0.002, 1.695)	Sildenafila 50 mg	0.555 (0.006, 53.565)	0.150 (0.004, 6.047)	0.107 (0.003, 3.865)
0.074 (0.002, 3.311)	0.153 (0.004, 5.558)	0.106 (0.003, 3.725)	0.169 (0.006, 4.955)	0.168 (0.005, 5.913)	1.774 (0.020, 158.983)	0.051 (0.002, 1.437)	0.239 (0.003, 20.336)	0.319 (0.007, 14.475)	0.075 (0.003, 2.137)	0.310 (0.012, 7.838)	0.200 (0.009, 4.288)	0.140 (0.006, 3.193)	0.113 (0.004, 3.247)	1.801 (0.019, 173.782)	Sildenafila 5 mg	0.269 (0.006, 11.686)	0.194 (0.005, 7.001)
0.274 (0.022, 3.487)	0.568 (0.062, 5.210)	0.395 (0.046, 3.411)	0.626 (0.080, 4.904)	0.625 (0.069, 5.702)	6.588 (0.179, 242.985)	0.190 (0.033, 1.111)	0.889 (0.029, 27.330)	1.182 (0.091, 15.348)	0.279 (0.047, 1.675)	1.152 (0.056, 23.524)	0.743 (0.083, 6.668)	0.520 (0.056, 4.822)	0.418 (0.065, 2.681)	6.687 (0.165, 270.399)	3.712 (0.086, 161.080)	Sildenafila 75 mg	0.719 (0.069, 7.523)
0.382 (0.035, 4.205)	0.790 (0.102, 6.142)	0.550 (0.076, 4.001)	0.871 (0.138, 5.478)	0.869 (0.114, 6.654)	9.164 (0.280, 299.616)	0.265 (0.056, 1.249)	1.236 (0.045, 34.244)	1.645 (0.146, 18.532)	0.388 (0.080, 1.890)	1.603 (0.099, 25.966)	1.033 (0.160, 6.665)	0.723 (0.107, 4.903)	0.582 (0.118, 2.867)	9.303 (0.259, 334.454)	5.164 (0.143, 186.718)	1.391 (0.133, 14.559)	Sildenafila 80 mg

1.4.43. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com baixo risco [44].

1.4.44. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

A NMA foi composta por 2 estudos [26-33,39], os quais totalizaram 1.536 participantes. A Figura 20 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (sildenafila 40 mg; placebo; selexipague 1,6 mg), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 27). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

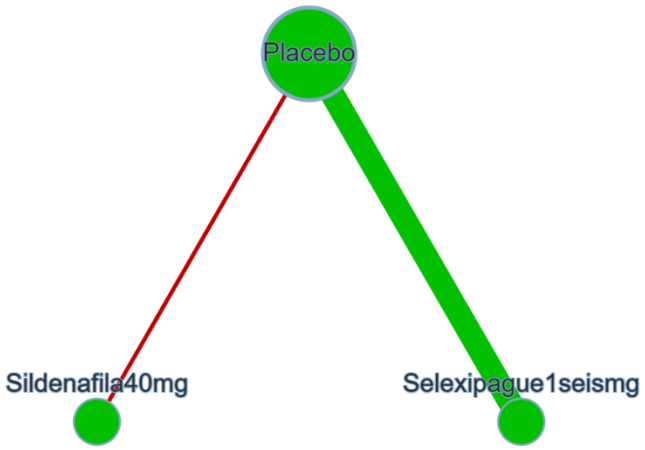


Figura 20. NMA para hospitalização em adultos com risco baixo e moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho de hospitalização, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
  - Maior de 1,465 vezes (IC95%: 1,067; 2,012) quando comparado ao selexipague 1,6 mg.
  - Maior de 2,146 vezes (IC95%: 1,126; 4,087) quando comparado ao sildenafila 40 mg.

Quadro 25. *League table* para hospitalização em adultos com risco baixo e moderado.

Placebo	**1.465 (1.067, 2.012)**	**2.146 (1.126, 4.087)**
0.682 (0.497, 0.937)	Selexipague 1,6 mg	1.464 (0.714, 3.002)
0.466 (0.245, 0.888)	0.683 (0.333, 1.400)	Sildenafila 40 mg

1.4.45. ADULTOS (RISCO MODERADO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com risco moderado [55].

1.4.46. ADULTOS (RISCO MODERADO E ALTO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com risco moderado ou alto [75].

1.4.47. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

A NMA foi composta por 9 estudos [17-21,34,38,46-53,60,64], os quais totalizaram 1.761 participantes. A Figura 21 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 15 intervenções (bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg; placebo; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; ambrisentana 10 mg; ambrisentana 5 mg; ambrisentana 2,5 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg; sildenafila 75 mg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg), com 105 estimativas de efeito relativo (Quadro 28). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

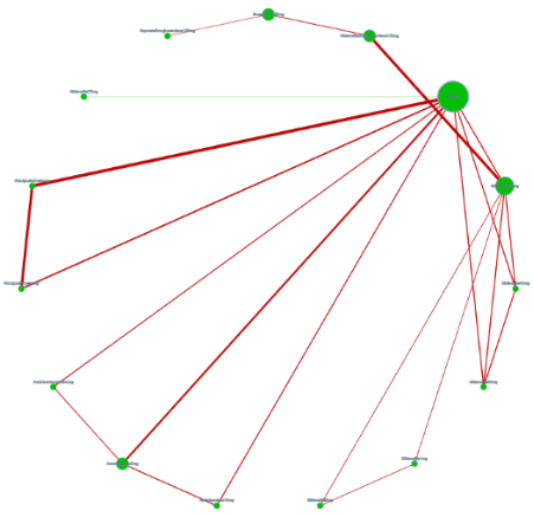


Figura 21. NMA para hospitalização em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de hospitalização, a NMA demonstrou que não foram verificadas diferenças significativas

Quadro 26. *League table* para hospitalização em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Ambrisentana 10 mg	2.071 (0.229, 18.739)	1.440 (0.231, 8.991)	1.899 (0.076, 47.304)	19.98 (0.252, 1583.353)	0.694 (0.111, 4.334)	3.239 (0.102, 103.214)	4.310 (0.317, 58.645)	4.010 (0.164, 98.111)	2.584 (0.226, 29.577)	1.787 (0.144, 22.171)	1.671 (0.167, 16.718)	12.92 (0.257, 648.849)	3.645 (0.287, 46.326)	2.662 (0.233, 30.450)
0.483 (0.053, 4.370)	Ambrisentana 2,5 mg	0.696 (0.133, 3.631)	0.917 (0.047, 17.766)	9.652 (0.146, 637.784)	0.335 (0.088, 1.283)	1.564 (0.062, 39.520)	2.081 (0.210, 20.635)	1.937 (0.102, 36.793)	1.248 (0.154, 10.139)	0.863 (0.097, 7.698)	0.807 (0.116, 5.597)	6.239 (0.152, 255.622)	1.760 (0.192, 16.142)	1.285 (0.158, 10.437)
0.694 (0.111, 4.334)	1.438 (0.275, 7.505)	Ambrisentana 5 mg	1.319 (0.071, 24.420)	13.87 (0.217, 888.380)	0.482 (0.140, 1.665)	2.249 (0.093, 54.522)	2.992 (0.320, 27.983)	2.784 (0.153, 50.552)	1.794 (0.235, 13.671)	1.241 (0.148, 10.408)	1.160 (0.179, 7.507)	8.971 (0.227, 354.603)	2.531 (0.293, 21.843)	1.848 (0.243, 14.074)
0.527 (0.021, 13.117)	1.090 (0.056, 21.126)	0.758 (0.041, 14.047)	Bosentana 125 mg	10.525(0.544 , 203.690)	0.366 (0.026, 5.137)	1.706 (0.033, 88.695)	2.270 (0.090, 57.484)	2.112 (0.111, 40.169)	1.361 (0.167, 11.076)	0.941 (0.127, 6.949)	0.880 (0.055, 14.150)	6.804 (0.166, 279.025)	1.919 (0.080, 46.016)	1.401 (0.078, 25.209)
0.050 (0.001, 3.963)	0.104 (0.002, 6.846)	0.072 (0.001, 4.613)	0.095 (0.005, 1.839)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.035 (0.001, 1.841)	0.162 (0.001, 22.619)	0.216 (0.003, 17.293)	0.201 (0.003, 13.087)	0.129 (0.003, 4.874)	0.089 (0.003, 3.189)	0.084 (0.001, 4.853)	0.646 (0.006, 74.784)	0.182 (0.002, 14.047)	0.133 (0.002, 8.351)
1.440 (0.231, 8.991)	2.983 (0.779, 11.414)	2.074 (0.601, 7.165)	2.735 (0.195, 38.432)	28.789(0.543 , 1525.534)	Placebo	4.666 (0.247, 88.023)	6.208 (0.966, 39.897)	5.776 (0.420, 79.400)	3.722 (0.745, 18.597)	2.574 (0.457, 14.496)	2.408 (0.596, 9.725)	18.612(0.584 , 593.181)	5.250 (0.900, 30.621)	3.833 (0.768, 19.142)
0.309 (0.010, 9.838)	0.639 (0.025, 16.153)	0.445 (0.018, 10.781)	0.586 (0.011, 30.487)	6.171 (0.044, 861.349)	0.214 (0.011, 4.044)	Riociguate 1,5 mg	1.331 (0.054, 33.053)	1.238 (0.024, 63.447)	0.798 (0.028, 22.719)	0.552 (0.018, 16.670)	0.516 (0.020, 13.339)	3.989 (0.043, 373.792)	1.125 (0.037, 34.612)	0.822 (0.029, 23.392)
0.232 (0.017, 3.157)	0.480 (0.048, 4.763)	0.334 (0.036, 3.125)	0.441 (0.017, 11.158)	4.637 (0.058, 371.891)	0.161 (0.025, 1.035)	0.751 (0.030, 18.666)	Riociguate 2,5 mg	0.930 (0.037, 23.145)	0.600 (0.051, 7.014)	0.415 (0.033, 5.254)	0.388 (0.038, 3.970)	2.998 (0.059, 152.612)	0.846 (0.065, 10.976)	0.617 (0.053, 7.221)

0.249 (0.010, 6.101)	0.516 (0.027, 9.811)	0.359 (0.020, 6.521)	0.474 (0.025, 9.009)	4.984 (0.076, 325.122)	0.173 (0.013, 2.380)	0.808 (0.016, 41.393)	1.075 (0.043, 26.741)	Sildenafila 1 mg	0.644 (0.081, 5.102)	0.446 (0.051, 3.878)	0.417 (0.026, 6.563)	3.222 (0.128, 81.386)	0.909 (0.039, 21.400)	0.664 (0.038, 11.701)
0.387 (0.034, 4.429)	0.801 (0.099, 6.510)	0.557 (0.073, 4.247)	0.735 (0.090, 5.981)	7.735 (0.205, 291.576)	0.269 (0.054, 1.342)	1.253 (0.044, 35.691)	1.668 (0.143, 19.511)	1.552 (0.196, 12.285)	Sildenafila 20 mg	0.692 (0.368, 1.301)	0.647 (0.105, 3.998)	5.000 (0.233, 107.200)	1.410 (0.130, 15.347)	1.030 (0.141, 7.523)
0.560 (0.045, 6.941)	1.159 (0.130, 10.334)	0.806 (0.096, 6.759)	1.062 (0.144, 7.844)	11.183(0.314 , 398.856)	0.388 (0.069, 2.187)	1.812 (0.060, 54.746)	2.412 (0.190, 30.557)	2.244 (0.258, 19.519)	1.446 (0.769, 2.720)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.935 (0.136, 6.430)	7.230 (0.316, 165.323)	2.039 (0.173, 24.090)	1.489 (0.185, 11.998)
0.598 (0.060, 5.985)	1.239 (0.179, 8.592)	0.862 (0.133, 5.574)	1.136 (0.071, 18.265)	11.959(0.206 , 694.019)	0.415 (0.103, 1.678)	1.938 (0.075, 50.099)	2.579 (0.252, 26.401)	2.399 (0.152, 37.777)	1.546 (0.250, 9.556)	1.069 (0.156, 7.352)	Sildenafila 40 mg	7.731 (0.219, 273.363)	2.181 (0.230, 20.674)	1.592 (0.258, 9.837)
0.077 (0.002, 3.886)	0.160 (0.004, 6.566)	0.111 (0.003, 4.406)	0.147 (0.004, 6.027)	1.547 (0.013, 178.949)	0.054 (0.002, 1.713)	0.251 (0.003, 23.488)	0.334 (0.007, 16.981)	0.310 (0.012, 7.838)	0.200 (0.009, 4.288)	0.138 (0.006, 3.163)	0.129 (0.004, 4.574)	Sildenafila 5 mg	0.282 (0.006, 13.729)	0.206 (0.005, 7.955)
0.274 (0.022, 3.487)	0.568 (0.062, 5.210)	0.395 (0.046, 3.411)	0.521 (0.022, 12.491)	5.484 (0.071, 422.378)	0.190 (0.033, 1.111)	0.889 (0.029, 27.330)	1.182 (0.091, 15.348)	1.100 (0.047, 25.901)	0.709 (0.065, 7.714)	0.490 (0.042, 5.792)	0.459 (0.048, 4.347)	3.545 (0.073, 172.535)	Sildenafila 7 5mg	0.730 (0.067, 7.941)
0.376 (0.033, 4.299)	0.778 (0.096, 6.319)	0.541 (0.071, 4.122)	0.714 (0.040, 12.835)	7.510 (0.120, 471.020)	0.261 (0.052, 1.303)	1.217 (0.043, 34.647)	1.619 (0.138, 18.940)	1.507 (0.085, 26.568)	0.971 (0.133, 7.094)	0.672 (0.083, 5.411)	0.628 (0.102, 3.880)	4.855 (0.126, 187.523)	1.370 (0.126, 14.896)	Sildenafila 80 mg

1.4.48. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possui apenas 1 estudo [67].

1.4.49. EVENTO ADVERSO

1.4.50. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 23 estudos [17,21-33,37-41,44-45,56-61,64-68,70-71,76-77,81], os quais totalizaram 3.815 participantes. A Figura 22 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 17 intervenções (bosentana 125 mg; Iloprosta 5 mcg; Iloprosta 5 mcg associado a bosentana125mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg), com 136 estimativas de efeito relativo (Quadro 29). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

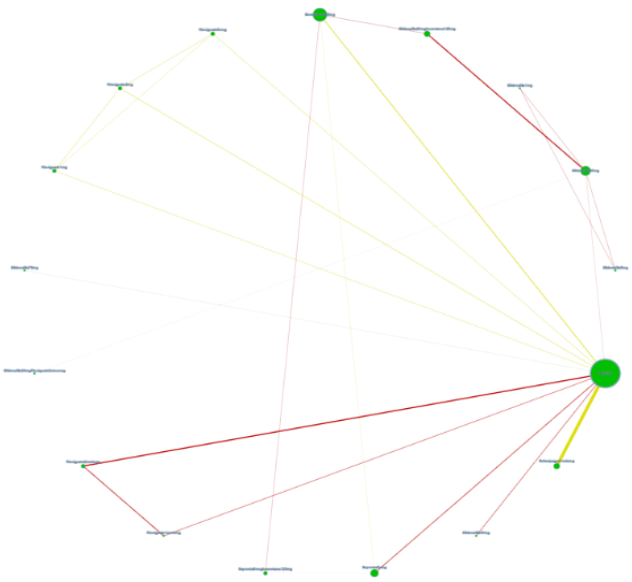


Figura 22. NMA para evento adverso em adultos independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso, a NMA demonstrou que:

- Selexipague 1,6 mg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 2,374; IC95%: 1,002 - 5,620) quando comparado ao bosentana 125mg;
    - Maior (HR: 2,640; IC95%: 1,278; 5,455) quando comparado ao placebo.

Quadro 27. *League table* para evento adverso em adultos independente do risco.

Bosentana 125 mg	0.693 (0.314, 1.532)	0.223 (0.033, 1.496)	1.112 (0.699, 1.771)	0.586 (0.191, 1.796)	0.903 (0.306, 2.669)	0.817 (0.402, 1.663)	0.646 (0.239, 1.748)	1.160 (0.407, 3.305)	**0.42 (0.178, 0.998)**	1.307 (0.389, 4.394)	1.267 (0.538, 2.984)	1.141 (0.542, 2.404)	0.091 (0.003, 2.559)	0.723 (0.349, 1.497)	1.416 (0.424, 4.737)	0.212 (0.034, 1.313)
1.442 (0.653, 3.187)	Iloprosta 5 mcg	0.322 (0.044, 2.364)	1.604 (0.812, 3.170)	0.845 (0.248, 2.878)	1.303 (0.395, 4.291)	1.178 (0.495, 2.806)	0.932 (0.307, 2.834)	1.672 (0.524, 5.332)	0.608 (0.225, 1.644)	1.885 (0.463, 7.670)	1.827 (0.602, 5.547)	1.646 (0.577, 4.696)	0.132 (0.004, 3.974)	1.042 (0.432, 2.518)	2.043 (0.504, 8.272)	0.306 (0.046, 2.023)
4.485 (0.668, 30.105)	3.110 (0.423, 22.867)	Iloprosta 5mcg + bosentana 125 mg	4.989 (0.718, 34.674)	2.627 (0.294, 23.477)	4.052 (0.462, 35.541)	3.665 (0.490, 27.402)	2.899 (0.345, 24.361)	5.201 (0.604, 44.822)	1.890 (0.238, 14.975)	5.864 (0.618, 55.684)	5.684 (0.709, 45.540)	5.119 (0.666, 39.366)	0.409 (0.009, 18.954)	3.242 (0.431, 24.388)	6.353 (0.671, 60.160)	0.950 (0.069, 13.063)
0.899 (0.565, 1.432)	0.623 (0.315, 1.232)	0.200 (0.029, 1.393)	Placebo	0.526 (0.190, 1.459)	0.812 (0.305, 2.160)	0.735 (0.429, 1.257)	0.581 (0.241, 1.399)	1.042 (0.408, 2.664)	**0.379(0.183, 0.783)**	1.175 (0.340, 4.064)	1.139 (0.465, 2.791)	1.026 (0.451, 2.334)	0.082 (0.003, 2.324)	0.650 (0.371, 1.137)	1.273 (0.370, 4.381)	0.190 (0.033, 1.111)
1.708 (0.557, 5.236)	1.184 (0.347, 4.035)	0.381 (0.043, 3.403)	1.900 (0.685, 5.264)	Riociguate 1,5 mg	1.542 (0.375, 6.336)	1.395 (0.520, 3.747)	1.104 (0.287, 4.240)	1.980 (0.495, 7.914)	0.719 (0.206, 2.514)	2.232 (0.448, 11.119)	2.164 (0.557, 8.407)	1.949 (0.526, 7.219)	0.156 (0.005, 5.139)	1.234 (0.386, 3.949)	2.419 (0.487, 12.000)	0.362 (0.047, 2.774)
1.107 (0.375, 3.271)	0.768 (0.233, 2.529)	0.247 (0.028, 2.165)	1.231 (0.463, 3.276)	0.648 (0.158, 2.663)	Riociguate 1 mg	0.905 (0.296, 2.762)	0.716 (0.251, 2.041)	1.284 (0.427, 3.864)	0.466 (0.138, 1.577)	1.447 (0.298, 7.027)	1.403 (0.372, 5.287)	1.263 (0.352, 4.535)	0.101 (0.003, 3.293)	0.800 (0.259, 2.470)	1.568 (0.324, 7.583)	0.235 (0.031, 1.762)
1.224 (0.601, 2.491)	0.849 (0.356, 2.020)	0.273 (0.036, 2.040)	1.361 (0.796, 2.329)	0.717 (0.267, 1.924)	1.105 (0.362, 3.375)	Riociguate 2,5 mg	0.791 (0.282, 2.216)	1.419 (0.481, 4.184)	0.516 (0.209, 1.272)	1.600 (0.414, 6.183)	1.551 (0.546, 4.408)	1.397 (0.523, 3.728)	0.112 (0.004, 3.303)	0.885 (0.407, 1.922)	1.733 (0.451, 6.668)	0.259 (0.041, 1.638)
1.547 (0.572, 4.182)	1.073 (0.353, 3.262)	0.345 (0.041, 2.898)	1.721 (0.715, 4.144)	0.906 (0.236, 3.480)	1.397 (0.490, 3.984)	1.264 (0.451, 3.541)	Riociguate 2 mg	1.794 (0.652, 4.932)	0.652 (0.208, 2.037)	2.023 (0.442, 9.251)	1.961 (0.559, 6.878)	1.765 (0.530, 5.882)	0.141 (0.004, 4.481)	1.118 (0.394, 3.170)	2.191 (0.481, 9.981)	0.328 (0.046, 2.351)
0.862 (0.303, 2.458)	0.598 (0.188, 1.907)	0.192 (0.022, 1.657)	0.959 (0.375, 2.452)	0.505 (0.126, 2.018)	0.779 (0.259, 2.345)	0.705 (0.239, 2.078)	0.557 (0.203, 1.533)	Riociguate 5 mg	0.363 (0.111, 1.190)	1.127 (0.238, 5.341)	1.093 (0.299, 4.000)	0.984 (0.283, 3.427)	0.079 (0.002, 2.537)	0.623 (0.209, 1.859)	1.221 (0.259, 5.764)	0.183 (0.025, 1.347)

2.374 (1.002, 5.620)	1.646 (0.608, 4.454)	0.529 (0.067, 4.194)	**2.640(1.278, 5.455)**	1.390 (0.398, 4.858)	2.144 (0.634, 7.249)	1.940 (0.786, 4.784)	1.534 (0.491, 4.797)	2.752 (0.840, 9.014)	Selexipague 1,6 mg	3.103 (0.737, 13.062)	3.008 (0.950, 9.530)	2.709 (0.905, 8.110)	0.217 (0.007, 6.634)	1.716 (0.686, 4.290)	3.362 (0.802, 14.089)	0.503 (0.075, 3.386)
0.765 (0.228, 2.571)	0.530 (0.130, 2.158)	0.171 (0.018, 1.619)	0.851 (0.246, 2.942)	0.448 (0.090, 2.231)	0.691 (0.142, 3.354)	0.625 (0.162, 2.415)	0.494 (0.108, 2.261)	0.887 (0.187, 4.202)	0.322 (0.077, 1.356)	Sildenafila 1 mg	0.969 (0.411, 2.286)	0.873 (0.310, 2.454)	0.070 (0.002, 1.958)	0.553 (0.142, 2.156)	1.083 (0.453, 2.590)	0.162 (0.019, 1.400)
0.789 (0.335, 1.858)	0.547 (0.180, 1.661)	0.176 (0.022, 1.410)	0.878 (0.358, 2.151)	0.462 (0.119, 1.796)	0.713 (0.189, 2.686)	0.645 (0.227, 1.833)	0.510 (0.145, 1.790)	0.915 (0.250, 3.349)	0.332 (0.105, 1.053)	1.032 (0.437, 2.433)	Sildenafila 20 mg	0.901 (0.506, 1.603)	0.072 (0.003, 1.805)	0.570 (0.198, 1.641)	1.118 (0.477, 2.617)	0.167 (0.023, 1.209)
0.876 (0.416, 1.846)	0.608 (0.213, 1.734)	0.195 (0.025, 1.502)	0.975 (0.428, 2.218)	0.513 (0.139, 1.901)	0.792 (0.221, 2.841)	0.716 (0.268, 1.912)	0.566 (0.170, 1.887)	1.016 (0.292, 3.538)	0.369 (0.123, 1.105)	1.146 (0.408, 3.221)	1.110 (0.624, 1.977)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.080 (0.003, 2.110)	0.633 (0.234, 1.713)	1.241 (0.444, 3.468)	0.186 (0.027, 1.299)
10.959(0.391, 307.354)	7.600 (0.252, 229.522)	2.443 (0.053, 113.171)	12.191(0.430, 345.468)	6.419 (0.195, 211.706)	9.900 (0.304, 322.757)	8.956 (0.303, 264.913)	7.084 (0.223, 224.910)	12.709(0.394, 409.813)	4.617 (0.151, 141.429)	14.329(0.511, 401.979)	13.889(0.554, 348.278)	12.507(0.474, 330.101)	Sildenafila 20mg + Riociguate 2,5 mg	7.922 (0.267, 235.168)	15.523(0.554, 434.676)	2.322 (0.053, 101.819)
1.383 (0.668, 2.865)	0.959 (0.397, 2.317)	0.308 (0.041, 2.320)	1.539 (0.879, 2.694)	0.810 (0.253, 2.592)	1.250 (0.405, 3.859)	1.131 (0.520, 2.456)	0.894 (0.315, 2.536)	1.604 (0.538, 4.785)	0.583 (0.233, 1.458)	1.809 (0.464, 7.055)	1.753 (0.609, 5.044)	1.579 (0.584, 4.269)	0.126 (0.004, 3.748)	Sildenafila 40 mg	1.960 (0.505, 7.609)	0.293 (0.046, 1.865)
0.706 (0.211, 2.361)	0.490 (0.121, 1.983)	0.157 (0.017, 1.491)	0.785 (0.228, 2.702)	0.413 (0.083, 2.052)	0.638 (0.132, 3.084)	0.577 (0.150, 2.220)	0.456 (0.100, 2.079)	0.819 (0.173, 3.863)	0.297 (0.071, 1.247)	0.923 (0.386, 2.207)	0.895 (0.382, 2.095)	0.806 (0.288, 2.252)	0.064 (0.002, 1.804)	0.510 (0.131, 1.981)	Sildenafila 5 mg	0.150 (0.017, 1.288)
4.719 (0.762, 29.239)	3.273 (0.494, 21.674)	1.052 (0.077, 14.463)	5.250 (0.900, 30.621)	2.764 (0.361, 21.189)	4.263 (0.567, 32.031)	3.857 (0.610, 24.366)	3.051 (0.425, 21.883)	5.473 (0.742, 40.342)	1.988 (0.295, 13.386)	6.171 (0.714, 53.298)	5.981 (0.827, 43.237)	5.386 (0.770, 37.694)	0.431 (0.010, 18.880)	3.411 (0.536, 21.700)	6.685 (0.776, 57.570)	Sildenafila 75 mg

1.4.51. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com baixo risco [44].

1.4.52. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [26-33,39,41], os quais totalizaram 1.399 participantes. A Figura 23 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (placebo, sildenafila 40 mg, selexipague 1,6 mg), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 30). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

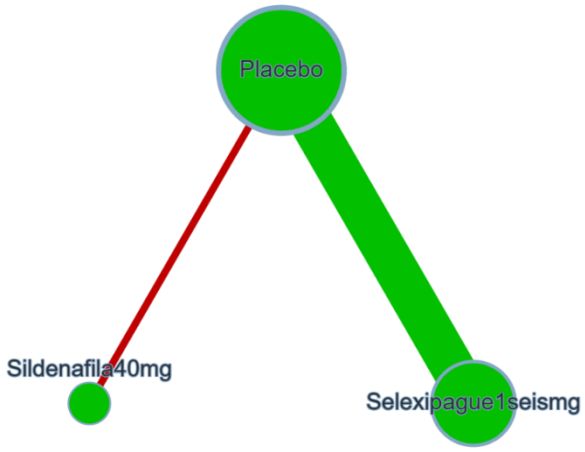


Figura 23. NMA para evento adverso em adultos com risco baixo ou moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
    - Menor (HR: 0,384; IC95%: 0,179 – 0,825) quando comparado ao selexipague 1,6 mg;

Quadro 28. *League table* para evento adverso em adultos com risco baixo ou moderado.

Placebo	0.384 (0.179, 0.825)	0.650 (0.371, 1.137)
2.603 (1.211, 5.594)	Selexipague 1,6 mg	1.691 (0.655, 4.365)
1.539 (0.879, 2.694)	0.591 (0.229, 1.526)	Sildenafila 40 mg

1.4.53. ADULTOS (RISCO MODERADO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com risco moderado [55].

1.4.54. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

A NMA foi composta por 3 estudos [40,58,65], os quais totalizaram 311 participantes. A Figura 24 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 4 intervenções (bosentana 125 mg, iloprosta 5 mcg, placebo, bosentana 125 mg associado ao iloprosta 5 mcg), com 6 estimativas de efeito relativo (Quadro 31). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

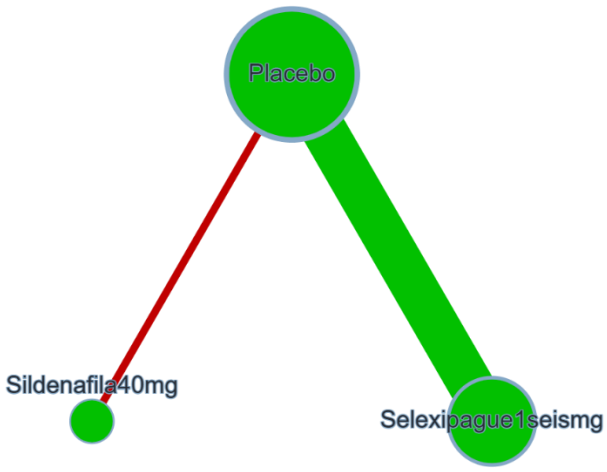


Figura 24. NMA para evento adverso em adultos com risco moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso, a NMA demonstrou que não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Quadro 29. *League table* para evento adverso em adultos com risco moderado ou alto.

Bosentana 125 mg	0.963 (0.683, 1.358)	0.879 (0.564, 1.369)	0.986 (0.702, 1.385)
1.039 (0.736, 1.465)	Iloprosta 5 mcg	0.912 (0.607, 1.371)	1.024 (0.931, 1.126)
1.138 (0.731, 1.773)	1.096 (0.730, 1.646)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	1.123 (0.743, 1.696)
1.014 (0.722, 1.424)	0.976 (0.888, 1.074)	0.891 (0.590, 1.346)	Placebo

1.4.55. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO OU ALTO)

A NMA foi composta por 12 estudos [17,21,37-38,46-53,56-57,60-61,64,66,70], os quais totalizaram 1.707 participantes. A Figura 25 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectnes*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 15 intervenções (bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 5 mg; placebo; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg; sildenafila 75 mg; riociguate 1 mg; riociguate 2 mg; riociguate 5mg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 12 5mg; Iloprosta 5 mcg), com 105 estimativas de efeito relativo (Quadro 32). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

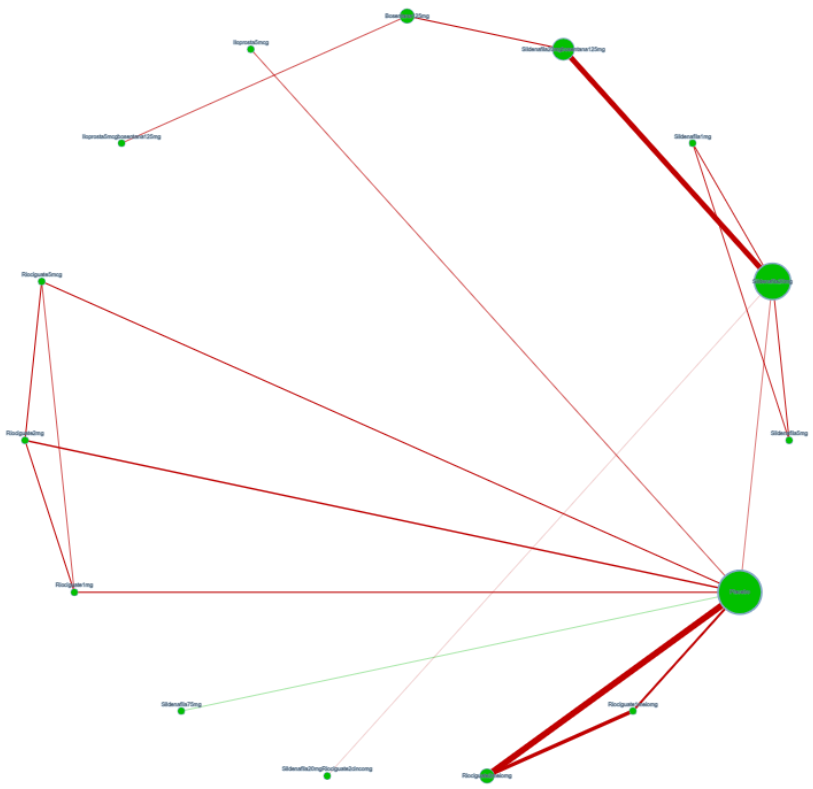


Figura 25. NMA para evento adverso em adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso, a NMA demonstrou que não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos.

Quadro 30. *League table* para evento adverso em adultos *com risco baixo, moderado ou alto.*

Bosentana 125 mg	1.035 (0.664, 1.615)	0.881 (0.777, 0.998)	1.139 (0.789, 1.644)	1.063 (0.728, 1.554)	1.109 (0.736, 1.669)	1.097 (0.755, 1.593)	1.033 (0.699, 1.526)	1.158 (0.763, 1.758)	1.107 (0.628, 1.952)	1.087 (0.830, 1.424)	1.086 (0.837, 1.410)	0.752 (0.422, 1.343)	1.161 (0.656, 2.055)	0.325 (0.075, 1.411)
0.966 (0.619, 1.507)	Iloprosta 5 mcg	0.851 (0.536, 1.350)	1.100 (0.856, 1.413)	1.027 (0.785, 1.343)	1.071 (0.786, 1.458)	1.059 (0.817, 1.374)	0.998 (0.752, 1.325)	1.118 (0.812, 1.540)	1.069 (0.580, 1.971)	1.050 (0.737, 1.495)	1.049 (0.732, 1.504)	0.727 (0.390, 1.355)	1.121 (0.606, 2.074)	0.314 (0.074, 1.330)
1.136 (1.003, 1.286)	1.176 (0.741, 1.866)	Iloprosta 5mcg + bosentana 125 mg	1.293 (0.877, 1.906)	1.208 (0.810, 1.801)	1.259 (0.821, 1.931)	1.245 (0.840, 1.846)	1.173 (0.779, 1.767)	1.315 (0.850, 2.033)	1.257 (0.703, 2.247)	1.234 (0.917, 1.662)	1.234 (0.924, 1.648)	0.855 (0.473, 1.545)	1.318 (0.735, 2.366)	0.369 (0.085, 1.611)
0.878 (0.608, 1.268)	0.909 (0.708, 1.168)	0.773 (0.525, 1.140)	Placebo	0.934 (0.849, 1.027)	0.974 (0.813, 1.166)	0.963 (0.899, 1.031)	0.907 (0.795, 1.035)	1.017 (0.834, 1.240)	0.972 (0.556, 1.698)	0.955 (0.744, 1.225)	0.954 (0.737, 1.235)	0.661 (0.374, 1.168)	1.019 (0.581, 1.788)	0.286 (0.069, 1.182)
0.940 (0.643, 1.375)	0.974 (0.744, 1.273)	0.828 (0.555, 1.235)	1.071 (0.973, 1.178)	Riociguate 1,5 mg	1.043 (0.850, 1.279)	1.031 (0.949, 1.121)	0.972 (0.826, 1.143)	1.089 (0.873, 1.357)	1.041 (0.591, 1.833)	1.022 (0.783, 1.335)	1.022 (0.776, 1.346)	0.708 (0.397, 1.261)	1.092 (0.617, 1.930)	0.306 (0.074, 1.270)
0.902 (0.599, 1.358)	0.934 (0.686, 1.272)	0.794 (0.518, 1.218)	1.027 (0.858, 1.230)	0.959 (0.782, 1.176)	Riociguate 1 mg	0.989 (0.816, 1.199)	0.932 (0.792, 1.096)	1.044 (0.838, 1.301)	0.998 (0.556, 1.794)	0.980 (0.721, 1.333)	0.980 (0.715, 1.343)	0.679 (0.373, 1.234)	1.047 (0.580, 1.889)	0.293 (0.070, 1.229)
0.912 (0.628, 1.325)	0.944 (0.728, 1.224)	0.803 (0.542, 1.191)	1.038 (0.970, 1.112)	0.970 (0.892, 1.054)	1.011 (0.834, 1.226)	Riociguate 2,5 mg	0.942 (0.812, 1.093)	1.056 (0.856, 1.303)	1.009 (0.575, 1.771)	0.991 (0.766, 1.283)	0.991 (0.758, 1.294)	0.686 (0.387, 1.218)	1.059 (0.601, 1.864)	0.297 (0.072, 1.230)
0.968 (0.655, 1.430)	1.002 (0.755, 1.330)	0.852 (0.566, 1.284)	1.102 (0.966, 1.257)	1.029 (0.875, 1.211)	1.073 (0.912, 1.262)	1.061 (0.915, 1.231)	Riociguate 2 mg	1.121 (0.934, 1.345)	1.071 (0.604, 1.900)	1.052 (0.794, 1.394)	1.051 (0.787, 1.405)	0.728 (0.406, 1.307)	1.124 (0.631, 2.001)	0.315 (0.076, 1.311)
0.864 (0.569, 1.311)	0.894 (0.649, 1.231)	0.761 (0.492, 1.176)	0.984 (0.806, 1.200)	0.919 (0.737, 1.145)	0.958 (0.768, 1.194)	0.947 (0.768, 1.168)	0.892 (0.743, 1.071)	Riociguate 5 mcg	0.956 (0.529, 1.728)	0.939 (0.683, 1.291)	0.938 (0.677, 1.300)	0.650 (0.355, 1.188)	1.003 (0.553, 1.819)	0.281 (0.067, 1.179)
0.903 (0.512, 1.593)	0.935 (0.507, 1.724)	0.796 (0.445, 1.422)	1.029 (0.589, 1.797)	0.961 (0.546, 1.692)	1.002 (0.557, 1.800)	0.991 (0.565, 1.738)	0.933 (0.526, 1.656)	1.046 (0.579, 1.891)	Sildenafila 1 mg	0.982 (0.596, 1.618)	0.981 (0.593, 1.624)	0.680 (0.332, 1.390)	1.049 (0.624, 1.762)	0.294 (0.064, 1.352)
0.920 (0.702, 1.205)	0.952 (0.669, 1.356)	0.810 (0.602, 1.091)	1.048 (0.817, 1.344)	0.978 (0.749, 1.277)	1.020 (0.750, 1.387)	1.009 (0.779, 1.306)	0.951 (0.717, 1.260)	1.065 (0.775, 1.465)	1.018 (0.618, 1.677)	Sildenafila 20 mg	1.000 (0.933, 1.070)	0.692 (0.415, 1.156)	1.068 (0.646, 1.767)	0.299 (0.071, 1.266)
0.921 (0.709, 1.195)	0.953 (0.665, 1.366)	0.811 (0.607, 1.083)	1.048 (0.810, 1.357)	0.979 (0.743, 1.289)	1.021 (0.745, 1.398)	1.009 (0.773, 1.319)	0.951 (0.712, 1.271)	1.066 (0.769, 1.476)	1.019 (0.616, 1.686)	1.001 (0.934, 1.071)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.693 (0.413, 1.162)	1.069 (0.643, 1.776)	0.299 (0.071, 1.269)
1.329 (0.745, 2.372)	1.376 (0.738, 2.564)	1.170 (0.647, 2.116)	1.513 (0.856, 2.675)	1.413 (0.793, 2.518)	1.473 (0.810, 2.678)	1.457 (0.821, 2.587)	1.373 (0.765, 2.464)	1.538 (0.841, 2.813)	1.471 (0.719, 3.008)	1.444 (0.865, 2.411)	1.444 (0.861, 2.421)	Sildenafila 20 mg + Riociguate 2,5 mg	1.543 (0.752, 3.164)	0.432 (0.094, 1.998)
0.861 (0.487, 1.525)	0.892 (0.482, 1.650)	0.759 (0.423, 1.361)	0.981 (0.559, 1.720)	0.916 (0.518, 1.619)	0.955 (0.529, 1.723)	0.945 (0.536, 1.663)	0.890 (0.500, 1.585)	0.997 (0.550, 1.810)	0.954 (0.568, 1.601)	0.936 (0.566, 1.549)	0.936 (0.563, 1.555)	0.648 (0.316, 1.330)	Sildenafila 5 mg	0.280 (0.061, 1.291)
3.074 (0.709, 13.330)	3.182 (0.752, 13.461)	2.707 (0.621, 11.801)	3.500 (0.846, 14.486)	3.268 (0.787, 13.571)	3.408 (0.814, 14.265)	3.371 (0.813, 13.973)	3.176 (0.763, 13.224)	3.558 (0.848, 14.933)	3.402 (0.740, 15.649)	3.341 (0.790, 14.130)	3.339 (0.788, 14.146)	2.313 (0.501, 10.687)	3.568 (0.775, 16.435)	Sildenafila 75 mg

1.4.56. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 2 estudos [22,59], os quais totalizaram 255 participantes. A Figura 26 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 5 intervenções (bosentana; placebo; sildenafila 10 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg), com 105 estimativas de efeito relativo (Quadro 33). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

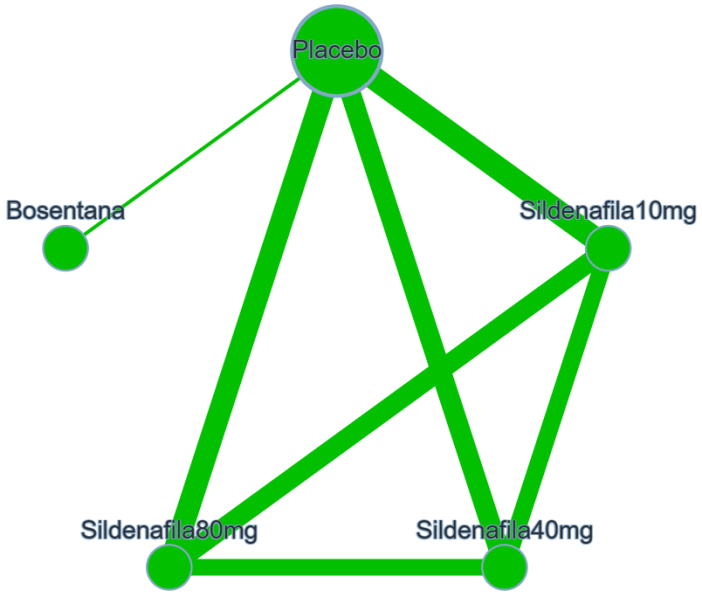


Figura 26. NMA para evento adverso em criança/adolescente independente do risco.

Nota informativa: O estudo de Ivy e colaboradores (2020) não foi incluído na NMA por não possui comparador em comum com os demais estudos.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso, a NMA demonstrou que:

- Bosentana possui uma razão de chances:
    - Menor (HR: 0,025; IC95%: 0,002 – 0,253) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
    - Menor (HR: 0,046; IC95%: 0,005 – 0,425) quando comparado sildenafila 80 mg.

- Placebo possui uma razão de chances:
    - Menor (HR: 0,082; IC95%: 0,029 – 0,231) quando comparado ao sildenafila 40 mg;

  - Menor (HR: 0,151; IC95%: 0,067 – 0,338) quando comparado sildenafila 80 mg.

- Sildenafila 10 mg possui uma razão de chances:
  - Menor (HR: 0,078; IC95%: 0,027 – 0,228) quando comparado ao sildenafila 40 mg;
  - Menor (HR: 0,145; IC95%: 0,062 – 0,337) quando comparado sildenafila 80 mg.

Quadro 31. *League table* para evento adverso em criança/adolescente independente do risco.

Bosentana	0.303 (0.038, 2.421)	0.316 (0.035, 2.833)	**0.025** **(0.002, 0.253)**	**0.046** **(0.005, 0.425)**
3.300 (0.413, 26.367)	Placebo	1.044 (0.519, 2.099)	**0.082** **(0.029, 0.231)**	**0.151** **(0.067, 0.338)**
3.162 (0.353, 28.327)	0.958 (0.476, 1.927)	Sildenafila 10 mg	**0.078** **(0.027, 0.228)**	**0.145** **(0.062, 0.337)**
40.419 **(3.954, 413.146)**	**12.248** **(4.323, 34.702)**	**12.782** **(4.378, 37.315)**	Sildenafila 40 mg	1.850 (0.589, 5.807)
21.848 **(2.352, 202.958)**	**6.621** **(2.958, 14.817)**	**6.909** **(2.971, 16.068)**	0.541 (0.172, 1.697)	Sildenafila 80 mg

1.4.57. EVENTOS ADVERSOS GRAVE

1.4.58. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 19 estudos [17,21-34,37-41,56-58,61,64-68,76-77,81], os quais totalizaram 3.105 participantes. A Figura 27 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 15 intervenções (bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg; iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 2 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado a riociguate 2,5 mg), com 105 estimativas de efeito relativo (Quadro 34). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

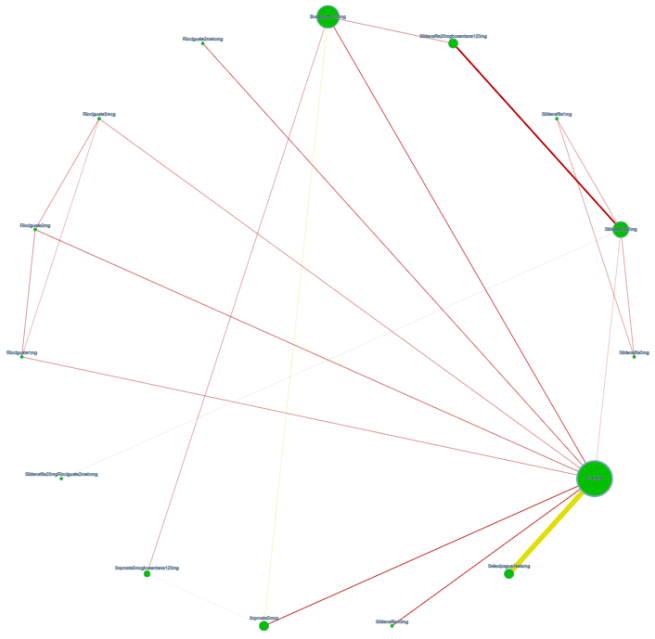


Figura 27. NMA para evento adverso grave em adultos independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso grave, a NMA demonstrou que:

- Riociguate2,5 mg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 2,287; IC95%: 1,075; 4,867) quando comparado a selexipague 1,6 mg.
- Sildenafila 20 mg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 1,526; IC95%: 1,007 – 2,311) quando comparado a sildenafila 20 mg associado a bosentana 125 mg.

Quadro 32. *League table* para evento adverso grave em adultos independente do risco.

Bosentana 125 mg	0.942 (0.341, 2.600)	1.512 (0.460, 4.971)	1.111 (0.472, 2.619)	1.457 (0.393, 5.408)	0.565 (0.184, 1.730)	0.750 (0.242, 2.324)	1.401 (0.377, 5.211)	1.291 (0.532, 3.134)	0.441 (0.076, 2.548)	0.667 (0.299, 1.487)	1.018 (0.494, 2.095)	0.238 (0.026, 2.150)	0.676 (0.239, 1.911)	0.977 (0.131, 7.270)
1.062 (0.385, 2.932)	Iloprosta 5 mcg	1.606 (0.349, 7.388)	1.180 (0.640, 2.176)	1.547 (0.482, 4.965)	0.600 (0.233, 1.543)	0.797 (0.306, 2.077)	1.488 (0.462, 4.787)	1.371 (0.714, 2.634)	0.468 (0.067, 3.275)	0.708 (0.222, 2.263)	1.081 (0.345, 3.383)	0.253 (0.024, 2.667)	0.717 (0.307, 1.677)	1.037 (0.118, 9.140)
0.661 (0.201, 2.174)	0.623 (0.135, 2.865)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.735 (0.174, 3.100)	0.963 (0.168, 5.535)	0.373 (0.075, 1.867)	0.496 (0.099, 2.500)	0.926 (0.161, 5.331)	0.854 (0.199, 3.666)	0.291 (0.035, 2.418)	0.441 (0.106, 1.841)	0.673 (0.168, 2.693)	0.158 (0.013, 1.915)	0.447 (0.094, 2.116)	0.646 (0.063, 6.636)
0.900 (0.382, 2.120)	0.847 (0.459, 1.563)	1.361 (0.323, 5.738)	Placebo	1.311 (0.486, 3.537)	0.508 (0.247, 1.044)	0.675 (0.323, 1.411)	1.260 (0.466, 3.411)	1.162 (0.927, 1.457)	0.397 (0.062, 2.555)	0.600 (0.217, 1.660)	0.916 (0.338, 2.478)	0.214 (0.022, 2.111)	0.608 (0.337, 1.096)	0.879 (0.107, 7.195)
0.686 (0.185, 2.548)	0.646 (0.201, 2.075)	1.038 (0.181, 5.963)	0.763 (0.283, 2.058)	Riociguate 1 mg	0.388 (0.114, 1.322)	0.515 (0.194, 1.366)	0.962 (0.295, 3.138)	0.886 (0.320, 2.454)	0.302 (0.037, 2.497)	0.458 (0.111, 1.896)	0.698 (0.171, 2.849)	0.164 (0.014, 1.979)	0.464 (0.146, 1.471)	0.670 (0.066, 6.857)
1.771 (0.578, 5.426)	1.668 (0.648, 4.292)	2.678 (0.536, 13.389)	1.968 (0.957, 4.045)	2.580 (0.757, 8.796)	Riociguate 2,5 mg	1.329 (0.474, 3.724)	2.481 (0.726, 8.478)	**2.287 (1.075, 4.867)**	0.780 (0.106, 5.752)	1.181 (0.340, 4.108)	1.802 (0.527, 6.159)	0.422 (0.038, 4.642)	1.196 (0.472, 3.034)	1.729 (0.187, 15.967)
1.333 (0.430, 4.127)	1.255 (0.482, 3.271)	2.015 (0.400, 10.151)	1.481 (0.709, 3.095)	1.942 (0.732, 5.148)	0.753 (0.269, 2.109)	Riociguate 2 mg	1.867 (0.702, 4.965)	1.721 (0.796, 3.721)	0.587 (0.079, 4.354)	0.889 (0.253, 3.121)	1.356 (0.393, 4.680)	0.317 (0.029, 3.511)	0.900 (0.350, 2.313)	1.301 (0.140, 12.081)
0.714 (0.192, 2.656)	0.672 (0.209, 2.163)	1.079 (0.188, 6.211)	0.793 (0.293, 2.147)	1.040 (0.319, 3.394)	0.403 (0.118, 1.378)	0.536 (0.201, 1.425)	Riociguate 5 mcg	0.922 (0.332, 2.559)	0.315 (0.038, 2.601)	0.476 (0.115, 1.976)	0.726 (0.178, 2.970)	0.170 (0.014, 2.061)	0.482 (0.152, 1.533)	0.697 (0.068, 7.140)

0.774 (0.319, 1.879)	0.729 (0.380, 1.400)	1.171 (0.273, 5.025)	0.860 (0.686, 1.079)	1.128 (0.408, 3.122)	**0.437 (0.205, 0.930)**	0.581 (0.269, 1.256)	1.085 (0.391, 3.011)	Selexipague 1,6 mg	0.341 (0.052, 2.229)	0.516 (0.182, 1.464)	0.788 (0.284, 2.187)	0.184 (0.019, 1.837)	0.523 (0.278, 0.983)	0.756 (0.091, 6.267)
2.269 (0.392, 13.122)	2.137 (0.305, 14.956)	3.431 (0.414, 28.471)	2.522 (0.391, 16.248)	3.306 (0.400, 27.295)	1.281 (0.174, 9.445)	1.703 (0.230, 12.625)	3.179 (0.385, 26.282)	2.931 (0.449, 19.144)	Sildenafila 1 mg	1.513 (0.318, 7.208)	2.309 (0.459, 11.612)	0.541 (0.041, 7.103)	1.533 (0.217, 10.817)	2.216 (0.383, 12.812)
1.499 (0.672, 3.343)	1.412 (0.442, 4.512)	2.267 (0.543, 9.460)	1.666 (0.603, 4.608)	2.184 (0.527, 9.049)	0.847 (0.243, 2.945)	1.125 (0.320, 3.951)	2.100 (0.506, 8.718)	1.937 (0.683, 5.490)	0.661 (0.139, 3.147)	Sildenafila 20 mg	**1.526 (1.007, 2.311)**	0.357 (0.046, 2.771)	1.013 (0.313, 3.281)	1.464 (0.233, 9.222)
0.983 (0.477, 2.023)	0.925 (0.296, 2.897)	1.486 (0.371, 5.948)	1.092 (0.403, 2.956)	1.432 (0.351, 5.840)	0.555 (0.162, 1.897)	0.737 (0.214, 2.545)	1.377 (0.337, 5.628)	1.269 (0.457, 3.524)	0.433 (0.086, 2.178)	**0.655 (0.433, 0.993)**	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.234 (0.029, 1.894)	0.664 (0.209, 2.111)	0.960 (0.146, 6.331)
4.198 (0.465, 37.898)	3.953 (0.375, 41.675)	6.348 (0.522, 77.161)	4.666 (0.474, 45.957)	6.116 (0.505, 74.040)	2.371 (0.215, 26.089)	3.150 (0.285, 34.841)	5.881 (0.485, 71.272)	5.422 (0.544, 54.012)	1.850 (0.141, 24.310)	2.800 (0.361, 21.728)	4.272 (0.528, 34.557)	Sildenafila 20 mg + Riociguate 2,5 mcg	2.836 (0.267, 30.102)	4.100 (0.261, 64.393)
1.480 (0.523, 4.189)	1.394 (0.596, 3.260)	2.238 (0.473, 10.600)	1.645 (0.913, 2.965)	2.157 (0.680, 6.841)	0.836 (0.330, 2.120)	1.111 (0.432, 2.854)	2.074 (0.652, 6.594)	**1.912 (1.017, 3.594)**	0.652 (0.092, 4.603)	0.987 (0.305, 3.199)	1.506 (0.474, 4.790)	0.353 (0.033, 3.743)	Sildenafila 40 mg	1.446 (0.163, 12.835)
1.024 (0.138, 7.622)	0.964 (0.109, 8.498)	1.548 (0.151, 15.908)	1.138 (0.139, 9.317)	1.492 (0.146, 15.258)	0.578 (0.063, 5.338)	0.768 (0.083, 7.131)	1.434 (0.140, 14.690)	1.322 (0.160, 10.961)	0.451 (0.078, 2.609)	0.683 (0.108, 4.301)	1.042 (0.158, 6.872)	0.244 (0.016, 3.831)	0.692 (0.078, 6.141)	Sildenafila 5 mg

1.4.59. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

A NMA foi composta por 3 estudos [26-33,39,41], os quais totalizaram 1.399 participantes. A Figura 28 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (placebo; sildenafila 40 mg; selexipague 1,6 mg), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 35). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

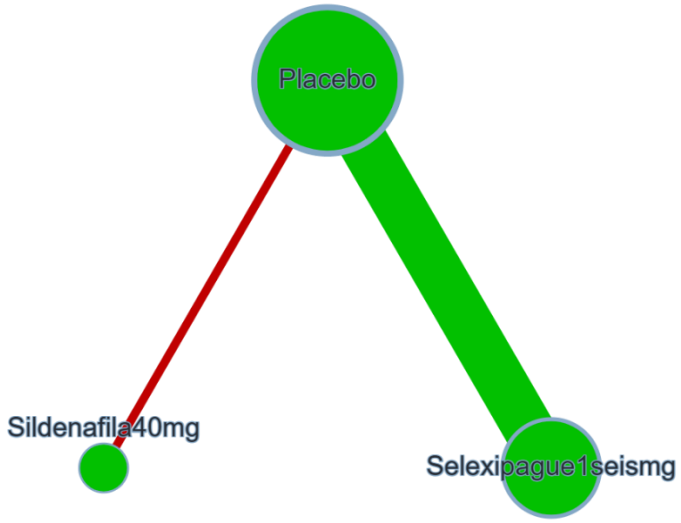


Figura 28. NMA para evento adverso grave em adultos com risco baixo ou moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso grave, a NMA demonstrou que não foi verificada diferença significativa entre os grupos.

Quadro 33. *League table* para evento adverso grave em adultos com risco baixo ou moderado.

Placebo	1.260 (0.691, 2.298)	0.722 (0.332, 1.573)
0.794 (0.435, 1.447)	Selexipague 1,6 mg	0.573 (0.214, 1.532)
1.385 (0.636, 3.016)	1.745 (0.653, 4.664)	Sildenafila 40 mg

1.4.60. ADULTOS (RISCO MODERADO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com risco moderado [55].

1.4.61. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

A NMA foi composta por 3 estudos [40,58,65], os quais totalizaram 311 participantes. A Figura 29 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 4 intervenções (bosentana 125 mg; iloprosta 5mcg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; placebo), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 36). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

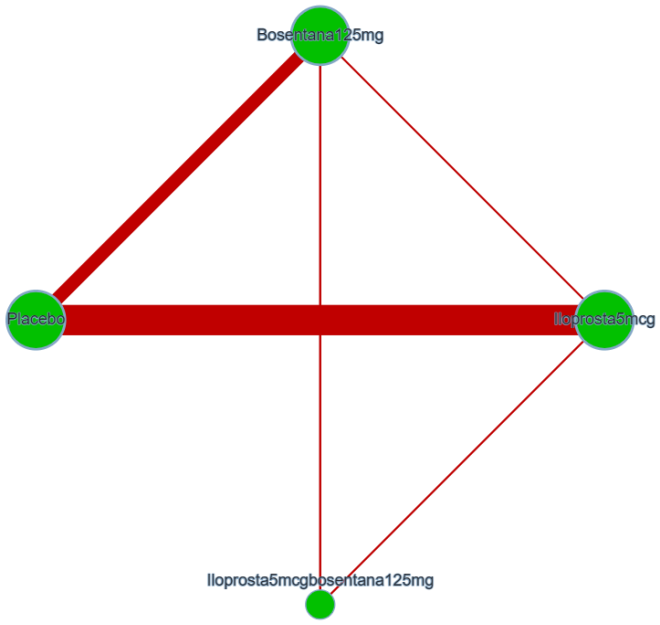


Figura 29. NMA para evento adverso grave em adultos com risco moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso grave, a NMA demonstrou que não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Quadro 34. *League table* para evento adverso grave em adultos com risco moderado ou grave.

Bosentana 125 mg	2.498 (0.251, 24.888)	1.930 (0.059, 62.834)	2.871 (0.292, 28.247)
0.400 (0.040, 3.989)	Iloprosta 5 mcg	0.773 (0.024, 25.051)	1.149 (0.724, 1.824)

0.518 (0.016, 16.874)	1.294 (0.040, 41.976)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	1.488 (0.045, 48.789)
0.348 (0.035, 3.427)	0.870 (0.548, 1.381)	0.672 (0.020, 22.043)	Placebo

1.4.62. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO OU ALTO)

NMA foi composta por 9 estudos [17,21,37-38,56-57,61,64,66], os quais totalizaram 1.167 participantes. A Figura 30 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 12 intervenções (bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 2 mg; riociguate 5 mg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; riociguate 2,5 mg), com 66 estimativas de efeito relativo (Quadro 37). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

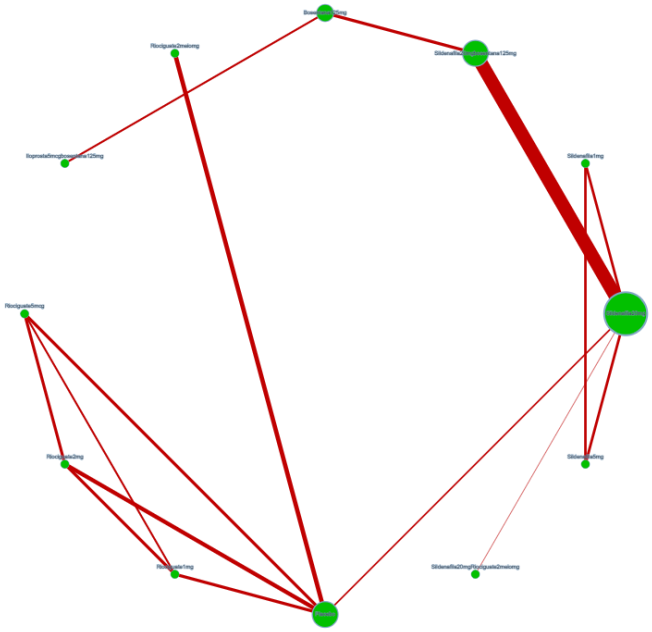


Figura 30. NMA para evento adverso grave em adultos com risco moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de evento adverso grave, a NMA demonstrou que não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Quadro 35. *League table* para evento adverso grave em adultos com risco baixo, moderado ou grave.

Bosentana 125 mg	1.442 (0.373, 5.585)	1.233 (0.155, 9.805)	1.516 (0.141, 16.279)	0.766 (0.076, 7.668)	0.937 (0.094, 9.389)	1.470 (0.137, 15.775)	0.632 (0.077, 5.167)	0.925 (0.260, 3.288)	0.986 (0.375, 2.597)	0.528 (0.074, 3.772)	1.326 (0.130, 13.481)
0.693 (0.179, 2.684)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.855 (0.072, 10.169)	1.051 (0.068, 16.158)	0.531 (0.037, 7.683)	0.650 (0.045, 9.406)	1.019 (0.066, 15.658)	0.438 (0.036, 5.335)	0.641 (0.100, 4.098)	0.684 (0.129, 3.611)	0.366 (0.034, 3.984)	0.919 (0.063, 13.479)
0.811 (0.102, 6.449)	1.170 (0.098, 13.917)	Placebo	1.230 (0.387, 3.905)	0.621 (0.228, 1.695)	0.760 (0.278, 2.078)	1.193 (0.376, 3.780)	0.512 (0.049, 5.344)	0.750 (0.145, 3.867)	0.800 (0.128, 5.005)	0.429 (0.046, 3.960)	1.075 (0.085, 13.656)
0.659 (0.061, 7.080)	0.951 (0.062, 14.622)	0.813 (0.256, 2.582)	Riociguate 1 mg	0.505 (0.109, 2.334)	0.618 (0.199, 1.921)	0.970 (0.273, 3.443)	0.417 (0.031, 5.688)	0.610 (0.082, 4.534)	0.650 (0.074, 5.681)	0.348 (0.028, 4.270)	0.874 (0.054, 14.262)
1.306 (0.130, 13.074)	1.883 (0.130, 27.254)	1.610 (0.590, 4.395)	1.980 (0.428, 9.150)	Riociguate 2,5 mg	1.223 (0.295, 5.069)	1.920 (0.416, 8.863)	0.825 (0.064, 10.572)	1.207 (0.176, 8.262)	1.288 (0.159, 10.419)	0.690 (0.060, 7.914)	1.731 (0.113, 26.618)
1.067 (0.107, 10.694)	1.539 (0.106, 22.291)	1.316 (0.481, 3.599)	1.618 (0.521, 5.031)	0.817 (0.197, 3.386)	Riociguate 2 mg	1.569 (0.506, 4.871)	0.674 (0.053, 8.648)	0.987 (0.144, 6.759)	1.053 (0.130, 8.522)	0.564 (0.049, 6.473)	1.415 (0.092, 21.771)
0.680 (0.063, 7.296)	0.981 (0.064, 15.068)	0.839 (0.265, 2.658)	1.031 (0.290, 3.662)	0.521 (0.113, 2.404)	0.637 (0.205, 1.978)	Riociguate 5 mg	0.430 (0.032, 5.861)	0.629 (0.085, 4.672)	0.671 (0.077, 5.854)	0.359 (0.029, 4.400)	0.901 (0.055, 14.698)
1.582 (0.194, 12.940)	2.283 (0.187, 27.796)	1.951 (0.187, 20.346)	2.400 (0.176, 32.753)	1.212 (0.095, 15.529)	1.483 (0.116, 19.013)	2.327 (0.171, 31.738)	Sildenafila 1 mg	1.463 (0.274, 7.815)	1.561 (0.242, 10.077)	0.836 (0.088, 7.930)	2.098 (0.328, 13.413)
1.081 (0.304, 3.845)	1.560 (0.244, 9.971)	1.333 (0.259, 6.874)	1.640 (0.221, 12.191)	0.828 (0.121, 5.667)	1.013 (0.148, 6.939)	1.590 (0.214, 11.811)	0.683 (0.128, 3.649)	Sildenafila 20 mg	1.067 (0.470, 2.421)	0.571 (0.127, 2.564)	1.433 (0.206, 9.994)
1.014 (0.385, 2.669)	1.462 (0.277, 7.724)	1.250 (0.200, 7.822)	1.537 (0.176, 13.429)	0.776 (0.096, 6.281)	0.950 (0.117, 7.692)	1.491 (0.171, 13.011)	0.641 (0.099, 4.137)	0.938 (0.413, 2.129)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	0.536 (0.097, 2.964)	1.344 (0.163, 11.062)
1.892 (0.265, 13.508)	2.730 (0.251, 29.687)	2.333 (0.253, 21.559)	2.870 (0.234, 35.160)	1.449 (0.126, 16.623)	1.773 (0.154, 20.352)	2.783 (0.227, 34.069)	1.196 (0.126, 11.340)	1.750 (0.390, 7.853)	1.866 (0.337, 10.325)	Sildenafila 20 mg + Riociguate 2,5 mg	2.508 (0.215, 29.201)
0.754 (0.074, 7.674)	1.088 (0.074, 15.962)	0.930 (0.073, 11.818)	1.144 (0.070, 18.666)	0.578 (0.038, 8.886)	0.707 (0.046, 10.880)	1.109 (0.068, 18.087)	0.477 (0.075, 3.049)	0.698 (0.100, 4.864)	0.744 (0.090, 6.125)	0.399 (0.034, 4.641)	Sildenafila 5 mg

1.4.63. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possui apenas 2 estudos, os quais não possuem comparador em comum.

1.4.64. PIORA CLÍNICA

1.4.65. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 32 estudos [17-35,37-61,63-73,75-77,81], os quais totalizaram 5.053 participantes. A Figura 31 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 22 intervenções (ambrisentana2,5 mg; ambrisentana2,5 mg; ambrisentana 10 mg; bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; iloprostra 5 mcg; iloprosta5mcg + bosentana 125mg; placebo; riociguate 1 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg; riociguate 5 mg; selexipague 1,6 mg; sildenafila 1 mg; sildenafila 5 mg; sildenafila 20 mg; sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg; sildenafila 20 mg; + riociguate 2,5 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 50 mg; sildenafila 75 mg; sildenafila 80 mg), com 231 estimativas de efeito relativo (Quadro 38). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

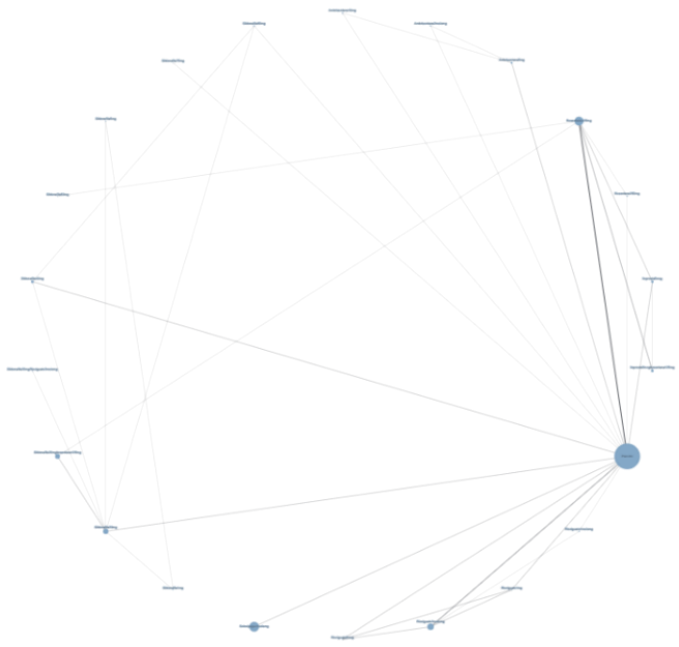


Figura 31. NMA para piora clínica em adultos.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que:

- Ambrisentana 2,5 mg possui uma razão de chances:
    - Menor (HR: 0,195; IC95%: 0,039; 0,977) quando comparado ao placebo.

- Bosentana 125 mg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 7,807; IC95%: 1,460; 41,746) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg.

- Bosentana 250 mg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 8,448; IC95%: 1,130; 63,187) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg.

- Iloprosta 5 mcg possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 7,591; IC95%: 1,199; 48.043) quando comparado ao iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg.

- Iloprosta 5 mcg associado a bosentana 125 mg possui uma razão de chances:
    - Menor (HR: 0,094; IC95%: 0,016; 0,551) quando comparado ao placebo;
    - Menor (HR: 0,133; IC95%: 0,019; 0,918) quando comparado ao riociguate 2,5 mcg;
    - Menor (HR: 0,127; IC95%: 0,017; 0,970) quando comparado sildenafila 20 mg.

Quadro 36. *League table* para piora clínica em adultos.

Ambrisentana10 mg	2,18 (0,23;20,67)	1,19 (0,20;6,99)	0,58 (0,09;3,54)	0,53 (0,07;4,09)	0,59 (0,08;4,09)	4,52 (0,39;52,10)	0,42 (0,07;2,27)	0,39 (0,03;4,78)	0,59 (0,07;4,78)	0,60 (0,09;3,82)	0,79 (0,09;6,74)	0,62 (0,08;4,40)	0,52 (0,02;10,56)	0,574 (0,07;4,23)	0,80 (0,09;6,57)	1,608 (0,07;33,53)	1,00 (0,14;7,19)	2,51 (0,10;60,85)	0,54 (0,02;11,09)	1,32 (0,09;19,14)	0,47 (0,05;4,33)
0,45 (0,04;4,35)	Ambrisentana 2,5 mg	0,54(0,09;3,22)	0,266(0,046;1,525)	0,246(0,034;1,775)	0,274(0,042;1,770)	2,078(0,189;22,817)	**0,195(0,039;0,977)**	0,182(0,016;2,098)	0,271(0,035;2,078)	0,275(0,046;1,652)	0,367(0,046;2,932)	0,286(0,043;1,906)	0,239(0,012;4,668)	0,263(0,038;1,835)	0,367(0,047;2,858)	0,737(0,037;14,825)	0,463(0,069;3,114)	1,153(0,049;26,945)	0,251(0,013;4,903)	0,608(0,044;8,419)	0,218(0,025;1,890)
0,83 (0,14;4,91)	1,82(0,31;10,75)	Ambrisentana 5 mg	0,486(0,122;1,931)	0,449(0,085;2,366)	0,500(0,108;2,308)	3,795(0,445;32,385)	0,355(0,106;1,189)	0,333(0,037;2,994)	0,496(0,088;2,800)	0,503(0,120;2,116)	0,670(0,113;3,982)	0,523(0,109;2,501)	0,436(0,027;6,986)	0,481(0,095;2,430)	0,670(0,116;3,863)	1,347(0,082;22,229)	0,846(0,175;4,094)	2,106(0,109;40,809)	0,459(0,029;7,338)	1,111(0,101;12,245)	0,398(0,061;2,600)
1,72 (0,28;10,51)	3,75(0,65;21,52)	2,05(0,51;8,17)	Bosentana 125 mg	0,924(0,296;2,883)	1,028(0,377;2,803)	**7,807(1,460;41,746)**	0,731(0,375;1,425)	0,685(0,097;4,827)	1,020(0,249;4,173)	1,035(0,371;2,886)	1,377(0,316;6,002)	1,076(0,325;3,567)	0,898(0,070;11,463)	0,990(0,300;3,259)	1,379(0,369;5,158)	2,771(0,210;36,573)	1,740(0,521;5,807)	4,333(0,314;59,728)	0,944(0,074;12,038)	2,285(0,259;20,196)	0,819(0,171;3,915)
1,86 (0,24;14,23)	4,06(0,56;29,34)	2,22(0,42;11,72)	1,082(0,347;3,377)	Bosentana 250 mg	1,113(0,268;4,613)	**8,448(1,130;63,187)**	0,791(0,253;2,478)	0,741(0,085;6,435)	1,104(0,204;5,959)	1,120(0,281;4,461)	1,490(0,262;8,485)	1,165(0,256;5,296)	0,971(0,063;14,857)	1,071(0,229;4,997)	1,492(0,284;7,842)	2,998(0,190;47,300)	1,883(0,410;8,642)	4,689(0,269;81,851)	1,021(0,067;15,605)	2,473(0,232;26,396)	0,887(0,143;5,506)
1,67(0,24;11,49)	3,65(0,56;23,63)	2,00(0,43;9,23)	0,972(0,357;2,651)	0,899(0,217;3,725)	Iloprosta 5 mcg	**7,591(1,199;48,043)**	0,711(0,278;1,819)	0,666(0,085;5,234)	0,992(0,209;4,703)	1,006(0,297;3,410)	1,339(0,267;6,725)	1,047(0,266;4,113)	0,873(0,061;12,411)	0,962(0,236;3,930)	1,341(0,287;6,270)	2,694(0,184;39,547)	1,692(0,426;6,725)	4,214(0,254;69,888)	0,918(0,065;13,036)	2,222(0,228;21,663)	0,797(0,144;4,404)
0,22(0,01;2,54)	0,48(0,04;5,286	0,26(0,03;2,24)	**0,128(0,024;0,685)**	**0,118(0,016;0,885)**	**0,132(0,021;0,834)**	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**0,094(0,016;0,551)**	0,088(0,007;1,125)	0,131(0,015;1,137)	**0,133(0,019;0,918)**	0,176(0,019;1,600)	0,138(0,018;1,052)	0,115(0,006;2,390)	**0,127(0,017;0,970)**	0,177(0,021;1,465)	0,355(0,017;7,586)	0,223(0,029;1,709)	0,555(0,025;12,488)	0,121(0,006;2,511)	0,293(0,019;4,480)	0,105(0,011;1,015)

2,35(0,43;12,66)	**5,13(1,02;25,79)**	2,81(0,84;9,40)	1,368(0,702;2,666)	1,264(0,403;3,959)	1,406(0,550;3,598)	**10,677(1,815;62,803)**	Placebo	0,936(0,149;5,870)	1,395(0,403;4,824)	1,415(0,649;3,085)	1,884(0,507;6,996)	1,472(0,544;3,982)	1,228(0,101;14,907)	1,353(0,460;3,986)	1,886(0,530;6,709)	3,789(0,302;47,589)	2,380(0,862;6,566)	5,926(0,396;88,801)	1,290(0,106;15,655)	3,125(0,393;24,876)	1,120(0,266;4,711)
2,51(0,20;30,34)	5,48(0,47;63,21)	3,00(0,33;27,04)	1,461(0,207;10,301)	1,350(0,155;11,726)	1,502(0,191;11,812)	11,404(0,889;146,262)	1,068(0,170;6,697)	Riociguate 1,5 mcg	1,490(0,169;13,109)	1,511(0,228;10,026)	2,012(0,220;18,423)	1,572(0,195;12,687)	1,311(0,059;29,076)	1,446(0,172;12,163)	2,014(0,216;18,761)	4,048(0,178;92,231)	2,542(0,312;20,706)	6,331(0,240;166,667)	1,378(0,062;30,542)	3,338(0,209;53,271)	1,197(0,116;12,310)
1,69(0,20;13,65)	3,68(0,48;28,18)	2,01(0,35;11,38)	0,980(0,240;4,010)	0,906(0,168;4,890)	1,008(0,213;4,779)	7,652(0,880;66,560)	0,717(0,207;2,478)	0,671(0,076;5,903)	Riociguate 1 mcg	1,014(0,287;3,582)	1,350(0,298;6,118)	1,055(0,215;5,176)	0,880(0,054;14,296)	0,970(0,187;5,025)	1,351(0,229;7,973)	2,716(0,162;45,486)	1,706(0,343;8,472)	4,248(0,216;83,438)	0,925(0,057;15,017)	2,240(0,200;25,118)	0,803(0,120;5,358)
1,66(0,26;10,62)	3,63(0,60;21,78)	1,98(0,47;8,36)	0,967(0,346;2,696)	0,893(0,224;3,558)	0,994(0,293;3,369)	**7,545(1,089;52,285)**	0,707(0,324;1,541)	0,662(0,100;4,389)	0,986(0,279;3,482)	Riociguate 2,5 mcg	1,331(0,354;5,006)	1,040(0,294;3,682)	0,867(0,063;11,863)	0,956(0,252;3,623)	1,333(0,301;5,909)	2,678(0,190;37,819)	1,682(0,468;6,046)	4,188(0,250;70,049)	0,912(0,067;12,460)	2,208(0,241;20,253)	0,792(0,155;4,058)
1,25(0,14;10,55)	2,72(0,34;21,82)	1,49(0,25;8,88)	0,726(0,167;3,164)	0,671(0,118;3,819)	0,747(0,149;3,749)	5,668(0,625;51,398)	0,531(0,143;1,971)	0,497(0,054;4,550)	0,741(0,163;3,356)	0,751(0,200;2,825)	Riociguate 5 mcg	0,781(0,151;4,055)	0,652(0,039;10,938)	0,718(0,131;3,930)	1,001(0,161;6,211)	2,012(0,116;34,789)	1,263(0,240;6,635)	3,146(0,155;63,707)	0,685(0,041;11,489)	1,659(0,143;19,311)	0,595(0,085;4,161)
1,60(0,22;11,29)	3,49(0,52;23,23)	1,91(0,40;9,13)	0,929(0,280;3,079)	0,859(0,189;3,904)	0,955(0,243;3,754)	7,253(0,950;55,346)	0,679(0,251;1,837)	0,636(0,079;5,132)	0,948(0,193;4,649)	0,961(0,272;3,402)	1,280(0,247;6,641)	Selexipague 1,6 mg	0,834(0,057;12,257)	0,919(0,212;3,993)	1,281(0,255;6,425)	2,574(0,170;39,041)	1,616(0,390;6,697)	4,026(0,225;72,010)	0,877(0,060;12,874)	2,123(0,213;21,189)	0,761(0,133;4,368)
1,92(0,095;38,95)	4,18(0,21;81,81)	2,29(0,14;36,71)	1,114(0,087;14,229)	1,030(0,067;15,749)	1,146(0,081;16,294)	8,698(0,418;180,820)	0,815(0,067;9,893)	0,763(0,034;16,913)	1,137(0,070;18,469)	1,153(0,084;15,765)	1,535(0,091;25,759)	1,199(0,082;17,628)	Sildenafila 1 mg	1,103(0,116;10,472)	1,536(0,136;17,399)	3,087(0,125;76,493)	1,938(0,138;27,243)	4,828(0,125;186,980)	1,051(0,111;9,995)	2,546(0,099;65,405)	0,913(0,059;14,238)
1,74(0,23;12,84)	3,79(0,54;26,45)	2,07(0,41;10,50)	1,011(0,307;3,328)	0,934(0,200;4,358)	1,039(0,254;4,244)	**7,888(1,031;60,352)**	0,739(0,251;2,176)	0,692(0,082;5,820)	1,031(0,199;5,340)	1,046(0,276;3,961)	1,392(0,254;7,614)	1,088(0,250;4,724)	0,907(0,095;8,615)	Sildenafila 20 mg	1,393(0,562;3,453)	2,800(0,284;27,602)	1,758(0,440;7,022)	4,379(0,245;78,124)	0,954(0,100;9,047)	2,309(0,223;23,941)	0,828(0,171;3,998)

1,25(0,15;10,27)	2,72(0,35;21,22)	1,492(0,259;8,599)	0,725(0,194;2,714)	0,670(0,128;3,523)	0,746(0,160;3,488)	5,662(0,682;46,974)	0,530(0,149;1,887)	0,496(0,053;4,625)	0,740(0,125;4,365)	0,750(0,169;3,327)	0,999(0,161;6,199)	0,781(0,156;3,916)	0,651(0,057;7,374)	0,718(0,290;1,779)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	2,010(0,171;23,564)	1,262(0,267;5,954)	3,143(0,167;59,252)	0,684(0,060;7,744)	1,657(0,146;18,861)	0,594(0,104;3,403)
0,62(0,03;12,97)	1,35(0,06;27,25)	0,742(0,045;12,253)	0,361(0,027;4,764)	0,334(0,021;5,261)	0,371(0,025;5,447)	2,817(0,132;60,220)	0,264(0,021;3,314)	0,247(0,011;5,629)	0,368(0,022;6,165)	0,373(0,026;5,273)	0,497(0,029;8,596)	0,388(0,026;5,891)	0,324(0,013;8,026)	0,357(0,036;3,521)	0,498(0,042;5,834)	Sildenafila 20 mg +Riociguate 2,5 mg	0,628(0,043;9,109)	1,564(0,039;61,979)	0,341(0,014;8,432)	0,825(0,031;21,741)	0,296(0,018;4,755)
0,99(0,13;7,06)	2,160(0,321;14,524)	1,18(0,24;5,72)	0,575(0,172;1,918)	0,531(0,116;2,438)	0,591(0,149;2,349)	4,487(0,585;34,412)	0,420(0,152;1,160)	0,393(0,048;3,205)	0,586(0,118;2,913)	0,595(0,165;2,138)	0,792(0,151;4,159)	0,619(0,149;2,563)	0,516(0,037;7,250)	0,569(0,142;2,272)	0,792(0,168;3,739)	1,592(0,110;23,104)	Sildenafila 40 mg	2,491(0,139;44,683)	0,542(0,039;7,615)	1,313(0,130;13,224)	0,471(0,095;2,331)
0,39(0,01;9,62)	0,867(0,037;20,257)	0,47(0,02;9,19)	0,231(0,017;3,181)	0,213(0,012;3,722)	0,237(0,014;3,936)	1,801(0,080;40,528)	0,169(0,011;2,528)	0,158(0,006;4,159)	0,235(0,012;4,624)	0,239(0,014;3,993)	0,318(0,016;6,437)	0,248(0,014;4,443)	0,207(0,005;8,021)	0,228(0,013;4,074)	0,318(0,017;5,998)	0,639(0,016;25,340)	0,402(0,022;7,203)	Sildenafila 50 mg	0,218(0,006;8,427)	0,527(0,017;15,965)	0,189(0,009;4,009)
1,82(0,09;37,02)	3,982(0,204;77,758)	2,18(0,13;34,88)	1,060(0,083;13,523)	0,979(0,064;14,968)	1,090(0,077;15,485)	8,274(0,398;171,863)	0,775(0,064;9,401)	0,725(0,033;16,076)	1,081(0,067;17,553)	1,097(0,080;14,981)	1,460(0,087;24,481)	1,141(0,078;16,752)	0,951(0,100;9,044)	1,049(0,111;9,951)	1,461(0,129;16,534)	2,936(0,119;72,704)	1,844(0,131;25,891)	4,592(0,119;177,754)	Sildenafila 5 mg	2,422(0,094;62,165)	0,868(0,056;13,533)
0,75(0,05;10,89)	1,644(0,119;22,764)	0,90(0,08;9,92)	0,438(0,050;3,868)	0,404(0,038;4,317)	0,450(0,046;4,388)	3,416(0,223;52,295)	0,320(0,040;2,547)	0,300(0,019;4,781)	0,446(0,040;5,006)	0,453(0,049;4,152)	0,603(0,052;7,017)	0,471(0,047;4,702)	0,393(0,015;10,092)	0,433(0,042;4,491)	0,603(0,053;6,867)	1,213(0,046;31,973)	0,761(0,076;7,667)	1,896(0,063;57,420)	0,413(0,016;10,602)	Sildenafila 75 mg	0,359(0,029;4,470)
2,10(0,23;19,20)	4,586(0,529;39,766)	2,51(0,38;16,39)	1,221(0,255;5,833)	1,128(0,182;7,006)	1,255(0,227;6,939)	9,530(0,985;92,167)	0,893(0,212;3,753)	0,836(0,081;8,595)	1,245(0,187;8,308)	1,263(0,246;6,472)	1,681(0,240;11,762)	1,314(0,229;7,540)	1,096(0,070;17,090)	1,208(0,250;5,834)	1,683(0,294;9,639)	3,382(0,210;54,397)	2,124(0,429;10,515)	5,289(0,249;112,179)	1,152(0,074;17,952)	2,789(0,224;34,775)	Sildenafila 80 mg

1.4.66. ADULTOS (RISCO BAIXO)

Não foi possível realizar a NMA devido ao desfecho possuir apenas 1 estudo com baixo risco [44].

1.4.67. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

A NMA foi composta por 2 estudos [26-33,39], os quais totalizaram 547 participantes. A Figura 32 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 3 intervenções (selexipague 1,6 mg; sildenafila 40 mg; placebo), com 3 estimativas de efeito relativo (Quadro 39). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

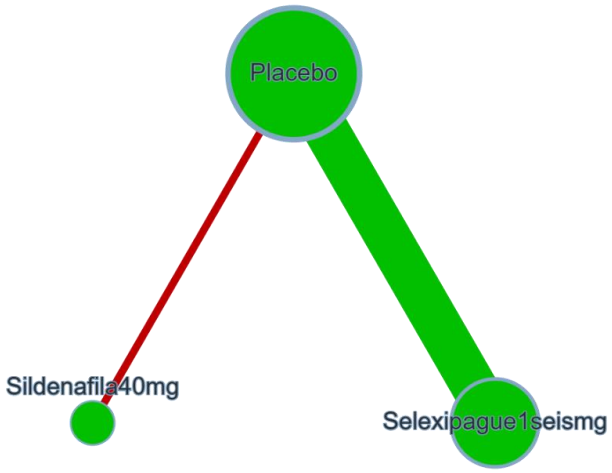


Figura 32. NMA para piora clínica em adultos com risco baixo ou moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
  - Maior (HR: 1,540; IC95%: 1,305; 1,817) quando comparado ao selexipague 1,6 mg;
  - Maior (HR: 1,205; IC95%: 1,027; 1,415) quando comparado ao sildenafila 40 mg.
- Selexipague 1,6 mg possui uma razão de chances:
  - Menor (HR: 0,783; IC95%: 0,622; 0,986) quando comparado ao sildenafila 40mg.

Quadro 37. *League table* para piora clínica em adultos com risco baixo ou moderado.

Placebo	**1.540** **(1.305, 1.817)**	**1.205** **(1.027, 1.415)**
0.649 **(0.550, 0.766)**	Selexipague 1,6 mg	**0.783** **(0.622, 0.986)**
0.830 **(0.707, 0.974)**	**1.277** **(1.014, 1.609)**	Sildenafila 40 mg

1.4.68. ADULTOS (RISCO MODERADO)

A NMA foi composta por 4 estudos [55,63,72-73], os quais totalizaram 305 participantes. A Figura 33 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem cinco intervenções (bosentana 125 mg; placebo; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg; sildenafila 50 mg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 40). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

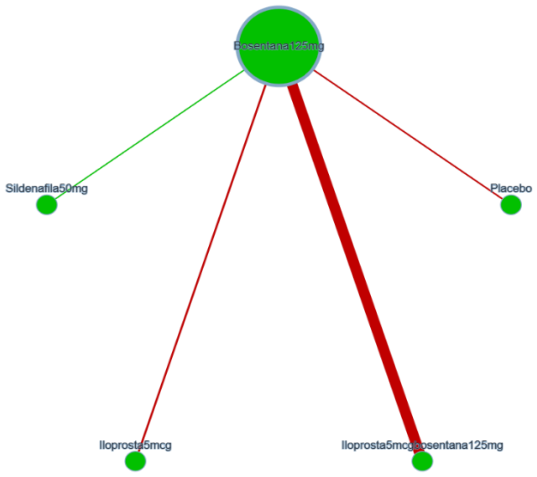


Figura 33. NMA piora clínica em adultos com risco moderado.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
  - Maior (HR: 45,805; IC95%: 1,281; 1.638,276) quando comparada ao sildenafila 50 mg.
  - Maior (HR 210,398; IC95%: 3,590; 12.331,349) quando comparada ao iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg.

Quadro 38. *League table* para piora clínica em adultos com risco moderado.

Bosentana 125 mg	1.206 (0.309, 4.711)	16.077 (0.901, 286.919)	0.076 (0.004, 1.355)	3.500 (0.417, 29.385)
0.829 (0.212, 3.237)	Iloprosta 5 mcg	13.327 (0.550, 322.886)	0.063 (0.003, 1.526)	2.901 (0.232, 36.296)
0.062 (0.003, 1.110)	0.075 (0.003, 1.818)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	**0.005** **(0.000, 0.279)**	0.218 (0.006, 7.827)
13.087 (0.738, 232.061)	15.787 (0.655, 380.315)	**210.398** **(3.590, 12331.349)**	Placebo	**45.805** **(1.281, 1638.276)**
0.286 (0.034, 2.399)	0.345 (0.028, 4.312)	4.593 (0.128, 165.141)	**0.022 (0.001, 0.781)**	Sildenafila 50 mg

1.4.69. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

A NMA foi composta por 6 estudos [35,40,54,58,65,75], os quais totalizaram 622 participantes. A Figura 34 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem cinco intervenções (bosentana 125 mg; bosentana 250 mg; placebo; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg), com 10 estimativas de efeito relativo (Quadro 41). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

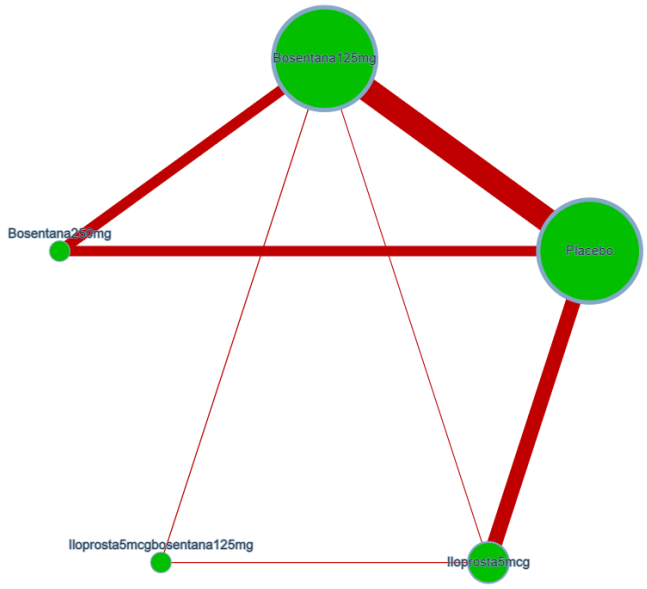


Figura 34. NMA piora clínica em adultos com risco moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos.

Quadro 39. *League table* para piora clínica em adultos com risco moderado ou alto.

Bosentana 125 mg	1.093 (0.389, 3.072)	1.186 (0.343, 4.095)	2.700 (0.280, 26.010)	1.075 (0.489, 2.362)
0.915 (0.326, 2.572)	Bosentana 250 mg	1.085 (0.245, 4.802)	2.470 (0.213, 28.608)	0.983 (0.348, 2.780)
0.843 (0.244, 2.912)	0.922 (0.208, 4.078)	Iloprosta 5 mcg	2.276 (0.238, 21.745)	0.906 (0.283, 2.905)
0.370 (0.038, 3.569)	0.405 (0.035, 4.688)	0.439 (0.046, 4.196)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.398 (0.039, 4.016)
0.931 (0.423, 2.046)	1.017 (0.360, 2.875)	1.104 (0.344, 3.537)	2.512 (0.249, 25.343)	Placebo

1.4.70. ADULTOS (BAIXO, MODERADO OU ALTO)

A NMA foi composta por 15 estudos [17-21,34,37-38,46-53,56-57,60-61,64,66,70], os quais totalizaram 2.358 participantes. A Figura 35 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem 19 intervenções (sildenafila 20 mg; sildenafila 20 mg associado ao bosentana 125 mg; placebo; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg; ambrisentana 10 mg; ambrisentana 2,5 mg; ambrisentana 5 mg; sildenafila 20 mg associado ao riociguate 2,5 mg; riociguate 1,5 mg; riociguate 2,5 mg; sildenafila 5 mg; riociguate 1 mg; riociguate 5 mcg; sildenafila 75 mg; bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg associado ao bosentana 125 mg; iloprosta 5 mcg; sildenafila 1 mg), com 171 estimativas de efeito relativo (Quadro 42). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

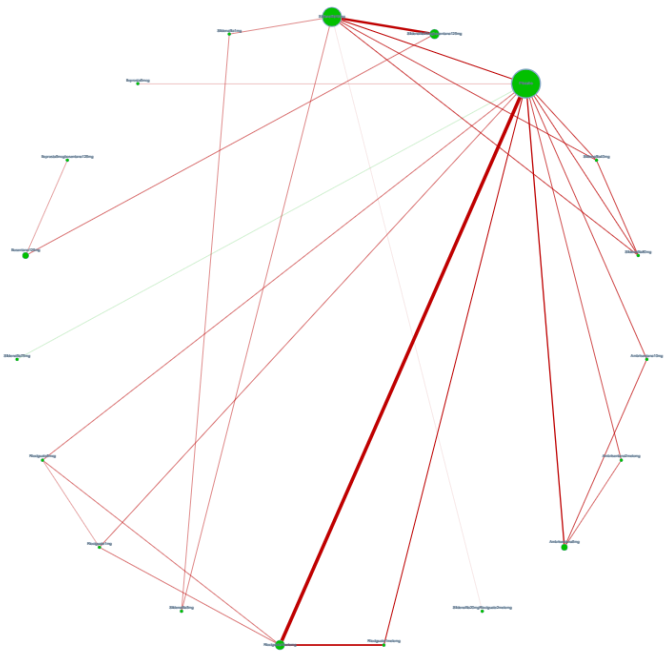


Figura 35. NMA piora clínica em adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que:

- Placebo possui uma razão de chances:
    - Maior (HR: 4,408; IC95%: 1.196, 16.237) quando comparado ao ambrisentana 2,5 mg.

Quadro 40. *League table* para piora clínica em adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Ambrisentana 10 mg	2.027 (0.310, 13.253)	1.169 (0.261, 5.243)	0.568 (0.043, 7.439)	0.523 (0.075, 3.623)	6.431 (0.132, 312.27)	0.460 (0.113, 1.868)	0.441 (0.052, 3.721)	0.745 (0.132, 4.212)	0.531 (0.120, 2.341)	0.723 (0.128, 4.080)	0.546 (0.040, 7.492)	0.599 (0.109, 3.287)	0.803 (0.132, 4.898)	0.959 (0.131, 7.024)	1.305 (0.156, 10.915)	0.573 (0.042, 7.865)	1.150 (0.138, 9.596)	0.545 (0.087, 3.409)
0.493 (0.075, 3.224)	Ambrisentana 2,5 mg	0.577 (0.129, 2.575)	0.280 (0.023, 3.484)	0.258 (0.040, 1.667)	3.172 (0.068, 148.89)	**0.227 (0.062, 0.836)**	0.218 (0.027, 1.724)	0.368 (0.070, 1.921)	0.262 (0.065, 1.053)	0.357 (0.068, 1.861)	0.269 (0.021, 3.512)	0.296 (0.058, 1.498)	0.396 (0.070, 2.242)	0.473 (0.069, 3.238)	0.644 (0.082, 5.054)	0.282 (0.022, 3.687)	0.567 (0.072, 4.443)	0.269 (0.046, 1.562)
0.855 (0.191, 3.835)	1.734 (0.388, 7.744)	Ambrisentana 5 mg	0.485 (0.046, 5.173)	0.447 (0.086, 2.330)	5.500 (0.130, 233.51)	0.393 (0.149, 1.039)	0.377 (0.058, 2.466)	0.638 (0.156, 2.601)	0.454 (0.153, 1.345)	0.618 (0.152, 2.519)	0.467 (0.042, 5.230)	0.513 (0.130, 2.016)	0.687 (0.153, 3.075)	0.820 (0.148, 4.559)	1.116 (0.172, 7.225)	0.490 (0.044, 5.491)	0.983 (0.152, 6.350)	0.466 (0.101, 2.151)
1.762 (0.134, 23.083)	3.572 (0.287, 44.434)	2.060 (0.193, 21.944)	Bosentana 125 mg	0.921 (0.073, 11.646)	11.328 (0.619, 207.43)	0.810 (0.094, 7.009)	0.777 (0.053, 11.454)	1.313 (0.121, 14.263)	0.935 (0.102, 8.539)	1.273 (0.117, 13.820)	0.962 (0.060, 15.385)	1.056 (0.153, 7.270)	1.415 (0.227, 8.828)	1.689 (0.189, 15.076)	2.298 (0.176, 30.045)	1.009 (0.063, 16.148)	2.026 (0.139, 29.598)	0.960 (0.093, 9.926)
1.913 (0.276, 13.261)	3.879 (0.600, 25.081)	2.237 (0.429, 11.660)	1.086 (0.086, 13.737)	Iloprosta 5 mcg	12.304 (0.259, 583.52)	0.880 (0.231, 3.346)	0.844 (0.105, 6.821)	1.426 (0.266, 7.642)	1.016 (0.245, 4.207)	1.383 (0.258, 7.402)	1.045 (0.079, 13.845)	1.147 (0.221, 5.959)	1.537 (0.265, 8.908)	1.835 (0.262, 12.833)	2.496 (0.312, 20.001)	1.096 (0.083, 14.533)	2.200 (0.275, 17.584)	1.042 (0.175, 6.203)
0.156 (0.003, 7.550)	0.315 (0.007, 14.792)	0.182 (0.004, 7.721)	0.088 (0.005, 1.617)	0.081 (0.002, 3.855)	Iloprosta 5 mcg + bosentana 125 mg	0.072 (0.002, 2.673)	0.069 (0.001, 3.604)	0.116 (0.003, 4.983)	0.083 (0.002, 3.186)	0.112 (0.003, 4.829)	0.085 (0.002, 4.718)	0.093 (0.003, 3.055)	0.125 (0.004, 3.880)	0.149 (0.004, 5.677)	0.203 (0.004, 9.835)	0.089 (0.002, 4.951)	0.179 (0.003, 9.339)	0.085 (0.002, 3.531)
2.174 (0.535, 8.831)	**4.408 (1.196, 16.237)**	2.542 (0.963, 6.711)	1.234 (0.143, 10.676)	1.136 (0.299, 4.321)	13.981 (0.374, 522.45)	Placebo	0.959 (0.192, 4.784)	1.620 (0.586, 4.481)	1.154 (0.710, 1.877)	1.571 (0.569, 4.337)	1.187 (0.130, 10.847)	1.303 (0.496, 3.422)	1.746 (0.557, 5.471)	2.085 (0.507, 8.575)	2.837 (0.575, 13.992)	1.245 (0.136, 11.387)	2.500 (0.508, 12.291)	1.185 (0.363, 3.863)
2.266 (0.269, 19.110)	4.594 (0.580, 36.379)	2.650 (0.405, 17.314)	1.286 (0.087, 18.952)	1.184 (0.147, 9.569)	14.572 (0.277, 765.41)	1.042 (0.209, 5.197)	Riociguate 1,5 mg	1.689 (0.257, 11.116)	1.203 (0.233, 6.202)	1.638 (0.249, 10.768)	1.237 (0.080, 19.051)	1.358 (0.208, 8.852)	1.820 (0.254, 13.067)	2.173 (0.256, 18.477)	2.956 (0.307, 28.463)	1.298 (0.084, 19.997)	2.606 (0.271, 25.028)	1.235 (0.168, 9.075)
1.342 (0.237, 7.581)	2.720 (0.520, 14.215)	1.569 (0.385, 6.399)	0.762 (0.070, 8.272)	0.701 (0.131, 3.758)	8.628 (0.201, 370.88)	0.617 (0.223, 1.706)	0.592 (0.090, 3.896)	Riociguate 1 mg	0.712 (0.258, 1.963)	0.970 (0.274, 3.435)	0.733 (0.064, 8.362)	0.804 (0.198, 3.268)	1.078 (0.234, 4.973)	1.286 (0.225, 7.344)	1.750 (0.264, 11.615)	0.768 (0.067, 8.778)	1.543 (0.233, 10.208)	0.731 (0.154, 3.476)
1.884 (0.427, 8.305)	3.819 (0.950, 15.357)	2.203 (0.744, 6.523)	1.069 (0.117, 9.764)	0.985 (0.238, 4.078)	12.113 (0.314, 467.54)	0.866 (0.533, 1.409)	0.831 (0.161, 4.286)	1.404 (0.509, 3.871)	Riociguate 2,5 mg	1.362 (0.495, 3.746)	1.029 (0.107, 9.908)	1.129 (0.383, 3.328)	1.513 (0.437, 5.235)	1.806 (0.405, 8.058)	2.458 (0.463, 13.035)	1.079 (0.112, 10.401)	2.166 (0.410, 11.451)	1.026 (0.286, 3.684)

1.383 (0.245, 7.809)	2.805 (0.537, 14.644)	1.618 (0.397, 6.591)	0.785 (0.072, 8.525)	0.723 (0.135, 3.871)	8.897 (0.207, 382.29)	0.636 (0.231, 1.756)	0.611 (0.093, 4.014)	1.031 (0.291, 3.653)	0.734 (0.267, 2.021)	Riociguat e 5 mcg	0.755 (0.066, 8.617)	0.829 (0.204, 3.366)	1.111 (0.241, 5.122)	1.327 (0.233, 7.566)	1.805 (0.272, 11.966)	0.792 (0.069, 9.045)	1.591 (0.241, 10.517)	0.754 (0.159, 3.581)
1.831 (0.133, 25.126)	3.713 (0.285, 48.410)	2.141 (0.191, 23.982)	1.040 (0.065, 16.627)	0.957 (0.072, 12.685)	11.776 (0.212, 654.25)	0.842 (0.092, 7.696)	0.808 (0.052, 12.442)	1.365 (0.120, 15.580)	0.972 (0.101, 9.363)	1.324 (0.116, 15.097)	Sildenafila 1 mg	1.098 (0.150, 8.033)	1.471 (0.183, 11.795)	1.756 (0.186, 16.540)	2.389 (0.175, 32.707)	1.049 (0.143, 7.668)	2.106 (0.138, 32.156)	0.998 (0.092, 10.855)
1.668 (0.304, 9.152)	3.383 (0.668, 17.136)	1.951 (0.496, 7.671)	0.947 (0.138, 6.522)	0.872 (0.168, 4.532)	10.730 (0.327, 351.67)	0.767 (0.292, 2.016)	0.736 (0.113, 4.798)	1.244 (0.306, 5.055)	0.886 (0.301, 2.611)	1.206 (0.297, 4.896)	0.911 (0.124, 6.669)	Sildenafila 20 mg	1.340 (0.729, 2.466)	1.600 (0.569, 4.497)	2.177 (0.398, 11.897)	0.956 (0.130, 7.001)	1.919 (0.298, 12.355)	0.909 (0.244, 3.394)
1.245 (0.204, 7.591)	2.524 (0.446, 14.282)	1.456 (0.325, 6.515)	0.707 (0.113, 4.408)	0.651 (0.112, 3.771)	8.005 (0.258, 248.66)	0.573 (0.183, 1.794)	0.549 (0.077, 3.944)	0.928 (0.201, 4.281)	0.661 (0.191, 2.286)	0.900 (0.195, 4.147)	0.680 (0.085, 5.450)	0.746 (0.406, 1.373)	Sildenafila 20 mg + bosentana 125 mg	1.194 (0.360, 3.963)	1.624 (0.267, 9.870)	0.713 (0.089, 5.722)	1.431 (0.202, 10.159)	0.678 (0.159, 2.896)
1.043 (0.142, 7.638)	2.114 (0.309, 14.473)	1.219 (0.219, 6.777)	0.592 (0.066, 5.283)	0.545 (0.078, 3.813)	6.706 (0.176, 255.31)	0.480 (0.117, 1.973)	0.460 (0.054, 3.913)	0.777 (0.136, 4.437)	0.554 (0.124, 2.470)	0.754 (0.132, 4.298)	0.569 (0.060, 5.363)	0.625 (0.222, 1.756)	0.838 (0.252, 2.781)	Sildenafila 20 mg + Riociguat e 2,5 mg	1.361 (0.186, 9.934)	0.597 (0.063, 5.631)	1.199 (0.143, 10.090)	0.568 (0.107, 3.031)
0.766 (0.092, 6.412)	1.554 (0.198, 12.203)	0.896 (0.138, 5.803)	0.435 (0.033, 5.688)	0.401 (0.050, 3.210)	4.929 (0.102, 238.93)	0.353 (0.071, 1.739)	0.338 (0.035, 3.256)	0.571 (0.086, 3.791)	0.407 (0.077, 2.158)	0.554 (0.084, 3.673)	0.419 (0.031, 5.730)	0.459 (0.084, 2.511)	0.616 (0.101, 3.742)	0.735 (0.101, 5.367)	Sildenafila 40 mg	0.439 (0.032, 6.014)	0.881 (0.092, 8.401)	0.418 (0.077, 2.278)
1.746 (0.127, 23.977)	3.540 (0.271, 46.201)	2.042 (0.182, 22.885)	0.991 (0.062, 15.865)	0.913 (0.069, 12.105)	11.229 (0.202, 624.21)	0.803 (0.088, 7.345)	0.771 (0.050, 11.873)	1.301 (0.114, 14.869)	0.927 (0.096, 8.937)	1.262 (0.111, 14.408)	0.954 (0.130, 6.971)	1.047 (0.143, 7.668)	1.403 (0.175, 11.258)	1.674 (0.178, 15.786)	2.278 (0.166, 31.212)	Sildenafila 5 mg	2.008 (0.131, 30.686)	0.951 (0.087, 10.359)
0.870 (0.104, 7.257)	1.763 (0.225, 13.810)	1.017 (0.157, 6.566)	0.494 (0.034, 7.213)	0.455 (0.057, 3.633)	5.592 (0.107, 292.07)	0.400 (0.081, 1.967)	0.384 (0.040, 3.686)	0.648 (0.098, 4.289)	0.462 (0.087, 2.441)	0.629 (0.095, 4.155)	0.475 (0.031, 7.251)	0.521 (0.081, 3.357)	0.699 (0.098, 4.958)	0.834 (0.099, 7.017)	1.135 (0.119, 10.816)	0.498 (0.033, 7.612)	Sildenafila 75 mg	0.474 (0.065, 3.444)
1.835 (0.293, 11.481)	3.721 (0.640, 21.626)	2.146 (0.465, 9.906)	1.042 (0.101, 10.774)	0.959 (0.161, 5.708)	11.802 (0.283, 491.86)	0.844 (0.259, 2.753)	0.810 (0.110, 5.952)	1.368 (0.288, 6.505)	0.974 (0.271, 3.497)	1.326 (0.279, 6.301)	1.002 (0.092, 10.901)	1.100 (0.295, 4.105)	1.474 (0.345, 6.293)	1.760 (0.330, 9.387)	2.394 (0.439, 13.061)	1.051 (0.097, 11.444)	2.110 (0.290, 15.336)	Sildenafila 80 mg

1.4.71. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

A NMA foi composta por 3 estudos [22-25,59,67,69], os quais totalizaram 343 participantes. A Figura 36 demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness*; a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, existem sete intervenções (bosentana; placebo; sildenafila 10 mg; sildenafila 40 mg; sildenafila 80 mg), com 231 estimativas de efeito relativo (Quadro 43). Estes resultados foram apresentados usando uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todos informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

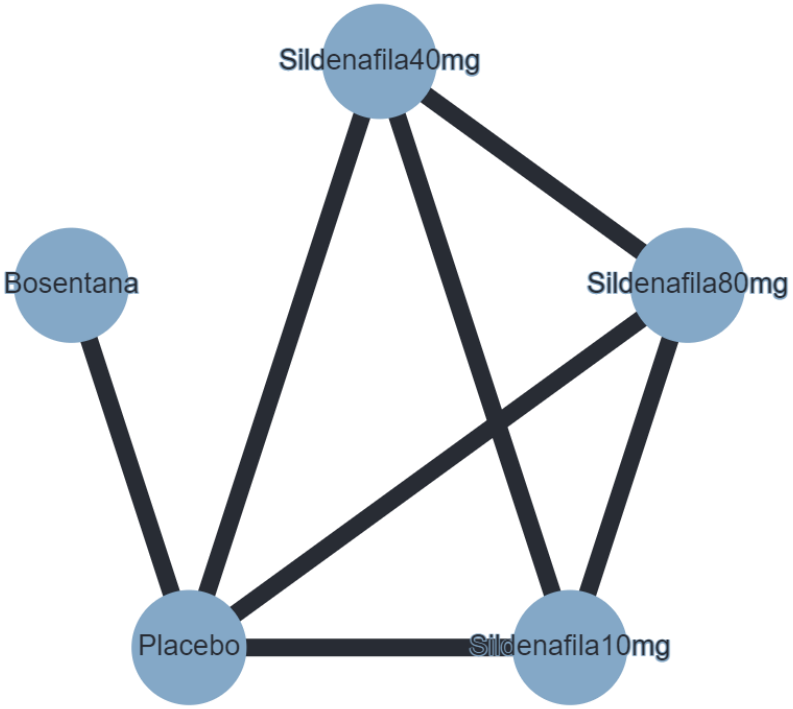


Figura 36. NMA piora clínica em criança/adolescente independente do risco.

Ao considerar a obtenção do desfecho de piora clínica, a NMA demonstrou que não foi verificado diferença significativa entre os grupos.

Quadro 41. *League table* para piora clínica em criança/adolescente.

Bosentana	0,254 (0,005; 12,828)	0,065 (0,000; 60,673)	0,139 (0,000; 187,579)	0,060 (0,000; 55,595)
3,932 (0,078; 198,304)	Placebo	0,256 (0,001; 69,332)	0,548 (0,001; 231,135)	0,234 (0,001; 63,536)
15,364 (0,016; 14322,686)	3,908 (0,014; 1058,597)	Sildenafila 10 mg	2,143 (0,008; 582,658)	0,916 (0,005; 154,238)
7,170 (0,005; 9643,120)	1,824 (0,004; 768,623)	0,467 (0,002; 126,887)	Sildenafila 40 mg	0,427 (0,002; 116,280)
16,773 (0,018; 15643,331)	4,266 (0,016; 1156,323)	1,092 (0,006; 183,846)	2,339 (0,009; 636,446)	Sildenafila 80 mg

10. CINEMA (CONFIDENCE IN NETWORK META-ANALYSIS)

1.4.72. PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR

1.4.73. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 14 estudos, dez apresentaram alto risco de viés [18-21,34,40-41,44-45,54,57,61-65,74,79,83] e quatro baixo risco de viés [41-45,60,71], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 5.402, demonstrando variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 34,761 com 3 graus de liberdade (P= 0,000), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente ao viés doe estudos, imprecisão, hereogeneidade e inconsistência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 44.

Quadro 42. *CINeMA* da pressão arterial pulmonar em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Placebo	3	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Selexipague1seismg	1	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Riociguate1mg:Riociguate2mg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.74. ADULTOS (RISCO INTERMEDIÁRIO E ALTO)

Os três estudos incluídos [40,54,65] apresentaram alto risco de viés, conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 4.198, demonstrando variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 3,136 com 1 grau de liberdade (P= 0,077), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão e inconsistência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 45.

Quadro 43. *CINeMA* da pressão arterial pulmonar em adultos com risco intermediário e alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Algumas preocupações	muito baixo

1.4.75. ADULTOS (RISCO BAIXO, INTERMEDIÁRIO E ALTO)

Dos 6 estudos incluídos, cinco apresentaram alto risco de viés (18-21,46-57,61) e um baixo risco de viés [60], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 10.533, demonstrando variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 3,136 com 1 grau de liberdade (P= 0,077), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente à imprecisão e inconsistência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 46.

Quadro 44. *CINeMA* da pressão arterial pulmonar em adultos com risco baixo, intermediário ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	sem preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	muito baixo

1.4.76. TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS

1.4.77. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 30 estudos incluídos, 23 apresentaram alto risco de viés [17-21,34-36,38-40,42-43,46-54,56,61-62,64,66,70,75-77] e 7 baixo risco de viés [26-33,41,44-45,55,60,72-73,81], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 3936.057, demonstrando alta variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 312,037 com 11 graus de liberdade (P = 0,000), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e heterogeneidade conforme pode ser observado no Quadro 47.

Quadro 45. *CINeMA* de teste de 6 minutos em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg - Ambrisentana1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Ambrisentana2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Ambrisentana5mg	3	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Ambrisentana2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Ambrisentana5mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Iloprosta5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Placebo	6	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo - Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Selexipague1seismg	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila40mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mg - Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg - Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Selexipague1seismg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Selexipague1seismg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana1mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana1mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Selexipague1seismg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana5mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana250mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1meiomg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2meiomg - Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Selexipague1seismg - Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg - Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg - Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg - Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila50mg - Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila50mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila50mg - Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila5mg - Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila5mg - Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila75mg - Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.78. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

Os três estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés [41,62,67], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando alta variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e hetereogeneidade conforme pode ser observado no Quadro 48.

Quadro 46. *CINeMA* de teste de 6 minutos em adultos com risco baixo ou moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
Placebo:Sildenafila40mg	1	Major concerns	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa

1.4.79. ADULTOS (MODERADO)

Os três estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés [55,72-73,81], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando baixa variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,005 com 0 graus de liberdade (P = 0,998), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e hetereogeneidade conforme pode ser observado no Quadro 49.

Quadro 47. *CINeMA* de teste de 6 minutos em adultos com risco moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg:Placebo	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg:Placebo	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg:Sildenafila50mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Placebo:Sildenafila50mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa

1.4.80. ADULTOS (RISCO MODERADO E ALTO)

Os cinco estudos apresentaram alto risco de viés [35,40,54,65,75], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 187,576, demonstrando alta variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,005 com 2 graus de liberdade (P = 0,998), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e hetereogeneidade conforme pode ser observado no Quadro 50.

Quadro 48. *CINeMA* de teste de 6 minutos em adultos com risco moderado e alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Placebo	3	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

1.4.81. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

Dos 24 estudos incluídos, 21 apresentaram alto risco de viés (17-21,36,38-39,42-43,46-53,56,61,64,66,70) e 3 baixo risco de viés (26-33,60), conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 1,685 com 2 graus de liberdade (P = 0,431), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a alto, principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e hetereogeneidade conforme pode ser observado no Quadro 51.

Quadro 49. *CINeMA* de teste de 6 minutos em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Selexipague1seismg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana10mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana5mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto

1.4.82. SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE

1.4.83. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos quatro estudos incluídos três apresentaram alto risco de viés [38,46-53,63] e um baixo risco de viés [72-73], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 1 grau de liberdade (P = 0,990), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a inconsistência e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 52.

Quadro 50. *CINeMA* de sobrevida livre de transplante de adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

1.4.84. ADULTOS (RISCO MODERADO)

Os 2 estudos incluídos apresentaram alto risco de viés [38,63], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a inconsistência e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 53.

Quadro 51. *CINeMA* de sobrevida livre de transplante de adultos com risco moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.85. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

Os 2 estudos incluídos apresentaram alto risco de viés [45-63,66], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 8 graus de liberdade (P = 0,990), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente ao viés dos estudos e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 54.

Quadro 52. *CINeMA* de sobrevida livre de transplante de adultos com risco baixo, moderado e alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

1.4.86. MORTALIDADE

1.4.87. ADULTO (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 28 estudos incluídos 21 apresentaram alto risco de viés [17-21,37-40,42-43,46-53,56-58,61,63,65-66,68,70,75-77] e sete baixo risco de viés [26-33,41,44-45,55,60,71-73], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 3,872 com 8 graus de liberdade (P = 0,869), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 55.

Quadro 53. *CINeMA* de mortalidade de adultos com independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Placebo	5	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Riociguate1mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Riociguate2mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Riociguate5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Selexipague1seismg	3	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila40mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana250mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana250mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana250mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana250mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Placebo:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

1.4.88. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

Dos três estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [39] e dois apresentaram baixo risco de viés [26-33,41], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 56.

Quadro 54. *CINeMA* de mortalidade de adultos com risco moderado e baixo.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.89. ADULTOS (MODERADO)

Dos três estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [63] e dois apresentaram baixo risco de viés [55,72-73], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 57.

Quadro 55. *CINeMA* de mortalidade de adultos com risco moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125 mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila50mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.90. ADULTOS (RISCO MODERADO E ALTO)

Os quatros estudos incluídos apresentaram alto risco de viés [40,58,65,75], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,956 com 2 graus de liberdade (P = 0,620), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente ao viés do estudo e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 58.

Quadro 56. *CINeMA* de mortalidade de adultos com moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

1.4.91. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

Dos 14 estudos incluídos, treze apresentaram alto risco de viés [17-21,37-38,42-43,46-53,56-57,60-61,66,70] e um apresentou baixo risco de viés [60], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 1,878 com 3 graus de liberdade (P = 0,598), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 59.

Quadro 57. *CINeMA* de mortalidade de adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderate
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Ambrisentana10mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo

Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

1.4.92. CRIANÇA/ ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos dois estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [67] e um baixo risco de viés [22-25], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente a imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 60.

Quadro 58. *CINeMA* de hospitalização em criança ou adolescente independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila10mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila10mg:Sildenafila40mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila10mg:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila10mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.93. HOSPITALIZAÇÃO

1.4.94. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 14 estudos incluídos, dez apresentaram alto risco de viés [17-21,38-39,42-53,64,75] e quatro baixo risco de viés [26-33,44-45,55,60], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,906 com 4 graus de liberdade (P = 0,924), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo a moderado, principalmente frente ao viés dos estudos e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 61.

Quadro 59. *CINeMA* de hospitalização em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Selexipague1seismg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Bosentana250mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Bosentana250mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Bosentana250mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana 125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila50mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

1.4.95. ADULTOS (RISCO BAIXO E MODERADO)

Dos dois estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [39] e um baixo risco de viés [26-33], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P = NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixo, principalmente frente a imprecisão, a heterogeneidade e a inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 62.

Quadro 60. *CINeMA* de hospitalização em adultos com risco baixo ou moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.96. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO E ALTO)

Dos nove estudos incluídos, oito apresentaram alto risco de viés [17-21,38,42-43,46-53,60,64] e um baixo risco de viés [60], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 3,909 com 5 graus de liberdade (P = 0,563), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente a imprecisão, a heterogeneidade e a inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 63.

Quadro 61. *CINeMA* de hospitalização em adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	baixo

1.4.97. EVENTO ADVERSO

1.4.98. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 23 estudos incluídos, nove apresentaram alto risco de viés [17,21-33,37-41,46-53,56-61,64-66,68-71,76-77,81] e um baixo risco de viés [26-33], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,844 com 1 grau de liberdade (P = 0,358), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente a imprecisão, heterogeneidade e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 64.

Quadro 62. *CINeMA* de eventos adversos em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Selexipague1seismg	3	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

1.4.99. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

Dos três estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [39] e dois apresentaram baixo risco de viés [26-33], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 grau de liberdade (P = 0,696), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente a imprecisão, heterogeneidade e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 65.

Quadro 63. *CINeMA* de eventos adversos em adultos risco baixo ou moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.100. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

Os três estudos incluídos apresentaram alto risco de viés [40,58,65], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,153 com 1 grau de liberdade (P = 0,696), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente a qualidade dos estudos e conforme pode ser observado no Quadro 66.

Quadro 64. *CINeMA* de eventos adversos em adultos risco moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

1.4.101. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO OU ALTO)

Dos 12 estudos incluídos, um apresentou baixo risco de viés [60] e 11 apresentaram alto risco de viés [17,38,57,60-61,64,66,70], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,027 com 1 grau de liberdade (P = 0,870), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente imprecisão, heterogeneidade e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 67.

Quadro 65. *CINeMA* de eventos adversos em adultos risco baixo, moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderate
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2cincomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2cincomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

1.4.102. CRIANÇA/ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Os dois estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés [22-25,59], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 2,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou χ2 de 0,000 com 0 graus de liberdade (P= NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente ao viés dos estudos e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 68.

Quadro 66. *CINeMA* de eventos adversos em criança/adolescente indepdente do risco.

Comparações		n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana - Placebo		1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Placebo	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila10mg									
Placebo	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila40mg									
Placebo	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila80mg									
Sildenafila10mg	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila40mg									
Sildenafila10mg	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila80mg									
Sildenafila40mg	-	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila80mg									
Bosentana	-	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila10mg									
Bosentana	-	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila40mg									
Bosentana	-	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Sildenafila80mg									

1.4.103. EVENTO ADVERSO GRAVE

1.4.104. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 19 estudos incluídos, dois apresentaram baixo risco de viés [41,26-33] e 17 alto risco de viés [17,21-25,34,37-41,56-58,61,64-68,76-77], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,167, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,070 com 4 graus de liberdade (P= 0,999), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 69.

Quadro 67. *CINeMA* de eventos adversos em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	3	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Selexipague1seismg	3	sem preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	Baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate2mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Moderado
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	sem preocupações	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	sem preocupações	Grandes preocupações	sem preocupações	sem preocupações	Muito baixo

1.4.105. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

Dos três estudos incluídos, um apresentou alto risco de viés [39] e dois apresentaram baixo risco de viés [26-33,41], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,167, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P= NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente imprecisão e inconsistência conforme pode ser observado no Quadro 70.

Quadro 68. *CINeMA* de eventos adversos em adultos com risco baixo ou moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.106. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

Os três estudos incluídos todos apresentam alto risco de viés [40,58,65], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,000, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,450 com 1 graus de liberdade (P= 0,502), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente ao viés dos estudo e imprecisão conforme pode ser observado no Quadro 71.

Quadro 69. *CINeMA* de eventos adversos em adultos com risco moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

1.4.107. ADULTOS (RISCO BAIXO, MODERADO OU ALTO)

Dos nove estudos incluídos, todos apresentam alto risco de viés [17,21,37-38,56-57,61,64,66], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,604, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P= NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e inconsistência dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 72.

Quadro 70. *CINeMA* de eventos adversos em adultos com risco baixo, moderado e alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate2mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate2mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meio mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.108. PIORA CLÍNICA

1.4.109. ADULTOS (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dos 32 estudos incluídos, seis apresentam baixo risco de viés [26-33,44-45,55,60,71-73,] e 26 alto risco de viés [17-21,34-35,37-40,42-43,46-54,56-58,61,63-66,68,70,75-77], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,270, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 3,427 com 10 graus de liberdade (P= 0,970), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e inconsistência dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 73.

Quadro 71. *CINeMA* da piora clínica em adultos independente do risco.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	3	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	8	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate1mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate2meiomg	4	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo:Sildenafila75mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate2meiomg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Riociguate5mcg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana10mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana10mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Bosentana250mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana5mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Ambrisentana5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Ambrisentana5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana250mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Bosentana250mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Bosentana250mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Selexipague1seismg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate5mcg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Riociguate5mcg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Riociguate5mcg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila1mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila20mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila75mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Selexipague1seismg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila1mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila1mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila1mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila20mgRiociguate 2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila20mgbosentana125mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila50mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila40mg:Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila50mg:Sildenafila5mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila50mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila50mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila5mg:Sildenafila75mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sildenafila5mg:Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sildenafila75mg:Sildenafila80mg	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

1.4.110. ADULTOS (RISCO BAIXO OU MODERADO)

Um estudo incluído apresentou baixo risco de viés [26-33] e outro alto risco de viés [39], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,440, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,043 com 2 graus de liberdade (P= 0,979), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança moderado e muito baixo, principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e inconsistência dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 74.

Quadro 72. *CINeMA* da piora clínica em adultos com risco baixo e moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Placebo:Selexipague1seismg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	No concerns	Grandes preocupações	Sem preocupações	Moderado
Placebo:Sildenafila40mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	No concerns	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Selexipague1seismg:Sildenafila40mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	No concerns	Grandes preocupações	Sem preocupações	Moderado

1.4.111. ADULTOS (RISCO MODERADO)

Dos quatros estudos incluídos três apresentam baixo risco de viés [55,72-73,81] e um alto risco de viés [63], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação "maiores preocupações" é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,440, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,043 com 2 graus de liberdade (P= 0,979), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, principalmente frente ao viés dos estudos, imprecisão e inconsistência dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 75.

Quadro 73. *CINeMA* da piora clínica em adultos com risco moderado.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Bosentana125mg:Sildenafila50mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcg:Sildenafila50mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Sildenafila50mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo
Placebo:Sildenafila50mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo

1.4.112. ADULTOS (RISCO MODERADO OU ALTO)

Os seis estudos incluídos apresentam alto risco de viés [35,40,54,58,65,75], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,440, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,043 com 2 graus de liberdade (P= 0,979), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente ao viés dos estudos e imprecisão dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 76.

Quadro 74. *CINeMA* da piora clínica em adultos com risco moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg:Bosentana250mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg:Iloprosta5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg:Placebo	4	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana250mg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg:Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana250mg:Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Bosentana250mg:Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg:Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa

1.4.113. ADULTO (RISCO BAIXO, MODERADO OU ALTO)

Um [44-45] dos 15 estudos incluídos apresentam baixo risco de viés e outros 14 apresentaram alto risco de viés [17-21,37-38,42-43,56-57,61,64,66,70], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 0,078, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 6,446 com 4 graus de liberdade (P= 0,168), demonstrando que variação nas estimativas de efeito não são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, baixa e moderada, principalmente frente ao viés dos estudos e imprecisão dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 77.

Quadro 75. *CINeMA* da piora clínica em adultos com risco baixo, moderado ou alto.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg : Ambrisentana5mg	1	Grandess preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Ambrisentana5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Placebo	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Iloprosta5mcgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Placebo	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Riociguate1meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
Placebo : Riociguate1mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Riociguate2meiomg	3	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila20mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila75mg	1	Poucas preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Riociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Riociguate5mcg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila1mg : Sildenafila20mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila40mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila5mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila40mg : Sildenafila80mg	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Ambrisentana2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana10mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana10mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana2meiomg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Bosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Ambrisentana5mg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Ambrisentana5mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Iloprosta5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana125mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Bosentana125mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Iloprosta5mcgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Placebo	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Riociguate1meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Riociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila75mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Iloprosta5mcgbosentana125mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Placebo : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Riociguate1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Riociguate5mcg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate1meiomg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1meiomg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate1mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate2meiomg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila1mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila20mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Riociguate5mcg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Riociguate5mcg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila20mgbosentana125mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila1mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgbosentana125mg : Sildenafila20mgRiociguate2meiomg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgRiociguate2meiomg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgbosentana125mg : Sildenafila40mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgbosentana125mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgbosentana125mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila20mgbosentana125mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila40mg : Sildenafila5mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Sildenafila40mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila5mg : Sildenafila75mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila5mg : Sildenafila80mg	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa
Sildenafila75mg : Sildenafila80mg	0	Alguma preocupações	Baixo risco	Poucas preocupações	Grandes preocupações	Poucas preocupações	Poucas preocupações	Muito baixa

1.4.114. CRIANÇA OU ADOLESCENTE (INDEPENDENTE DO RISCO)

Dois estudos incluídos apresentam baixo risco de viés [22-25,59] e um alto risco de viés [69], conforme apresentado anteriormente por meio da análise pelo ROB v2.0. A imprecisão dos resultados foi apresentada levando em consideração a confiabilidade do dado apresentado. Desta forma foram avaliados como sem preocupações quando o intervalo de confiança dos efeitos se mantém em um único lado da linha de não efeito ou não ultrapassa a área de equivalência, indicando que estes efeitos ocorrem em uma única direção. Ao contrário, a classificação “maiores preocupações” é dada quando o intervalo de confiança do resultado é largo se estende além da linha de não efeito e da área de equivalência, indicando que os efeitos ocorreram em ambas as direções (risco e proteção) e assim a análise de imprecisão indica se o resultado manterá seu efeito de aumento ou redução do desfecho. A heterogeneidade demonstrou que o valor estimado da variância entre os estudos para a meta-análise da rede é 3,909, demonstrando pouca variabilidade entre os estudos que não pode ser explicada pelo acaso. A inconsistência demonstrou $\chi 2$ de 0,000 com 0 graus de liberdade (P= NA), demonstrando que variação nas estimativas de efeito são significantes. As comparações das intervenções apresentaram nível de confiança muito baixa, principalmente frente à imprecisão e inconsistência do resultado dos estudos conforme pode ser observado no Quadro 78.

Quadro 76. *CINeMA* da piora clínica em criança/adolescente independente do risco

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Inconsistência	Avaliação Final
Bosentana:Placebo	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo:Sildenafila10mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo:Sildenafila40mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Sildenafila10mg:Sildenafila40mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Sildenafila10mg:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Sildenafila40mg:Sildenafila80mg	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila10mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila40mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Bosentana:Sildenafila80mg	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

11. LIMITAÇÕES E CONCLUSÃO

Os estudos primários incluídos não compararam de forma direta todos os medicamentos (sildenafila, bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate) e os desfechos avaliados (primários: piora clínica, sobrevida livre de transplante e a mortalidade; e secundários: pressão arterial pulmonar, classe funcional – *World Health Organization* - WHO, teste de caminhada de 6 minutos, hospitalização e eventos adversos graves e não graves), desta forma foi realizada a NMA. A NMA visa a fornecer uma estimativa global da eficácia, efetividade e segurança de vários tratamentos que não foram antes diretamente comparados com a precisão adequada, assim como integra efeitos diretos e indiretos de todo o conjunto de evidências. Este tipo de método é preferível à meta-análise de pares convencional, uma vez que usa evidência indireta para justificar comparações entre todos os tratamentos, permitindo assim a estimativa de efeitos comparativos que não foram investigados com precisão em ECR ou em estudos de coorte comparativos. Além disso, os resultados foram demonstrados na forma de síntese qualitativa.

A NMA demonstrou que uso do iloprosta associado ao bosentana promove redução da pressão arterial pulmonar, melhora no teste de caminhada de 6 minutos, melhora da classe funcional, redução da piora clínica e hospitalização, por sua vez a sildenafila associado ao bosentana promove melhora do teste de caminhada de 6 minutos, redução da piora clínica e redução de eventos adversos graves. Desta forma, estes tratamentos são uam alternativa viável para o tratamento de pacientes com HAP, uma vez que demonstram superioridade clínica frente aos tratamentos atualmente disponíveis e não demonstram inferioridade quando considerado a segurança de seu uso.

Além disso, a capacidade do NMA de avaliar quantitativamente as intervenções, que não foram diretamente comparadas nos estudos primários, pode auxiliar no processo de desenvolvimento do PCDT. Isso ocorre porque, na ausência de evidências comparativas, os grupos de desenvolvimento de PCDT se apoiarão mais fortemente na opinião de especialistas. A análise coletiva de evidências diretas e indiretas fortalece a base de evidências. Embora a NMA seja uma ferramenta poderosa para pesquisa de eficácia comparativa, é mais complexo do que a meta-análise de pares. O pressuposto de transitividade é rigoroso, o que é essencial considerar ao longo de todo o processo de NMA. A meta-análise de rede permite comparações indiretas, incorporando mais dados na análise, abordando assim o quadro geral, enquanto uma única meta-análise de pares oferece uma imagem fragmentada.

Os estudos incluídos na NMA apresentaram como principal limitação o viés de seleção do resultado reportado e mensuração do desfecho, no entanto o risco de viés geral é baixo. Além disso, a NMA só foi realizada para os desfechos secundários da HAP, consequentemente não temos dados comparativos entre as tecnologias avaliadas para os desfechos primários. A avaliação geral da evidência foi de muito baixa, principalmente devido à heterogeneidade, inconsistência e imprecisão das comparações realizada na rede. Há estudos únicos que são responsáveis pela evidência direta, no entanto ao menos dois estudos foram responsáveis pelas evidências indiretas, demonstrando que há uma predominância de comparações diretas que suportam as análises indiretas. No entanto, ao avaliar a magnitude da inconsistência entre a

evidência direta e indireta por estudo e grupo de comparação, verificou-se baixa inconsistência. Nesse sentindo, resultados da NMA devem ser interpretados no contexto da rede específica e desta forma, não devem ser realizadas extrapolações para outras populações ou comparações com outros tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021..

2. Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.

3. Higgins J, Savović J, Page M. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Version; 2016.

4. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ (Clinical research ed). 2016;355:i4919.

5. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS medicine. 2020;17(4):e1003082.

6. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1):e1080.

7. Tufanaru C, Munn Z, Stephenson M, Aromataris E. Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. International journal of evidence-based healthcare. 2015;13(3):196-207.

8. Borenstein M, Cooper H, Hedges L, Valentine J. Effect sizes for continuous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:221-35.

9. Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2009;2:237-53.

10. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. Research Synthesis Methods. 2020;11(3):363-78.

11. Antoniou SA, Koelemay M, Antoniou GA, Mavridis D. A Practical Guide for Application of Network Meta-Analysis in Evidence Synthesis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):141-4.

12. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003;326(7387):472.

13. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect Comparisons: A Review of Reporting and Methodological Quality. PloS one. 2010;5(11):e11054.

14. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv.

15. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Methods. 2012;3(2):80-97.

16. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley & Sons; 2018.

17. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):239.

18. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2005;353(20):2148-57.

19. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. The Journal of rheumatology. 2007;34(12):2417-22.

20. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2008;133(1):183-9.

21. Vizza CD, Sastry BK, Safdar Z, Harnisch L, Gao X, Zhang M, et al. Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. BMC Pulm Med. 2017;17(1):44.

22. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012;125(2):324-34.

23. Russell S, Beghetti M, Oudiz R, Balagtas C, Zhang M, Ivy D. Effects of oral sildenafil on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension: a randomised trial. Open Heart. 2019;6(2):e001149.

24. Beghetti M, Rudzinski A, Zhang M. Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):177.

25. Beghetti M, Zhang M, Ivy DD, Barst RJ. Oral sildenafil in children with down syndrome and pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187.

26. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. Eur J Heart Fail. 2019;21(3):352-9.

27. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galie N, Ghofrani HA, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18(1):37-47.

28. Preston IR, Channick RN, Chin K, Di Scala L, Farber HW, Gaine S, et al. Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study. J Heart Lung Transplant. 2018;37(3):401-8.

29. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2522-33.

30. Gaine S, Sitbon O, Channick RN, Chin KM, Sauter R, Galie N, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity or Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. Chest. 2021.

31. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50(2).

32. Karelkina EV, Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. [Experience with Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension]. Kardiologiia. 2020;60(4):36-42.

33. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. J Heart Lung Transplant. 2020;39(4):300-9.

34. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation. 2006;114(1):48-54.

35. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1336-40.

36. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. European Heart Journal. 2010;31(9):1124-31.

37. Benza RL, Raina A, Gupta H, Murali S, Burden A, Zastrow MS, et al. Bosentan-based, treat-to-target therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the COMPASS-3 study. Pulm Circ. 2018;8(1):2045893217741480.

38. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;46(2):405-13.

39. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. Eur Heart J. 2018;39(15):1255-64.

40. Han X, Zhang Y, Dong L, Fang L, Chai Y, Niu M, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. Respir Care. 2017;62(4):489-96.

41. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;40(4):874-80.

42. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-Blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117(23):3010-9.

43. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(21):1971-81.

44. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2008;371(9630):2093-100.

45. Simonneau G, Galie N, Jansa P, Meyer GM, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. International journal of cardiology. 2014;172(2):332-9.

46. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine. 2013;369(4):330-40.

47. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Heart. 2015;101(22):1792-9.

48. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1303-13.

49. Ghofrani HA, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4(5):361-71.

50. Galie N, Grimminger F, Grunig E, Hoeper MM, Humbert M, Jing ZC, et al. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study. J Heart Lung Transplant. 2017;36(5):509-19.

51. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):422-6.

52. Ghofrani HA, Grunig E, Jansa P, Langleben D, Rosenkranz S, Preston IR, et al. Efficacy and safety of riociguat in combination therapy for patients with pulmonary arterial hypertension (PATENT studies). Pulm Circ. 2020;10(3):2045894020942121.

53. Simonneau G, Ghofrani HA, Corris PA, Rosenkranz S, Grunig E, White J, et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. Pulm Circ. 2020;10(4):2045894020973124.

54. Badesch DB, Bodin F, Channick RN, Frost A, Rainisio M, Robbins IM, et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. Current Therapeutic Research. 2002;63(4):227-46.

55. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1292-7.

56. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;45(5):1314-22.

57. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(38):2565-73.

58. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study. Cardiology. 2008;109(4):273-80.

59. Steinhorn RH, Fineman J, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, Gehin M, Nowbakht P, et al. Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo-Controlled Exploratory Trial. J Pediatr. 2016;177:90-6 e3.

60. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation. 2007;116(14):1555-62.

61. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. Circulation. 2013;128(5):502-11.

62. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):529-35.

63. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;28(4):691-4.

64. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11):1257-63.

65. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. The New England journal of medicine. 2002;347(5):322-9.

66. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019;7(9):780-90.

67. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, Miller D, Lukas MA, Ioannou C, et al. A Randomized Study of Safety and Efficacy of Two Doses of Ambrisentan to Treat Pulmonary Arterial Hypertension in Pediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years. The Journal of Pediatrics: X. 2020;5.

68. Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. British journal of haematology. 2010;149(3):426-35.

69. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Perinatol. 2012;32(8):608-13.

70. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respiratory medicine. 2010;104(5):731-40.

71. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. Chest. 2014;146(5):1274-85.

72. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet (London, England). 2001;358(9288):1119-23.

73. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2001;20(11):1151-2.

74. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 2002;136(7):515-22.

75. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. The New England journal of medicine. 2002;346(12):896-903.

76. Howard L, Rosenkranz S, Frantz R, Hemnes A, Pfister T, Shiraga Y, et al. Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Randomized Controlled Study with Selexipag (Trace). Chest. 2020;158(4):A2449-A51.

77. Preston I, Frantz R, Hemnes A, Rosenkranz S, Skaara H, Pfister T, et al. Rationale and design of trace: A double-blind, placebo-controlled phase 4 study in pulmonary arterial hypertension to assess the effect of selexipag on physical activity, patient-reported symptoms and their impact, in daily life. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(MeetingAbstracts).

78. Porhownik NR, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. Can Respir J. 2008;15(8):427-30.

79. Alkhayat K, Eid M. Sildenafil citrate therapy for secondary pulmonary arterial hypertension due to chronic obstructive lung disease. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2016;65(4):805-9.

80. Gong SG, Wang L, Pudasaini B, Yuan P, Jiang R, Zhao QH, et al. Transition from Ambrisentan to Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Single-Center Prospective Study. Can Respir J. 2018;2018:9836820.

81. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2005;26(5):858-63.

82. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. Pediatric pulmonology. 2014;49(12):1205-13.

83. William MB, Ali MAS, Farghaly HS, Elfaham TH. Effectiveness and short-term survival associated with adding sildenafil to conventional therapy in the management of children with pulmonary hypertension. Progress in Pediatric Cardiology. 2020;56.

84. Benza RL, Lickert CA, Xie L, Drake W, Ogbomo A, Yuce H, et al. Comparative effectiveness of endothelin receptor antagonists on mortality in patients with pulmonary arterial hypertension in a US Medicare population: a retrospective database analysis. Pulmonary Circulation. 2020;10(4).

85. Douwes JM, Roofthooft MT, Van Loon RL, Ploegstra MJ, Bartelds B, Hillege HL, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. Heart. 2014;100(3):224-30.

Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Autor	Título	Motivo exclusão
Aalbers, 2012	Recruitment of pulmonary hypertension patients for PATENT trial with Riociguat [corrected] completed Sub-Saharan pulmonary hypertension study launched	Tipo de estudo – protocolo de pesquisa
Abraham et al, 2010	Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
AbuHalimeh et al, 2017	Different efficacy of inhaled and oral medications in pulmonary hypertension	Intervenção – uso de treprostinil
Abusere wa et al, 2019	Role of Selexipag in COPD Patients with out of Proportion Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Abusere wa et al, 2019	Role of Riociguat in Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Adatia, 2005	Improving the outcome of childhood pulmonary arterial hypertension: the effect of bosentan in the setting of a dedicated pulmonary hypertension clinic	Tipo de estudo - editorial
Aguilar et al, 2014	Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension in newborns	Desfecho – avaliado pressão arterial sistólica
Ahmadi-Simab et al, 2005	Successful therapy of bosentan-refractory pulmonary arterial hypertension (PAH) with inhalative iloprost	Tipo de estudo – relato de caso
Ajami et al, 2008	Comparison of the effectiveness of oral sildenafil versus oxygen administration as a test for feasibility of operation for patients with secondary pulmonary arterial hypertension	Comparador - oxigênio
Ajami et al, 2014	Acute hemodynamic effects of single oral dose of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart Disease	Comparador – oxigênio
Akagi et al, 2021	Effects of Dual Initial Combination Therapy With Macitentan Plus Riociguat or Macitentan Plus Selexipag on Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (SETOUCHI-PH Study)- Protocol of a Multicenter Randomized Control Trial	Tipo do estudo - Protocolo de pesquisa
Albini et al, 2017	Hemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Alehan et al, 2012	Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Al-Hiti et al, 2007	Combination therapy using inhaled iloprost and sildenafil in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Allard et al, 2011	Ambrisentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: 3-Year Outcome	Tipo de estudo - abstract
Al-Otair, 2011	Inhaled iloprost for pulmonary hypertension: Clinical effects of adding inhaled iloprost to existing sildanafil therapy	Tipo de estudo - abstract
Amin et al, 2015	Lower Doses of Bosentan in Combination With Sildenafil Might be Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
An et al, 2015	Bosentan up-front or sequential add-on combination treatment for pulmonary arterial hypertension: long-term effects and prognosis	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Andreassen et al, 2001	Acute haemodynamic effects of an inhaled prostacyclin analogue (iloprost) in patients with primary and secondary pulmonary hypertension	Intervenção – protocolo para vasodilação associado ao cateterismo

Autor	Título	Motivo exclusão
Anthi et al, 2012	Treatment with bosentan in a patient with thalassemia intermedia and pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Antonaglia et al, 2013	Observational retrospective study on the treatment of pulmonary hypertension (PH) associated to pulmonary disease in patient with PH out of proportion	Tipo de estudo - abstract
Antoniou et al, 2013	Hemodynamic effects of combination therapy with inhaled nitric oxide and iloprost in patients with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction after high-risk cardiac surgery	Intervenção – iloprost associado a oxido nitrílico
Antoniu et al, 2005	Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension (II)	Tipo de estudo – relato de caso
Antoniu et al, 2005	Bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (I)	Tipo de estudo – relato de caso
Aoki et al, 2020	Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty - A randomized controlled study	Intervenção – avaliação do tratamento após angioplastia pulmonar
Apostolopoulou et al, 2005	Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease	População – parcela da população com uso concomitante de Digoxina, warfarina, furosemida
Apostolopoulou et al, 2007	Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study	População – parcela da população com uso concomitante de Digoxina, warfarina, furosemida
Apostolopoulou et al, 2021	Use of the Prostacyclin-Receptor Agonist Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Eisenmenger Syndrome	Tipo de estudo – relato de caso
Argiento et al, 2012	Bosentan in patients with severe pulmonary hypertension associated with lung disease: Safety, tolerability, clinical impact and effect on gas exchange	Tipo de estudo - abstract
Argiento et al, 2017	Ambrisentan and tadalafil as initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension: Clinical effect and haemodynamic changes. An Italian multicenter retrospective analysis	Tipo de estudo - abstract
Auger et al, 2013	Riociguat for pulmonary hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Avellana et al, 2011	Long-term (5 years) effects of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Averin et al, 2019	Early canadian experience using selexipag as part of an oral triple therapy regimen in pediatric patients with severe pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Awerbach et al, 2019	Inhaled lloprost for vasoreactivity assessment in patients with pulmonary hypertension: Preliminary results from the ovation study (nct03044314)	Tipo de estudo - abstract
Bachetti et al, 2015	Comparison between initial combination therapy and initial monotherapy in pulmonary arterial hypertension: A single centre blinded evaluation of patients enrolled in the ambition study	Tipo de estudo - abstract
Badaglia cca et al, 2018	Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Badesch et al, 2012	ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Badiani et al, 2016	Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal e 1 estudo foi incluído conforme busca manual.
Bai et al, 2011	Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Baker et al, 2017	Selexipag, an Oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Balasubramanian et al, 2020	Real-world experience with riociguat as potential bridging therapy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case series	Tipo de estudo – relato de caso
Baquero et al, 2006	Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study	Desfecho – ausência dos desfechos de interesse
Barnett et al, 2006	Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Barnikel et al, 2019	Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Barst et al, 2003	Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – associação com Epoprostenol
Barst et al, 2011	Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Barst et al, 2012	Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management	Intervenção – os medicamentos foram agrupados conforme geração.
Becattini et al, 2010	Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Beciani et al, 2011	Combination of sildenafil to bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects	Tipo de estudo - abstract
Beghetti et al, 2008	Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program	Intervenção – diferentes medicamentos associados a bosentana
Beghetti et al, 2009	Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study	Tipo de desfecho – avaliação farmacocinética
Belyavskiy et al, 2020	Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study	Desfecho – avaliação cardiovascular
Benza et al, 2012	An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry	Tipo de estudo – análise de diferentes ECR
Benza et al, 2006	Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease	Intervenção – bosentana associado a treprostinil
Benza et al, 2010	Clinical worsening of pulmonary arterial hypertension: The COMPASS-3 study	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Benza et al, 2017	The Relationship of Hemodynamics and Exercise Capacity With Response to Riociguat Therapy in the Respite Study of PAH Patients With an Insufficient Response to Phosphodiesterase 5 Inhibitors	Tipo de estudo - abstract
Benza et al, 2020	Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE	Tipo de estudo – transição de medicamento
Beretta et al, 2006	Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLCO in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost	Tipo de estudo – carta ao editor
Berger et al, 2016	FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Berger et al, 2017	A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3	Tipo de desfecho – avaliação farmacocinética
Berlier et al, 2019	Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Bharani et al, 2003	The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Bhatia et al, 2003	Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy	Intervenção – associação com outros medicamentos
Blissett et al, 2020	Contemporary use of Selexipag in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a case series	População – malformação cardíaca congênita
Blumberg et al, 2002	Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise	Tipo do estudo – avaliação do iloprost pré e pós exercio físico.
Boeck et al, 2012	Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial	População – doença pulmonar obstrutiva crônica
Bonderman et al, 2006	Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia	Tipo de estudo – relato de caso
Bonderman et al, 2014	Riociguat for HF with Pulmonary Hypertension (PH): Post-hoc Analysis of LEPHT by Baseline Pulmonary Vascular Resistance (PVR) and Pulmonary Vascular Gradient (PVG)	Tipo de estudo - abstract
Booth, 2019	Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: Gleaning a Practical Approach from the Randomized Trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Bourge et al, 2010	Transitioning patients from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium: An interim analysis	Tipo de estudo - abstract
Bourge et al, 2013	The safely change from bosentan to Ambrisentan in pulmonary hypertension (scoba-ph) study	Tipo de estudo - abstract
Bracciale et al, 2009	Effect of Bosentan on the progressive worsening of pulmonary vascular remodelling and Pulmonary Hypertension associated with moderate/severe COPD: Results of 18 months of treatment	Tipo de estudo - abstract
Bruderer et al, 2017	Clinical pharmacology, efficacy, and safety of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Buckley et al, 2013	Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal

Autor	Título	Motivo exclusão
Bullock et al, 2020	Short-Term Outcomes of Infants and Children Receiving Selexipag for Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Cao et al, 2018	Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Cappelleri et al, 2010	Physical Functioning, Six-Minute Walk Distance, and Pulmonary Vascular Resistance in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Sildenafil: Examining the Distributions of Outcomes	Tipo de estudo - abstract
Caputo et al, 2010	Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil	Tipo de estudo – relato de caso
Carter et al, 2010	Bosentan: in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Çetin et al, 2015	Intravenous Iloprost and Oral Sildenafil as Rescue Medicine in Newborns with Persistent Pulmonary Hypertension Resistant to Conventional Therapy	Intervenção – terapia de resgate para pacientes intubados
Cha et al, 2013	Effects of Inhaled Iloprost on Exercise Capacity, Quality of Life, and Cardiac Function in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease (the Eisenmenger Syndrome) (from the EIGER Study)	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Chakinala et al, 2017	Uptravi® (selexipag): The users drug registry (SPHERE): A us-based, prospective drug registry of selexipag in clinical practice	Tipo de estudo - abstract
Chakinala et al, 2018	Real-world dosing and titration of selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension in the SPHERE registry (SelexiPag: The UsErs dRug rEgistry): Interim analysis	Tipo de estudo - abstract
Chakinala et al, 2020	Selexipag use: Characterization of the first 500 patients (pts) in sphere (selexipag: The users drug registry) by world health organization (WHO) functional class (FC)	Tipo de estudo - abstract
Channick et al, 2011	A multicenter, retrospective study of patients with pulmonary arterial hypertension transitioned from parenteral prostacyclin therapy to inhaled iloprost	Tipo de estudo - abstract
Channick et al, 2013	A multicenter, retrospective study of patients with pulmonary arterial hypertension transitioned from parenteral prostacyclin therapy to inhaled iloprost	Tipo de estudo – avaliação de transição entre medicamentos
Channick et al, 2015	Individualized Dosing of Selexipag Based on Tolerability in the GRIPHON Study Shows Consistent Efficacy and Safety in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Tipo de estudo - abstract
Channick et al, 2019	Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Real-World Experience with Macitentan	Tipo de estudo - abstract
Chapman et al, 2009	Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there benefit in prolonged use?	População – associação de diferentes patologias pulmonares
Chazova et al, 2019	Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry	População – inclusão de pacientes com diversas doenças do trato respiratório
Chen et al, 2009	Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation	Tipo de estudo – Revisão e avaliação econômica. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Chen et al, 2013	Efficacy and safety of ambrisentan therapy in Chinese patients with pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Cheng, 2008	Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Cheng, 2014	Diagnosis and treatment of 30 patients with pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Chin et al, 2015	Selexipag prolongs the time to morbidity/mortality events in key subgroup populations: Results from griphon, a randomized controlled study in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Chin et al, 2018	Association of NT-proBNP and long-term outcome in pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from the phase III GRIPHON study with selexipag	Tipo de estudo - abstract
Chin et al, 2019	Clinical Course of Patients Transitioned from Another Prostacyclin Pathway Agent (PPA) to Selexipag in SPHERE	Tipo de estudo - abstract
Chin et al, 2020	Real-World Data for Selexipag in Patients with Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Sphere (Selexipag: The Users Drug Registry) Analysis	Tipo de estudo - abstract
Chin et al, 2020	Efficacy and safety of initial triple oral versus initial double oral combination therapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension (PAH): Results of the randomized controlled triton study	Tipo de estudo - abstract
Chiu et al, 2020	Congenital heart disease with pulmonary artery hypertension in an Asian cohort-initial report from TACHYON (TAiwan congenital heart disease associated with pulmonarY arterial hypertension) registry	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Chockalingam et al, 2005	Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension	Intervenção – avaliação da melhor dose para uso do sildenafil
Chotigeat et al, 2007	Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn	Tipo de estudo – relato de caso
Chotigeat et al, 2014	Iloprost inhalation for the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, experience at QSNICH	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Chung et al, 2009	Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Two-year outcomes for patients with pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Chung et al, 2010	Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Two-year outcomes for patients with pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Cihlová et al, 2009	Treatment of severe pulmonary hypertension with sildenafil in a heart transplant candidate for advanced heart failure	Tipo de estudo – relato de caso
Clegg et al, 2017	Successful titration of triple oral therapy in a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH)	Tipo de estudo - abstract
Coeytaux et al, 2014	Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Coghlan et al, 2016	S109 Targeting the prostacyclin pathway in the treatment of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (pah): insights from the randomised controlled griphon trial with selexipag	Tipo de estudo – abstract
Coghlan et al, 2018	Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension	Tipo de estudo – abstract
Cohen et al, 2019	Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension	Intervenção – outros medicamentos associados a sildenafila

Autor	Título	Motivo exclusão
Condliffe et al, 2014	Ambrisentan therapy in pulmonary hypertension: clinical use and tolerability in a referral centre	Intervenção – ausência de tratamento comparador
D'alto et al, 2007	Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Dai et al, 2011	The efficacy and safety of bosentan therapy for Chinese patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an open-label, prospective multicenter study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
D'Alto et al, 2012	Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology	Intervenção – ausência de tratamento comparador
D'Alto et al, 2012	Pulmonary arterial hypertension: Long term effects of oral ambrisentan on clinical status, exercise capacity and haemodynamics	Tipo de estudo - abstract
D'Alto et al, 2012	Efficacy and safety of oral bosentan in patients with Down's syndrome and pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease	Tipo de estudo - abstract
D'Alto et al, 2012	Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension: long term effects on clinical status, exercise capacity and haemodynamics	Tipo de estudo – carta ao editor
D'Alto et al, 2020	Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentantadalafil in pulmonary arterial hypertension	Intervenção - ambrisentana associado a tadalafil
D'Alto et al, 2020	Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção - ambrisentana associado a tadalafil e treprostinil
D'Alto, 2012	An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Dang et al, 2019	A meta-analysis of the safety and efficacy of bosentan therapy combined with prostacyclin analogues or phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Dardi et al, 2015	Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Dardi et al, 2015	Combination of bosentan and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension failing monotherapy: A real-world experience	Tipo de estudo - abstract
Dardi et al, 2020	Short Term Effect of Selexipag in Comparison to Prostacyclin Analogues in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Started on Double-Combination Therapy with Era and Pde-5 Inhibitors (European Heart Journal)	Tipo de estudo – abstract
Dardi et al, 2020	Short term effect of Selexipag in comparison to parenteral prostacyclin analogues in pulmonary arterial hypertension patients started on double-combination therapy with ERA and PDE-5 inhibitors (Journal of the American College of Cardiology)	Tipo de estudo – abstract
D'Armini et al, 2013	Riociguat for the treatment of inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after pulmonary endarterectomy (PEA): A responder analysis from the phase III CHEST-1 study	Tipo de estudo - abstract
Das et al, 2020	Use of selexipag in a child with pulmonary hypertension associated with sickle cell Disease	População – HAP associada com anemia falciforme
De et al, 2014	Sildenafil use in an infant population: A retrospective review	Tipo de estudo - abstract
De et al, 2018	A Retrospective Review of Infants Receiving Sildenafil	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
De Luca et al, 2007	Iloprost as 'rescue' therapy for pulmonary hypertension of the neonate	Tipo de estudo – relato de caso
De Luca et al, 2016	Effects of long-term oral sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infant with bronchopulmonary dysplasia. Physical and psychological implication in a case report	Tipo de estudo – relato de caso

Autor	Título	Motivo exclusão
Degano et al, 2010	Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis	População – os pacientes foram classificados conforme distância percorrida no teste de 6 minutos.
Del Pozo et al, 2019	Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Delcroix et al, 2020	Rationale and design of the selexipag in inoperable or persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (SELECT) trial	Tipo de estudo – abstract
Deng et al, 2012	Aerosolized iloprost therapy for pulmonary hypertensive crisis in 4 patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Denton et al, 2008	Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Denton et al, 2009	Four-year survival in the TRUST cohort of bosentan-treated patients with pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease	Tipo de estudo - abstract
Denton et al, 2015	FRI0445 Efficacy and Safety of Riociguat in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Associated with Connective Tissue Disease (CTD): Results from Patent-1 and Patent-2	Tipo de estudo - abstract
Derchi et al, 2014	Efficacy and safety of sildenafil for the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies: results from a long-term follow up	Tipo de estudo – carta ao editor
Diller et al, 2007	Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart Disease	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Dinh Xuan et al, 1990	Comparative effects of long-term treatment with prostacyclin and its analogue, iloprost, on exercise tolerance of patients with primary pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Dissel et al, 2020	Early experience with selexipag for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease	Tipo de estudo – abstract
Dodgen et al, 2015	Safety and tolerability considerations in the use of sildenafil for children with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Douwes et al, 2013	Sildenafil add-on therapy to ERA mono-therapy is effective in paediatric pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Duffels et al, 2009	Bosentan in pulmonary arterial hypertension: a comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary embolism	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Duffels et al, 2009	Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Duggan et al, 2017	Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Dulac et al, 2007	Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension: a case report of a 16-month-old boy	Tipo de estudo – Relato de caso
Duo-Ji et al, 2017	Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Durongpisitkul et al, 2008	A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Durongpisitkul et al, 2021	Improved low-risk criteria scores for combination therapy of sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Dwivedi et al, 2015	Assessment of short term effects of sildenafil therapy in patients with secondary pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Dwivedi et al, 2018	Randomized controlled trial to compare the effficacy of inital combinaton therapy of sildenafil and bosentan versus sildenafil alone for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis	Tipo de estudo - abstract
Elmi-Sarabi et al, 2017	Aerosolized Vasodilators for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Elshaboury et al, 2013	Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Ewert et al, 2007	Continuous intravenous iloprost to revert treatment failure of first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Faisal et al, 2014	Effects of pah specific therapy on pulmonary hemodynamics and six minute walk distance in porto-pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - abstract
Faisal et al, 2014	Effect of PAH specific therapy on pulmonary hemodynamics and six-minute walk distance in portopulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Faoro et al, 2009	Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Farber et al, 2019	Risk assessment at baseline and one year in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Data from the first 250 patients enrolled in SPHERE (Uptravi® [SelexiPag]: The UsErs dRug registry)	Tipo de estudo – abstract
Farr et al, 2017	Use of sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension within a single center	Tipo de estudo - abstract
Fatima et al, 2018	Comparison Of The Efficacy Of Sildenafil Alone Versus Sildenafil Plus Bosentan In Newborns With Persistent Pulmonary Hypertension	Desfecho – ausência dos desfechos de interesse
Fernandes et al, 2005	Clinical response to sildenafil in pulmonary hypertension associated with Gaucher disease	Tipo de estudo – relato de caso
Fernandes et al, 2021	Inhaled iloprost as third add-on therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Filippov et al, 2020	Switching Strategy in the Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The REPLACE Study Results	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Fischer et al, 2014	Categorical change in 6MWD in patients with connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan over 3-years	Tipo de estudo - abstract
Fischer et al, 2016	Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Fossati et al, 2014	Effect of pulmonary-specific vasodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. A retrospective analysis	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Fox et al, 2011	Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Fox et al, 2016	Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Fraisse et al, 2010	Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Franchi et al, 2010	Two-year follow-up of pulmonary arterial hypertension patients treated with sildenafil	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Franco-Palacios e tal, 2019	Tolerability and Efficacy of Selexipag in Real Life Clinical Setting	Tipo de estudo – abstract
Frantz et al, 2021	REPLACE and the role of riociguat in pulmonary arterial hypertension therapy	Tipo de estudo – carta ao editor
Fritz et al, 2013	Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Frost et al, 2017	Tolerability and safety of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the transit-1 study	Tipo de estudo – transição de medicamento
Frost et al, 2019	Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study	Tipo de estudo – transição de medicamento
Gadre et al, 2020	Real-world experience selecting patients for a selexipag-based triple oral combination regimen to treat pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – abstract
Gaine et al, 2019	The impact of time from diagnosis at baseline on long-term outcome in the GRIPHON study: Selexipag in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – abstract
Gaine et al, 2020	Risk status at selexipag initiation in pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from EXPOSURE	Tipo de estudo – abstract
Galiè et al, 2013	Correlation of improvements in hemodynamics and exercise capacity in patients with PAH: Results from the phase III PATENT-1 study	Tipo de estudo - abstract
Galiè et al, 2015	Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: Results of the griphon study	Tipo de estudo – abstract
Galie et al, 2018	3016Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the GRIPHON study and its open-label extension	Tipo de estudo – abstract
Galie et al, 2020	Long-term outcomes in newly diagnosed pulmonary arterial hypertension (PAH) patients receiving initial triple oral combination therapy: insights from the randomised controlled TRITON study	Tipo de estudo - abstract
Gall et al, 2016	Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study	Intervenção – houve troca do tratamento durante o estudo e não foi apresentada análise por período de uso de cada medicamento.
Gall et al, 2018	Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH	Tipo de estudo – transição de medicamento
Gallotti et al, 2017	Single-Center Experience Using Selexipag in a Pediatric Population	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Gamez-Lopez et al, 2014	Effectiveness of bosentan in a case of pulmonary arterial hypertension associated with myelodysplastic syndrome	Tipo de estudo – carta ao editor
Garg et al, 2007	Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Gessler et al, 2001	Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension	Intervenção avaliação de diferentes tipos de nebulização
Gessler et al, 2019	Iloprost delivered via the BREELIB(TM) nebulizer: a review of the clinical evidence for efficacy and safety	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Ghio et al, 2012	Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design.	Tipo de estudo – protocolo de pesquisa
Ghofrani et al, 2002	Positive outcome of the Aerosolized Iloprost Randomized study in primary and non-primary pulmonary hypertension (AIR study)	Tipo de estudo - abstract
Ghofrani et al, 2003	Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Ghofrani et al, 2010	Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Ghofrani et al, 2012	Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (PATENT-1)	Tipo de estudo - abstract
Ghofrani et al, 2013	Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Ghofrani et al, 2017	Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension	Tipo de estudo - abstract
Ghosh et al, 2017	Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension: Most Updated Evidence From Recent Preclinical and Clinical Studies	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Gibbs et al, 2017	The successful transition from oral to intravenous prostacyclin therapy in a functional class iv who group 1 pulmonary arterial hypertension patient	Tipo de estudo - abstract
Gillies et al, 2013	6MWD and quality of life in parenchymal lung disease (PLD) associated pulmonary hypertension (PH) and the effect of ambrisentan	Tipo de estudo - abstract
Girgis et al, 2005	Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Giusca et al, 2010	One year follow-up of patients with pulmonary hypertension receiving vasodilator treatment	Tipo de estudo - abstract
Goldsmith et al, 2004	Inhaled iloprost: in primary pulmonary hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Gong et al, 2017	Transition from ambrisentan to bosentan in pulmonary arterial hypertension: A single center prospective study	Tipo de estudo - abstract
Gordeuk et al, 2005	Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies	Tipo de estudo – carta ao editor
Grady et al, 2018	Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies	Desfecho – avaliação da adesão
Grasiosi et al, 2010	Sildenafil improves exercise capacity in patients with chronic heart failure	População – insuficiência cardíaca crônica

Autor	Título	Motivo exclusão
Grignola et al, 2010	Addition of sildenafil after bosentan monotherapy for PAH. A prospective study	Tipo de estudo - abstract
Gruenig et al, 2009	Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Grünig et al, 2013	Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A responder analysis from the phase III PATENT-1 study	Tipo de estudo - abstract
Guarino et al, 2019	Short term effect of selexipag in pulmonary arterial hypertension patients started on double combination therapy with Era and PDE-5 inhibitors	Tipo de estudo – abstract
Guarino et al, 2020	Short-term effect of selexipag in comparison to prostacyclin analogues in pulmonary arterial hypertension patients started on double-combination therapy with ERA and PDE5 inhibitors	Tipo de estudo – abstract
Guazzi et al, 2011	A long term follow-up study of patients with mild to moderate group 2 pulmonary hypertension treated with Pde5-inhibition: A comparison between heart failure with reduced and preserved ejection fraction	Tipo de estudo - abstract
Guglin et al, 2012	Comparative effects of the drugs used for pulmonary hypertension reversibility testing: A meta-analysis	Tipo de estudo - abstract
Guisan et al, 2005	Inhaled iloprost: a therapeutic alternative for persistent pulmonary hypertension of the newborn	Tipo de estudo – carta ao editor
Gupta et al, 2009	The COMPASS-3 study: Utilizing hemodynamics and non-invasive measures (c-MRI) To evaluate baseline severity in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Tipo de estudo - abstract
Gurakan et al, 2011	Therapeutic combination of sildenafil and iloprost in a preterm neonate with pulmonary hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Habib et al, 2018	Three-a-day dosing of selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A case series	Tipo de estudo – abstract
Hachulla et al, 2018	Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Hakamata et al, 2016	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension	Tipo de desfecho – avaliação farmacocinética
Halank et al, 2004	Use of aerosolized inhaled iloprost in the treatment of portopulmonary hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Halank et al, 2005	Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan	Tipo de estudo – relato de caso
Halank et al, 2006	Successful switch from long-term intravenous iloprost to non-invasive combination therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – avaliação de transição entre medicamentos
Hallioglu et al, 2003	Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart Disease	Tipo de estudo – carta ao editor
Hamilton et al, 2012	Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension: Clinical experience of 101 patients	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Hansmann et al, 2020	Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: First multicenter experience in drug safety and efficacy	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hatano et al, 2011	Acute Effect of Sildenafil Is Maintained in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Chronically Treated With Bosentan	Intervenção – bosentana associado a beraprost
He et al, 2010	Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Hennigs et al, 2010	"Real-life" experience in pulmonary hypertension - An 8-year retrospective single-center cohort study	Tipo de estudo - abstract
Heresi et al, 2018	The minimally important difference in the six-minute walk test predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Heresi et al, 2018	Choice of Initial Oral Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Age and Long-Term Survival	Tipo de estudo – carta ao editor
Heresi et al, 2020	Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção - taladafil
Hidayati et al, 2020	The effect of oral sildenafil therapy on health-related quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension related to uncorrected secundum atrial septal defect: a quasi experimental study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Highland et al, 2019	Clinical course of patients enrolled in sphere (selexipag: The users drug registry), a us pulmonary arterial hypertension (PAH) registry: One-year follow-up	Tipo de estudo – abstract
Highland et al, 2019	Baseline history of patients using selexipag for pulmonary arterial hypertension	Tipos de estudo – transversal
Hirani et al, 2011	First-Line Oral Combination Therapy With Bosentan and Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension: Preliminary Results	Tipo de estudo - abstract
Hislop et al, 2011	Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2000	Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2001	Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with inhaled iloprost	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2001	Long-term treatment of Primary Pulmonary Hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2004	Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2009	Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Hoeper et al, 2010	Riociguat for patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease	Tipo de estudo - abstract
Hoeper et al, 2013	Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Hoeper et al, 2017	Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors	Tipo de estudo – protocolo de pesquisa
Hoeper et al, 2017	RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors	Tipo de estudo – transição de medicamento
Holthaus et al, 2019	EXPRESS: Transition from Parental Prostacyclin to Selexipag: A Case Series of Five Pulmonary Arterial Hypertension Patients	Tipo de estudo – transição de medicamento
Howard et al, 2021	Long-term outcomes with initial triple oral therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from tritonHoward	Tipo de estudo - abstract
Hull et al, 2018	Treatment patterns prior to initiation of a prostacyclin receptor agonist for pulmonary arterial hypertension in a real-world database representing a large U.S. health plan	Tipo de estudo - abstract
Humbert et al, 2007	Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Humbert et al, 2013	Efficacy of riociguat in pretreated versus treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III patent-1 study	Tipo de estudo - abstract
Humpl et al, 2005	Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Huo et al, 2016	Evaluation of efficacy, safety and tolerability of Ambrisentan in Chinese adults with pulmonary arterial hypertension: a prospective open label cohort study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Iacovidou et al, 2012	The use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review of the literature	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Ilsar et al, 2010	Bosentan and improved pulmonary endothelial function in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Isa et al, 2004	Aerosolized iloprost combined with a phosphodiesterase inhibitor in the treatment of primary pulmonary hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Ivy et al, 2008	Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Jackson et al, 2002	Sildenafil for primary pulmonary hypertension: short and long-term symptomatic benefit	Tipo de estudo – relato de caso
Jaijee et al, 2010	Bosentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Simple and Complex Congenital Heart Disease	Tipo de estudo - abstract
Jain et al, 2017	Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Janjindamai et al, 2013	Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Jansa et al, 2013	Comparison of hemodynamic parameters in patients with inoperable and persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Phase III CHEST-1 study	Tipo de estudo - abstract
Jansa et al, 2020	The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - results of a retrospective clinical registry	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica

Autor	Título	Motivo exclusão
Jimenez et al, 2017	Determining The Value of Selexipag For The Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In Spain By Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)	Tipo de estudo - simulação
Jimenez et al, 2017	Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA)	Tipo de estudo - simulação
Jing et al, 2008	[Effects of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension: a pilot study of 21 patients]	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Jing et al, 2010	Efficacy, safety and tolerability of bosentan in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Jing et al, 2013	Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Phase III PATENT-1 study	Tipo de estudo - abstract
Jing et al, 2013	Addition of beraprost to existing sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, open-label study (best study)	Tipo de estudo - abstract
Kaemmerer et al, 2020	Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Kang et al, 2014	Improved survival of Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after the introduction of targeted therapies	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Karatza et al, 2004	Treatment of primary pulmonary hypertension with oral sildenafil	Tipo de estudo – relato de caso
Karatza et al, 2005	Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Karelkina et al, 2020	Temporarily switching from oral to intravenous selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: safety, tolerability, and pharmacokinetic results from an open-label, phase III study	Tipo de estudo – transição de medicamento
Keir et al, 2013	Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Tipo de estudo - abstract
Kenyon et al, 2003	Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Keogh et al, 2009	Ambrisentan therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension: 2 year follow-up	Tipo de estudo - abstract
Keogh et al, 2011	The Bosentan Patient Registry: long-term survival in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Keogh et al, 2011	Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Khorana et al, 2011	Outcome of oral sildenafil therapy on persistent pulmonary hypertension of the newborn at Queen Sirikit National Institute of Child Health	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Kilpatrick et al, 2010	A single centre experience with bosentan	Tipo de estudo - abstract
Kim et al, 2008	Pulmonary Arterial Hypertension in Children: A Single Center Experience	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Kim et al, 2013	Hemodynamic assessment of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the phase iii chest-1 study	Tipo de estudo - abstract
Kim et al, 2019	Long-Term Clinical Course of the First 250 Patients Treated with Selexipag in Real-World Settings from the Sphere Registry (Selexipag:The Users Drug Registry)	Tipo de estudo – abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Kim et al, 2021	Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Kirtania et al, 2019	Effect of Combination Therapy of Endothelin Receptor Antagonist and Phosphodiesterase-5 Inhibitor on Clinical Outcome and Pulmonary Haemodynamics in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-Analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Klinger et al, 2009	Long-term hemodynamic improvements in pulmonary hypertension with Ambrisentan therapy	Tipo de estudo - abstract
Koo et al, 2019	Transition from intravenous treprostinil to enteral selexipag in an infant with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – transição de medicamento
Kramm et al, 2005	Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy	Intervenção – avaliação após procedimento cirúrgico.
Kuang et al, 2007	[Efficacy and safety of sildenafil therapy in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis]	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Kuang et al, 2018	The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Kuang et al, 2019	The Efficacy and Safety of Aerosolized Iloprost in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Kuang et al, 2021	Efficacy and Safety of Long-Term Oral Bosentan in Different Types of Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Kumar et al, 2009	Impact of Sildenafil on Cardiac Structure and Function in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Kuntz et al, 2016	Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Kuroda et al, 2020	Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Kuschner et al, 2006	Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Kylhammar et al, 2014	Prognosis and response to first-line single and combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Labbe et al, 2010	Clinical review and long-term outcomes in 29 children with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Lafuente-Romero et al, 2021	Selexipag use for paediatric pulmonary hypertension: a single centre report focussed on congenital heart disease patients	População – malformação cardíaca congênita
Lajoie et al, 2016	Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Lajoie et al, 2018	Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal

Autor	Título	Motivo exclusão
Lang et al, 2015	Effect of selexipag on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: Results from the GRIPHON study	Tipo de estudo – abstract
Lange et al, 2020	Clinical characteristics and treatment patterns in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) initiating selexipag in the exposure observational study	Tipo de estudo – abstract
Langleben et al, 2013	Baseline characteristics and response to treatment in pretreated versus treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III patent-1 study	Tipo de estudo - abstract
Langleben et al, 2016	Selexipag for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) after defect correction: Insights from the randomised controlled griphon study	Tipo de estudo – abstract
Langleben et al, 2019	The Impact of Time from Diagnosis at Baseline on Long-Term Outcome in the Griphon Study: Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension (Pah)	Tipo de estudo – abstract
Lee et al, 2013	Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Levinson et al, 2011	Combination therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Li et al, 2020	Efficacy and safety of ambrisentan in Chinese patients with connective tissue disease-pulmonary arterial hypertension: a post-hoc analysis	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Limsuwan et al, 2009	Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Ling et al, 2015	Bosentan in pulmonary hypertension secondary to unilateral absence of a pulmonary artery	Tipo de estudo – carta ao editor
Liu et al, 2005	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Liu et al, 2006	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Liu et al, 2009	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Liu et al, 2013	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Liu et al, 2016	Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Lohia et al, 2015	Efficacy of Sildenafil in Secondary Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Lopez et al, 2017	Clinical characteristics and survival of patients with pulmonary hypertension: a 40-month mean follow-up	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Lu et al, 2010	Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart Disease	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Lu et al, 2011	Sildenafil therapy for pulmonary hypertension: a prospective study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Lunardini et al, 2011	Advanced therapies in adult and pediatric patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Mid-term follow-up results	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Maki et al, 2020	The Clinical Efficacy of Endothelin Receptor Antagonists in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados conforme geração.
Marin et al, 2014	Sildenafil dosing and outcomes in pediatric pulmonary hypertension, data from the Spanish registry for pediatric pulmonary hypertension (REHIPED)	Tipo de estudo - abstract
Marotta et al, 2007	Two-years therapy with bosentan of pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Marquez-Gonzalez et al, 2020	Use of sildenafil for pulmonary hypertension in neonates	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Mathai et al, 2007	Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Mathai et al, 2015	Study design of the motion trial: Measuring outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension not on active treatment	Tipo de estudo - abstract
Mathai et al, 2017	Intervenção – ausência de tratamento comparador	Tipo de estudo – protocolo de pesquisa
Mathier et al, 2009	Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension in the modern era: Data from the quality enhancement research initiative	Tipo de estudo - abstract
Mayer et al, 2013	Efficacy of riociguat in patients with inoperable CTEPH vs persistent/recurrent PH after pulmonary endarterectomy (PEA): Results from the phase III CHEST-1 study	Tipo de estudo - abstract
Mazzanti et al, 2011	Triple combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects	Tipo de estudo - abstract
Mazzanti et al, 2012	A randomized open label study comparing first-line treatment with bosentan or sildenafil in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Mazzanti et al, 2013	A randomized open label study comparing first-line treatment with bosentan or sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	Tipo de estudo - abstract
Mazzanti et al, 2013	A randomized open label study comparing first-line treatment with bosentan or sildenafil in pulmonary arterial hypertension (PAH): Long-term results	Tipo de estudo - abstract
McConnell et al, 2011	A Multicenter, Retrospective Study of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Who Received Inhaled Iloprost for More Than One Year	Tipo de estudo - abstract
McConnell et al, 2020	Comparative effectiveness of oral prostacyclin pathway drugs on hospitalization in patients with pulmonary hypertension in the United States: a retrospective database analysis	Intervenção – comparador trepostinila
McGoon et al, 2010	Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension receiving concomitant sildenafil therapy: An analysis of the aries-3 study	Tipo de estudo - abstract
McLaughlin et al, 2014	Effect of bosentan and sildenafil combination therapy on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from the compass-2 study	Tipo de estudo - abstract
McLaughlin et al, 2015	A comparison of characteristics and outcomes of patients with atypical and classical pulmonary arterial hypertension from the ambition trial	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
McLaughlin et al, 2015	Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: Results of the GRIPHON study	Tipo de estudo – abstract
McLaughlin et al, 2018	Baseline and demographic data on the first 250 patients from sphere (uptravi® [selexipag]: The users drug registry)	Tipo de estudo – abstract
McLaughlin et al, 2019	P3671Selexipag dosing and titration in the first 500 patients enrolled in SPHERE (SelexiPag: tHe UsErs dRug rEgistry)	Tipo de estudo – abstract
McLaughlin et al, 2020	Characteristics and clinical course of the first 500 patients (pts) from SPHERE (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry) receiving selexipag in real-world clinical practice	Tipo de estudo – abstract
McLaughlin et al, 2021	Initial Triple Oral Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Extended Long-Term Outcome Data from TRITON	Tipo de estudo - abstract
McLaughlin, 2006	Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan	Intervenção – comparado com epoprostenol
Mehralizadeh et al, 2020	Comparison of the effects of bosentan and sildenafil in the treatment of persistent pulmonary arterial hypertension in infants	Desfecho – ausência dos desfechos de interesse
Minai et al, 2006	Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Minamishima et al, 2013	Clinical effect of ambrisentan in pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Miwa et al, 2018	Long-term outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension at a single Japanese pulmonary endarterectomy center	Tipo de estudo - abstract
Miyakawaa et al, 2013	Short-term drug interaction of bosentan and sildenafil under thelong-term use in patients with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Momoi et al, 2021	Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension	Intervenção – associação com macitentan
Muller et al, 2019	Pdg37 Real-World Use of Selexipag and Other Pulmonary Arterial Hypertension (Pah) Therapies: An Observational Cohort Study in Patients with Pah (Exposure)	Tipo de estudo – abstract
Murali et al, 2010	Differences between idiopathic pulmonary arterial hypertension and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension after 16 weeks of bosentan monotherapy: The compass-3 study	Tipo de estudo - abstract
Murali et al, 2010	286: Effect of 16 Weeks of Bosentan-Based Therapy on Cardiac MRI (cMRI) Derived Ventricular Function, 6-Minute Walk Test Distance (6MWD) and Borg Dyspnea Index (BDI) in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results from the COMPASS-3 Study	Tipo de estudo - abstract
Mychaskiw et al, 2010	Evaluation of sildenafil treatment on functional health status in patients with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Naclerio et al, 2010	Efficacy of bosentan in the treatment of a patient with mixed connective tissue disease complicated by pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Neki et al, 2009	Sildenafil in the treatment of primary pulmonary hypertension - A case report	Tipo de estudo – relato de caso

Autor	Título	Motivo exclusão
O'Callaghan et al, 2010	Evidence for the use of combination targeted therapeutic approaches for the management of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
O'Connell et al, 2016	Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Olguin et al, 2015	Treatment of pulmonary arterial hypertension using extemporaneous formulation of sildenafil in Mexican children	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Olin et al, 2011	A 7-year-old with pulmonary hypertension	Desfecho – avaliado pressão arterial sistólica
Oliveira et al, 2005	Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children and adolescents	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Oliveira et al, 2007	Pulmonary arterial hypertension--experience of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Olschewski et al, 2000	Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Olschewski et al, 2009	Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Onen et al, 2006	Inhaled iloprost as a long-term additional therapy to oral sildenafil in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Onen et al, 2010	Efficacy of long-term oral monotherapy and additional effect of inhaled iloprost in patients with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Opitz et al, 2003	Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation	Intervenção – comparador não definido nas perguntas de pesquisa
Opitz et al, 2005	Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Opitz, 2014	Iloprost for the treatment of chronic pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Oriaku et al, 2020	Transition from selexipag to oral treprostinil in a patient with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – transição de medicamento
Otair et al, 2013	Iloprost as Adjuvant to Sildenafil in Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Oudiz et al, 2004	Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Oudiz et al, 2007	Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension	Comparador – uso de varfarina
Oudiz et al, 2011	ATHENA -1: Hemodynamic Improvements Following the Addition of Ambrisentan to Background PDE5i Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Oudiz et al, 2013	Effects of oral sildenafil treatment on exercise capacity in children with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Özkan et al, 2013	Clinical Characterization and Survival in Patients With Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Padelletti et al, 2013	Effect of bosentan on pulmonary hypertension secondary to systolic heart failure	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Palii et al, 2013	Efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension secondary to congenital systemic-to-pulmonary shunts	Tipo de estudo - abstract
Palii et al, 2014	O-024 Outcome Research In 77 Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Sildenafil: A Double-blind, Randomised Controlled Study	Tipo de estudo - abstract
Palii et al, 2018	5071The monocentric, double-blind, placebo-controlled research of sildenafil impact in pediatric patients with secondary pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Pallazola et al, 2017	Functional outcomes of selexipag versus inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – abstract
Parikh et al, 2020	Experience in Transitioning From Parenteral Prostacyclins to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo – transição de medicamento
Park et al, 2018	Change in objective parameters after long-term selexipag therapy for pulmonary arterial hypertension: A single-center observational study	Tipo de estudo – abstract
Peacock et al, 2015	Ambrisentan for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a review	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Perez et al, 2015	Sildenafil in Term and Premature Infants: A Systematic Review	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Petrovic et al, 2020	Comparative effectiveness of pulmonary arterial hypertension drugs in treatment-naive patients: a network meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Petrovic et al, 2020	A Bayesian Network Meta-analysis of Add-on Drug Therapies Specific for Pulmonary Arterial Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Poch, 2016	Case report: a patient with pulmonary arterial hypertension transitioning from a PDE-5 inhibitor to Riociguat	Tipo de estudo – relato de caso
Pohar et al, 2009	Drugs for pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the clinical-effectiveness of combination therapy	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Preston et al, 2016	Management of selexipag interruptions in the GRIPHON study	Tipo de estudo – abstract
Pugh et al, 2013	Combination therapy in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Qasim et al, 2018	Sildenafil Use in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension: A Case Series	Tipo de estudo – relato de caso
Raina et al, 2017	Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series	Tipo de estudo – relato de caso
Ramos et al, 2013	Riociguat improves excessive exercise ventilation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Raposo-Sonnenfeld et al, 2007	Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Raut et al, 2014	Comparison of ambrisentan with sildenafil in congenital heart disease with irreversible pulmonary artery hypertension	Tipo de estudo - abstract
Ribera et al, 2020	Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to chronic lung disease: A multicentre study	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Richter et al, 2017	Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to chronic lung disease: A multicentre study	Tipo de estudo - abstract
Richter et al, 2018	Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Rivera-Lebron et al, 2017	Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Rizzo et al, 2011	Double combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects	Tipo de estudo - abstract
Rodriguez-Castano et al, 2016	Oral Sildenafil for Severe Pulmonary Hypertension Developing after Ibuprofen Use in a Neonate	Tipo de estudo – relato de caso
Rossi et al, 2020	Upfront triple oral combination therapy including selexipag in a high-risk patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report	Tipo de estudo – relato de caso
Rothman et al, 2020	Hemodynamic and clinical effects of selexipag in children with pulmonary hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Rubin et al, 2013	Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): 1-Year Results from the PATENT-2 Long-term Extension Study	Tipo de estudo - abstract
Rubin et al, 2013	Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A phase III long-term extension study (patent-2)	Tipo de estudo - abstract
Safdar et al, 2009	Outcome of pulmonary hypertension subjects transitioned from intravenous prostacyclin to oral bosentan	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Safdar et al, 2011	Effect of transition from sitaxsentan to ambrisentan in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – avaliação de transição entre medicamentos
Safdar et al, 2017	Single center experience in transitioning pulmonary arterial hypertension patients from intravenous epoprostenol to oral selexipag	Tipo de estudo – abstract
Said et al, 2015	AMBITION: An important piece in the therapeutic puzzle of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Saji et al, 2016	Efficacy and Safety of Inhaled Iloprost in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension- Insights From the IBUKI and AIR Studies	Tipo de estudo – análise de estudos agrupados
Sakao et al, 2012	Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Santos-Martinez et al, 2015	Combined treatment of sildenafil and inhaled iloprost in pediatric patients with severe pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Sarigul et al, 2010	Use of oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital cardiac surgery	Tipo de estudo - abstract
Sastry et al, 2002	A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Sastry et al, 2004	Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study	Tipo de estudo – crossover
Sastry et al, 2007	Sildenafil improves survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Satoh et al, 2011	A phase III, multicenter, collaborative, open-label clinical trial of sildenafil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Sawachi et al, 2015	A retrospective database study to investigate the morbidity and pharmaceutical intervention of pulmonary arterial hypertension in Japan	Tipo de estudo - abstract
Schoen et al, 2014	Diagnosis, perioperative monitoring, and treatment of patients with pulmonary hypertension and/or right ventricular dysfunction in Germany: results of a postal survey	Tipo de estudo - abstract
Segrera et al, 2016	Open label study of ambrisentan in patients with exercise induced pulmonary arterial hypertension (EiPAH)	Tipo de estudo - abstract
Segrera et al, 2017	Open label study of ambrisentan in patients with exercise pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Shah et al, 2007	Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Shah et al, 2011	Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Shah et al, 2019	A single center experience of transitioning stable pulmonary arterial hypertension patients from parenteral prostacyclin therapy to oral selexipag	Tipo de estudo – abstract
Shapiro et al, 2012	Athena-1: Long term clinical improvements following the addition of ambrisentan to background pde5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – abstract
Shapiro et al, 2017	Clinical and hemodynamic improvements after adding ambrisentan to background PDE5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension exhibiting a suboptimal therapeutic response (ATHENA1)	Intervenção – Tadalafil foi associado aos tratamentos observados
Shi et al, 2018	The clinical observation and security of Bosentan in treatment of 32 cases of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Shigyo et al, 2015	Efficacy and safety of first-line oral triple upfront combination therapy in severe pulmonary arterial hypertension patients.	Tipo de estudo - abstract
Silva et al, 2017	A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Pharmacotherapeutic Monotherapy and Placebo for Pulmonary Artery Hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Simiyu et al, 2016	Sildenafil in management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: report of two cases	Tipo de estudo – relato de caso
Simonneau et al, 2008	Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial	Intervenção – associação de epoprostenol e sildenafil.
Simonneau et al, 2010	An interim analysis of long-term outcomes in patients treated with bosentan in the double-blind or open-label extension to the early trial	Tipo de estudo - abstract
Simonneau et al, 2011	An interim analysis of long-term outcomes in patients treated with bosentan in the double-blind or open-label extension to the early trial	Tipo de estudo - abstract
Simonneau et al, 2012	Long-term safety, efficacy and survival outcomes of pulmonary arterial hypertension in who functional class ii patients treated with Bosentan	Tipo de estudo - abstract
Simonneau et al, 2013	Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): 1-Year Results from the CHEST-2 Long-term Extension Study	Tipo de estudo - abstract

Autor	Título	Motivo exclusão
Simonneau et al, 2013	An interim analysis of the phase III riociguat long-term extension study in CTEPH (CHEST-2)	Tipo de estudo - abstract
Singh et al, 2006	A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension	Tipo de estudo - crossover
Singh et al, 2015	Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A short-term study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Sitbon et al, 2003	Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Sitbon et al, 2015	Effect of selexipag on longterm outcomes in key subgroups of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): GRIPHON study results	Tipo de estudo – abstract
Sitbon et al, 2020	Long-term outcomes with initial triple oral therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from TRITON	Tipo de estudo - abstract
Söderberg et al, 2020	Contemporary Treatment Patterns in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insight from the Observational Exposure Study	Tipo de estudo - abstract
Solana et al, 2021	Real world experience of selexipag for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – abstract
Sood et al, 2019	Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the phase 4 MOTION study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Spring et al, 2008	Sildenafil for pulmonary hypertension: dose-dependent improvement in exercise performance	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Stafkey-Mailey et al, 2019	A real-world health insurance claims analysis of oral prostacyclin class therapy utilization and outcomes	Tipo de estudo - abstract
Steen, 2009	Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Patients with pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
Steinhorn et al, 2009	Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Steinhorn et al, 2014	Bosentan as adjunctive therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: Results of the future-4 study	Tipo de estudo - abstract
Sun et al, 2012	Inhaled low-dose iloprost for pulmonary hypertension: a prospective, multicenter, open-label study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Tabar et al, 2018	The Use of Bosentan in Persistent Pulmonary Hypertension	Tipo de estudo - abstract
Tacoy et al, 2008	Successful switch from inhaler iloprost to treatment in a patient who initially presented with pulmonary arterial hypertension and diagnosed as SLE	Tipo de estudo – relato de caso
Taçoy et al, 2014	Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: Single center experience	Tipo de estudo - abstract
Tacoy et al, 2015	Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: Single Centre Long-term Experience	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Taçoy et al, 2015	Combination therapy in pulmonary arterail hypertension: Single center long-term experience	Tipo de estudo - abstract
Tan et al, 2015	Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective study of efficacy and safety	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Tanabe et al, 2017	Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Tanabe et al, 2020	Selexipag for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japanese Patients- A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Tapson et al, 2016	Anticoagulant Therapy Is Not Associated with Long Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Insights from the GRIPHON Study	Tipo de estudo - abstract
Taran et al, 2018	Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Thenappan et al, 2020	Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance in the PATENT and CHEST studies	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Torres et al, 2010	Correlation of right heart catheterization (RHC) parameters and functional tests after 16 weeks of bosentan-based therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): The COMPASS-3 study	Tipo de estudo - abstract
Torres et al, 2011	Safety and efficacy of bosentan in combination with sildenafil in pulmonary arterial hypertension: The COMPASS-3 study	Tipo de estudo - abstract
Torres et al, 2011	COMPASS-3: Quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Torres, 2009	Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: Single center experience	Tipo de estudo - abstract
Tsang et al, 2018	Pcv7 - Comparative Effectiveness of Oral Prostacyclin Pathway Drugs on Hospitalization among Patients with Pulmonary Hypertension: A Retrospective Administrative Claims Study in a Managed Care Population in the Us	Tipo de estudo - abstract
Tse et al, 2012	Trial watch: Phase III success for first-in-class pulmonary hypertension drug	Tipo de estudo – protocolo de estudo
Tselios et al, 2016	Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: A single centre experience	Tipo de estudo - abstract
Uthman et al, 2010	Meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Vachiery et al, 2010	Safety and tolerability of a 10-mg intravenous bolus sildenafil dose in patients with pulmonary arterial hypertension and comparison of its pharmacokinetics with a 20-mg oral sildenafil dose	Tipo de estudo - abstract
Vachiery et al, 2011	Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension	Desfecho – ausência dos desfechos de interesse
Vachiery et al, 2011	Sildenafi l use in pulmonary hypertension: The Belgian experience	Tipo de estudo - abstract
Vachiery et al, 2014	Pulmonary arterial hypertension in a contemporary drug registry: Results of the volt study, with an emphasis on PAH associated with connective tissue disease	Tipo de estudo - abstract
Vachiery et al, 2017	Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Valerio et al, 2010	Switch from bosentan to sildenafil in COPD patients affected by pulmonary hypertension	Tipo de estudo - abstract
van Loon et al, 2007	Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist?	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Vegh et al, 2006	Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost	Tipo de estudo – relato de caso
Vikas et al, 2020	Sildenafil Improves Right Ventricular Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients with Biventricular Dysfunction: Results from a Randomised Study	População – disfunção cardíaca
Vitulo et al, 2017	Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial	População – Hipertensão pulmonar tromboembólica
Vizza et al, 2013	Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - abstract
Vizza et al, 2018	The impact of delayed treatment on 6-minute walk distance test in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Wang et al, 2014	Improved survival of idiopathic pulmonary arterial hypertension after initiation of bosentan therapy from 2003 in a Tertiary Medical Center in Taiwan	Tipo de estudo - abstract
Wang et al, 2014	Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Wang et al, 2016	Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Wang et al, 2018	A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Watanabe et al, 2002	Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension	Tipo de estudo – relato de caso
Webb et al, 2015	Sildenafil improves renal function in patients with pulmonary arterial hypertension	População – composta por 2 ECR (SUPER-1 e SUPER-2)
Wei et al, 2016	Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists: Insights From the Meta-Analysis of 4894 Patients From 24 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Wong et al, 2007	Oral sildenafil therapy improves health-related quality of life and functional status in pulmonary arterial hypertension	Tipo de estudo – carta ao editor
Wong et al, 2011	Comparative effectiveness of endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension (a pilot study)	Tipo de estudo - abstract
Yanagisawa et al, 2012	Long-term effects of sildenafil as a first-line drug for pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Yanagisawa et al, 2012	Impact of first-line sildenafil monotreatment for pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Yilmaz et al, 2012	Inhaled iloprost in the treatment of persistent pulmonaary hypertension of the newborn infants: The impact of prematurity on response to treatment	Tipo de estudo - abstract
Yilmaz et al, 2012	Op-136 Inhaled Iloprost in the Treatment of Persistent Pulmonaary Hypertension of the Newborn Infants: The Impact of Prematurity on Response to Treatment	Tipo de estudo - abstract
Yilmaz et al, 2014	Inhaled iloprost in preterm infants with severe respiratory distress syndrome and pulmonary hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador

Autor	Título	Motivo exclusão
Yilmaz et al, 2014	Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn	Tipo de estudo - abstract
Yoshida et al, 2011	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Yoshida et al, 2012	Long-term safety and efficacy of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Zeng et al, 2012	Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Intervenção – um dos grupos era composto por digoxina, anticoagulantes orais, diuréticos e bloqueadores de cálcio.
Zhang et al, 2011	Acute hemodynamic responses to adenosine and iloprost in patients with congenital heart defects and severe pulmonary arterial hypertension	Comparador – adenosina
Zhang et al, 2011	Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era	Intervenção – os medicamentos foram agrupados
Zhang et al, 2015	Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Zhang et al, 2016	Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Analogs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Network Meta-Analysis	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Zhang et al, 2020	Safety and effect of sildenafil on treating paediatric pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis on the randomised controlled trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Zhao et al, 2019	Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension : A meta-analysis of randomized controlled trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Zheng et al, 2018	Efficacy and safety of oral targeted therapies in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials	Tipo de estudo - Revisão. Os estudos da revisão estão incluídos na busca principal
Zhu et al, 2017	Bosentan for severe pulmonary hypertension associated with congenital heart disease in children a single center open label prospective study	Tipo de estudo - abstract
Zhuang et al, 2014	Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension	Intervenção – associação de ambrisentan e taladafil
Zuckerman et al, 2011	Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease	Intervenção – ausência de tratamento comparador
Zuk et al, 2016	Prognosis in children with pulmonary arterial hypertension: 10-year single-centre experience	Intervenção – os medicamentos foram agrupados

ANEXO 1 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Brasília – DF

Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica (EA) da ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta EA foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança da ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar no SUS. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HAP.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AE.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional da Avaliação Econômica

A avaliação econômica visa subsidiar as decisões com o uso adequado de evidências clínicas por meio de uma consideração organizada dos efeitos das alternativas disponíveis, custos de saúde e outros efeitos considerados valiosos. As evidências devem ser baseadas nos resultados de análises de eficácia e segurança, obtidas de forma sistemática, interpretado de forma adequada (incluindo uma avaliação de sua relevância e potencial para viés) e, então, quando apropriado, sintetizado para fornecer estimativas dos parâmetros-chave, conforme visto anteriormente por meio da revisão sistemática [1-3]. Portanto, avaliações econômicas e clínicas não são abordagens alternativas para atingir o mesmo fim, mas complementares [4-6].

A avaliação econômica busca apoiar uma gama de decisões muito diferentes, mas inevitáveis nos cuidados de saúde. O fator chave para a compreensão da avalição econômica consiste na ponderação quanto à satisfação com a forma que os recursos em saúde estão sendo gastos [4-8]. Nesse sentido, para avaliar a relação entre os custos e a efetividade de tratamentos medicamentosos para hipertensão arterial pulmonar, foi elaborado um estudo econômico completo, a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste documento.

Ao considerar os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (ambrisenatana, bosentana, iloprosta, Selexipague e sildenafila) e os medicamentos em avaliação para incorporação (silfenafila em alta dose, iloprosta associado a bosentana e silfenafila associado a bosentana), foi identificada evidência para os desfechos primários (sobrevida livre de transplante, mortalidade e piora clínica) e secundários (classe funcional, pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, eventos adversos graves e não graves). No entanto, não foram identificadas diferenças significativas entre os tratamentos avaliados para incorporação e os atualmente disponíveis no SUS para os desfechos sobrevida livre de transplante, mortalidade e evento adverso. Assim, durante a construção do presente modelo econômico foram considerados os desfechos de piora clínica e melhora da classe funcional, os quais foram provenientes dos dados da NMA. E para a composição final do modelo foram acessados estudos externos a respectiva NMA objetivando a mensuração dos dados de mortalidade (independentemente do tratamento) e os utilities para cada classe funcional, bem como o acompanhamento pelo *life time* da população.

3.2 Apresentação do modelo de avaliação econômica

Essa AE tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso da bosentana, ambrisentana, ilopostra, selexipague e riociguate comparada ao tratamento com sildenafila na perspectiva do no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-utilidade [ACU]) no Software TreeAge Pro 2021, R2, Williamstown, MA. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde e o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) *Task Force Report* [9, 10]. O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta os aspectos básicos considerados para a elaboração do respetivo modelo, os quais serão abordos de forma detalhada ao longo deste relatório.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores[6]	Ambrisentana (disponível no SUS) Bosentana (disponível no SUS) Iloprosta (disponível no SUS) Selexipague (disponível no SUS) Sildenafila (disponível no SUS) Sildenafila alta dose (em avaliação para incorporação) Iloprostra + bosentana (em avaliação para incorporação) Sildenafila + bosentana (em avaliação para incorporação)
Horizonte temporal	Sobrevida da população (*lifetime*).
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Piora clínica Melhora da classe funcional Mortalidade Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Medicamentos; Acompanhamento médico; Exames de diagnóstico por imagem; Exames laboratoriais; Hospitalização.
Moeda	Real (R$)
Modelo escolhido	Análise de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística – Método de Monte Carlo.
Premissas	I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes. II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. III. Não foi considerada a possibilidade de realização de transplante pulmonar. IV. Não foi considerado a possibilidade da ocorrência de eventos adversos.

[6] O tratamento composto por sildenafila 50 mg associado a iloprosta não foi avaliado devido a ausência de desfechos clínicos para a construção do modelo de econômico.

4. MÉTODOS

1.4.115. POPULAÇÃO-ALVO

A população deste modelo econômico será baseada na revisão sistemática deste do PTC (Anexo 2), ou seja, composta por pacientes com HAP.

1.4.116. PERSPECTIVA

Foi adotada a perspectiva do SUS.

1.4.117. INTERVENÇÃO E COMPARADORES

Os tratamentos avaliados serão ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague, sildenafila, sildenafila em alta dose, iloprosta associado a bosentana e sildenafila associado a bosentana. Os medicamentos listados estão disponibilizados no SUS, no entanto a atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HAP não recomenda a associação entre sildenafila, iloprosta, ambrisentana ou bosentana devido à ausência de evidências na época da publicação do documento (Portaria nº 35, de 16 de janeiro de 2014), assim os medicamentos comparadores serão os esquemas em monoterapia e a intervenção dos esquemas em terapia combinada, os quais estão listados a seguir: [11]

- Ambrisentana (disponível no SUS).
- Bosentana (disponível no SUS).
- Iloprosta (disponível no SUS).
- Selexipague (disponível no SUS).
- Sildenafila (disponível no SUS).
- Sildenafila alta dose (em avaliação para incorporação).
- Iloprostra + bosentana (em avaliação para incorporação).
- Sildenafila + bosentana (em avaliação para incorporação).

1.4.118. DESFECHOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA – MEDIDAS DE EFETIVIDADE

Os desfechos intermediários foram definidos pela ocorrência de piora clínica e melhora da classe funcional, por sua vez o desfecho final foi definido pela mortalidade. Os desfechos ocorrência de piora clínica e melhora da classe funcional apresentaram diferença significativa entre os tratamentos no PTC (Anexo 1), por sua vez o desfecho mortalidade não apresentou diferença significativa entre os tratamentos, no entanto foi considerado para a elaboração do modelo por ser um evento crítico e relevante para a prática clínica [12].

Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida [13-15].

1.4.119. MODELO ESCOLHIDO

As razões de custo-efetividade incrementais (ICER) de cada comparação foram obtidas por meio do modelos de transição de estado são comumente usados e são apropriados para modelar problemas clínicos que envolvem a mudança dos estados de saúde ao longo do tempo, ou quando o momento dos eventos é importante.[4, 6] Modelos de transição de estado que simulam simultaneamente uma coorte, também conhecidos como modelos de Markov, são uma ferramenta conveniente para calcular os custos de vida e expectativa de vida ajustada pela qualidade.[4, 6]. O modelo elaborado para o presente relatório considera cinco estados de saúde principais, sendo: 1) Classe Funcional I; 2) Classe Funcional II; 3) Classe Funcional III; 4) Classe Funcional IV; e 5) morte, conforme apresentado na Figura 1.

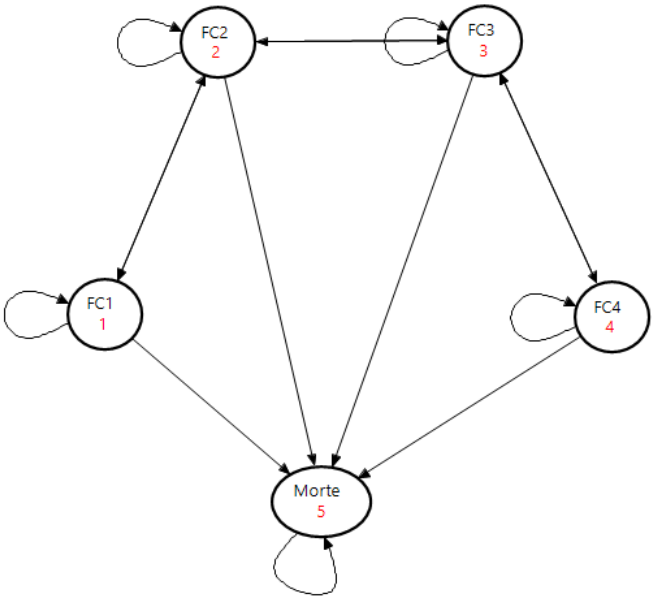


Figura 3. Diagrama de transição.

Foram estabelecidos ciclos anuais no modelo, sendo que no primeiro ciclo foi todos os pacientes iniciavam na Classe Funcional III considerando que no momento do diagnóstico aproximadamente 75% dos pacientes apresentaram HAP Classe Funcional III ou IV [11], assim como irá permitir a redução de até 2 classes funcionais ao longo do tratamento. Desta forma, a possiblidade de redução da classe funcional nos 2 primeiros ciclos e após esse período há possibilidade de manutenção da classe funcional ou piora, e em todos os ciclos foi considerado a possibilidade de morte. Foi utilizado a

correção de meio ciclo para os desfechos de *utility* e custos do tratamento medicamentoso, não foi considerada a correção de meio ciclo para os custos de acompanhamento devido a diferença do custo no primeiro ano para os demais [16].

1.4.120. HORIZONTE TEMPORAL

Será considerado como horizonte a sobrevida geral da população (*lifetime*).

1.4.121. TAXA DE DESCONTO

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade.

1.4.122. EFETIVIDADE E UTILIDADE

As medidas de efetividades intermediárias (piora clínica e melhora da classe funcional) foram obtidas por meio do resultado da NMA (anexo 1) e, posteriormente, convertidas para a taxa referente à duração do ciclo (anual) de cada um dos medicamentos para os desfechos avaliados[7], conforme demonstra o Quadro 2.

A probabilidade de mortalidade foi baseada em um estudo realizado por Benza e colaboradores com delineamento restrospectivo realizado nos Estados Unidos, o qual avaliou dados de 6.452 pacientes em tratamento com ERA no período de 2014 a 2015, desta forma foi calculada a probilidade de mortalidade anual destes pacientes [17]. A alteração da chance de mortalidade conforme classe funcional foi baseada em um estudo realizado por Thenappan e colabodores [18] com 576 participantes nos Estados Unidos. Isto é, as duas referências foram escolhidas e não foram baseadas em uma síntese de dados (NMA – anexo 1).

Quadro 2. Variáveis de transição.

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição	Referência
	Média	Desvio padrão		
Piora clínica				
Ambrisentana	0,185	0,081; 0,311	Beta	NMA
Bosentana	0,369	0,286; 0,455	Beta	NMA
Iloprosta	0,264	0,235; 0,421	Beta	NMA
Selexipague	0,361	0,311; 0,413	Beta	NMA
Sildenafila	0,434	0,343; 0,521	Beta	NMA
Iloprosta associado a bosentana	0,023	0,003; 0,100	Beta	NMA
Sildenafila associado a bosentana	0,390	0,304; 0,478	Beta	NMA
Sildenafila alta dose	0,569	0,476; 0,655	Beta	NMA
Melhora classe funcional				
Ambrisentana			Beta	NMA
Bosentana	0,865	0,787; 0,921	Beta	NMA

[7] Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press; 2006. 237 p.

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição	Referência
	Média	Desvio padrão		
Iloprosta	0,698	0,575; 0,798	Beta	NMA
Selexipague	0,086	0,055; 0,122	Beta	NMA
Sildenafila	0,419	0,325; 0,512	Beta	NMA
Iloprosta associado a bosentana	0,691	0,438; 0,868	Beta	NMA
Sildenafila associado a bosentana	0,394	0,304; 0,484	Beta	NMA
Sildenafila alta dose	0,532	0,436; 0,626	Beta	NMA
Mortalidade	0,158	0,148; 0,168	Log-normal	Benza 2020[17]
HR mortalidade classe funcional I	5,18	5,17; 5,19	Log-normal	Thenappan 2010 [18]
HR mortalidade classe funcional II	22,32	6,86; 74,31	Log-normal	Thenappan 2010 [18]
HR mortalidade classe funcional III	39,34	12,67; 125,04	Log-normal	Thenappan 2010 [18]
HR mortalidade classe funcional Iv	57,47	18,43; 183,43	Log-normal	Thenappan 2010 [18]

O valor da *utility* foi definido como com base no conceito elaborado por Keog e colaboradores[19], no qual os estados de saúde foram desenvolvidos com base conforme classe funcional (Quadro 3)[27]. O respectivo estudo foi elaborado considerando o contexto da população Australiana, o qual estimou a alteração da qualidade de vida mediante o uso de bosentana. Este indicador foi utilizado no respectivo modelo devido a possibilidade de atribuir diferente *utility* para cada classe funcional e pela indisponibilidade de dados da população Brasileira para cada um dos tratamentos avaliados no presente relatório de recomendação. Isto é, as duas referências foram escolhidas e não foram baseadas em uma síntese de dados (NMA – anexo 1).

Quadro 3. Cálculo de *utility*.

Variável	Média	Desvio Padrão	Distribuição
Classe funcional I	0,73	0,046	Beta
Classe funcional II	0,67	0,051	Beta
Classe funcional III	0,60	0,051	Beta
Classe funcional IV	0,52	0,051	Beta

1.4.123. LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

1.4.124. CUSTOS[8]

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores demonstrados nesta AE estão em real (R$). Foi utilizado o macrocusteio (*top-down*) na composição dos custos. O custo direto relacionado as consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP). Por sua vez, o custo dos medicamentos teve como referência os valores disponíveis na Base Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 19/02/2020 e 19/08/2021. O custo mínimo do selexipague foi baseado na proposta da Janssen-Cilag Farmacêutica referente ao relatório de recomendação nº 624, por sua vez o custo máximo foi padronizado para todas as doses no preço máximo observado conforme BPS.

O custo dos medicamentos levou em consideração a dose recomendada de administração e frequência de uso conforme bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa - https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos) e como considerou a forma de apresentação disponíveis para compra conforme o registro do BPS. Desta forma, o **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta os custos médios, m ínimos e máximo por dose unitária dos medicamentos.

Quadro 4. Custo dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Frequência*	Apresentação	Preço unitário		Código BPS
				Mínimo	Máximo	
Ambrisentana	5 mg	Uma vez ao dia	5 mg	27,76	51,90	BR0404655
Ambrisentana	10 mg	Uma vez ao dia	10 mg	32,80	107,64	BR0404656
Bosentana	62,5 mg	Duas vezes ao dia	62,5 mg	1,98	21,11	BR0280116
Bosentana	125 mg	Duas vezes ao dia	125 mg	31,36	2.331,60	BR0280115
Iloprosta	5 mcg	Seis a nove vezes ao dia (considerado seis vezes)	10 mcg/ml	24,69	25,51	BR0294881
Selexipague	200 mcg	Duas vezes ao dia	200 mcg	95,68	130,6	BR0465388
Selexipague	400 mcg	Duas vezes ao dia	400 mcg	95,68	130,6	BR0465385
Selexipague	600 mcg	Duas vezes ao dia	600 mcg	95,68	130,6	BR0465386
Selexipague	800 mcg	Duas vezes ao dia	800 mcg	95,68	130,6	BR0465387
Selexipague	1.000 mcg	Duas vezes ao dia	1.000 mcg	95,68	130,6	BR0465391
Selexipague	1.200 mcg	Duas vezes ao dia	1.200 mcg	95,68	130,6	BR0465389
Selexipague	1.400 mcg	Duas vezes ao dia	1.400 mcg	95,68	130,6	BR0465390
Selexipague	1.600 mcg	Duas vezes ao dia	1.600 mcg	95,68	130,6	BR0464164
Sildenafila	20 mg	Três vezes ao dia	20 mg	0,65	16,30	BR0319883

[8] Foi utilizado o custo mínimo para a realização do cenário base, por sua vez o custo máximo foi considerado para distribuição nas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Fonte: Bulas dos medicamentos registrados na Anvisa.

Os custos de acompanhamento consideraram consultas médicas com pneumologista, cardiologista, teste de caminhada, ecocardiograma, transaminases oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP) e hemograma completo, conforme recomendação do PCDT da HAP [11]. Foi adotado como pressuposto a estimativa de frequência mensal para a consulta médica em atenção especializada e exames laboratoriais. Para o eletrocardiograma e tomografia computadorizada foi estabelecida uma frequência a cada dois meses (Quadro 5).

Quadro 5. Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo unitário	Código SIGTAP
Acompanhamento			
Consulta médica em atenção especializada (Pneumologista)	Trimestral	10,00	03.01.01.007-2
Consulta médica em atenção especializada (Cardiologista)	Trimestral	10,00	03.01.01.007-2
Teste de caminhada	Trimestral	2,78	02.11.08.008-0
Ecocardiograma	Trimestral	39,94	02.05.01.003-2
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	Mensal no primeiro ano Trimestral após primeiro ano	2,01	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	Mensal no primeiro ano Trimestral após primeiro ano	2,01	02.02.01.065-1
Hemograma completo	Mensal nos primeiros 4 meses Após trimestral	4,11	02.02.02.038-0
Internação			
Tratamento de hipertensão pulmonar	Por evento	512,78	03.03.06.017-4

Desta forma, o custo direto foi dividido em terapia medicamentosa, acompanhamento e internação (Quadro 6). O custo da bosentana foi calculado considerado o uso da dosagem de 62,5 mg duas vezes ao dia por quatro semanas, sendo seguido pelo uso da dosagem de 125 mg duas vezes ao dia, para o primeiro ciclo e após foi considerado a manutenção da dosagem de 125 mg. O selexipague apresenta diferentes dosagens ao longo do ciclo de tratamento, no entanto como o custo de todas as apresentações foi padronizado, assim não houve necessidade de diferença dos custos por entre os ciclos. O custo mínimo da sildenafila em alta dose foi considerando a utilização de 40 mg (custo mínimo dose) três vezes ao dia e o custo máximo considerando 80 mg (custo máximo dose) três vezes ao dia. Salientamos que todos os regimes posológicos foram extraídos das bulas registradas na ANVISA.

Quadro 6. Custos do modelo por ciclo.

Item de custo	Custo por ciclo mínimo	Custo por ciclo máximo	Distribuição
Medicamento			
Ambrisentana (todos ciclos)	10.962,85	34.080,25	Uniforme
Bosentana (primeiro ciclo)	2.450,40	22.277,80	Uniforme
Bosentana (demais ciclos)	2.540,40	22.892,80	Uniforme
Iloprostra (todos ciclos)	54.049,20	55.866,90	Uniforme
Selexipague (todos ciclos)	69.846,40	95.338,00	Uniforme

Sildenafila (todos ciclos)	711,75	17.848,50	Uniforme
Iloprosta + bosentanta (primeiro ciclo)	56.499,60	78.144,70	Uniforme
Iloprosta + bosentanta (demais ciclo)	56.589,60	78.759,70	Uniforme
Sildenafila + bosentana (primeiro ciclo)	3.162,15	40.126,30	Uniforme
Sildenafila + bosentana (demais ciclos)	3.252,15	40.741,30	Uniforme
Sildenafila alta dose	1.423,50	71.394,00	Uniforme
Acompanhamento primeiro ano	372,02	-	Não aplicável
Acompanhamento anos subsequentes	283,40	-	Não aplicável
Internação	45,936	-	Não aplicável

1.4.125. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos [4, 6].

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) [4, 6]. Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais [4, 6].

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado (*Deterministic Sensitivity Analysis* [DSA]), o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele [6]. Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

A análise de sensibilidade probabilística foi feita pelo Método de Monte Carlo - MMC (*Probabilistic Sensitivity Analysis* [PSA]) foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas [6]. Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

1.4.126. PRESSUPOSTOS DO MODELO

I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
III. Não foi considerada a possibilidade de realização de transplante pulmonar.
IV. Não foi considerado a possibilidade da ocorrência de eventos adversos.

V. Os dados mortalidade e de utilidade do modelo foram escolhidos, pois não foi possível obter os parâmetros na NMA (anexo 1).

5. RESULTADOS

5.1 CENÁRIO BASE

A análise demonstrou que o tratamento baseado no sildenafila 20 mg apresentou o menor custo (R$ 13.302,96), e o sildenafila em alta dose apresentou menor efetividade (5,52 QALY). Por sua vez, o tratamento baseado em iloprosta associado ao bosentana apresentou o maior custo (R$ 1.112.894,00) e a maior efetividade (13,26 QALY). A figura 8 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade (Figura).

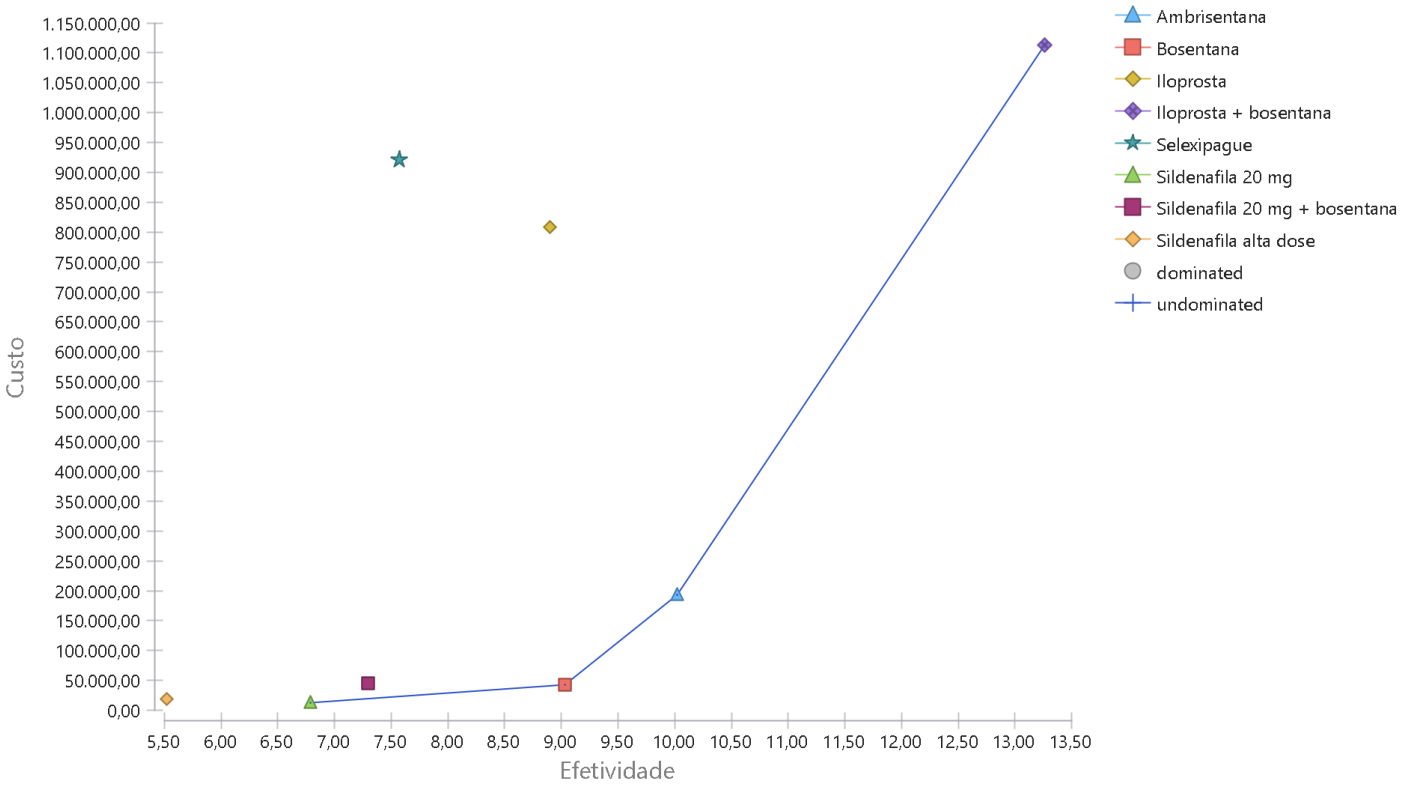


Figura 4. Análise de custo-efetividade – QALY.

A ACE demonstrou que ao comparar ao sildenafila 20 mg, desconsiderando os tratamentos que apresentaram RCEI negativa devido a menor efetividade e maior custo: o bosentana apresentou RCEI de R$ 12.985,57; sildenafila 20 mg associado a bosentana apresentou RCEI de R$ 62.541,08; ambrisentana apresentou RCEI de R$ 55.611,67; iloprosta apresentou RCEI de R$ 376.621,90; selexipague aprentou RCEI de R$ 1.163.048,00; iloprosta associado a bosentanta apresentou R$ 169.923,40. O Quadro 7. Análise de custo-efetividade – **Erro! Fonte de referência não**

encontrada.demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 7. Análise de custo-efetividade – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Sildenafila 20 mg	13.302,96		6,79			1.959,26	Não dominado
Sildenafila alta dose	18.683,93	5.380,97	5,52	-1,27	-4.243,87	3.383,63	Dominado
Bosentana	42.376,22	29.073,26	9,03	2,24	12.985,57	4.693,51	Não dominado
Sildenafila 20 mg + bosentana	45.095,07	31.792,12	7,30	0,51	62.541,08	6.178,98	Dominado
Ambrisentana	193.003,00	179.700,10	10,02	3,23	55.611,67	19.259,59	Não dominado
Iloprosta	809.001,80	795.698,80	8,90	2,11	376.621,90	90.873,25	Dominado
Selexipague	921.245,70	907.942,80	7,57	0,78	1.163.048,00	121.689,50	Dominado
Iloprosta + bosentana	1.112.894,00	1.099.591,00	13,26	6,47	169.923,40	83.922,93	Não dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

1.4.127. DSA

A análise do diagrama de tornado para efetividade demonstrou que o *utility* da classe funcional II, probabilidade de piora ou melhora clínica do iloprosta associado ao bosentana foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 5 Figura 4**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

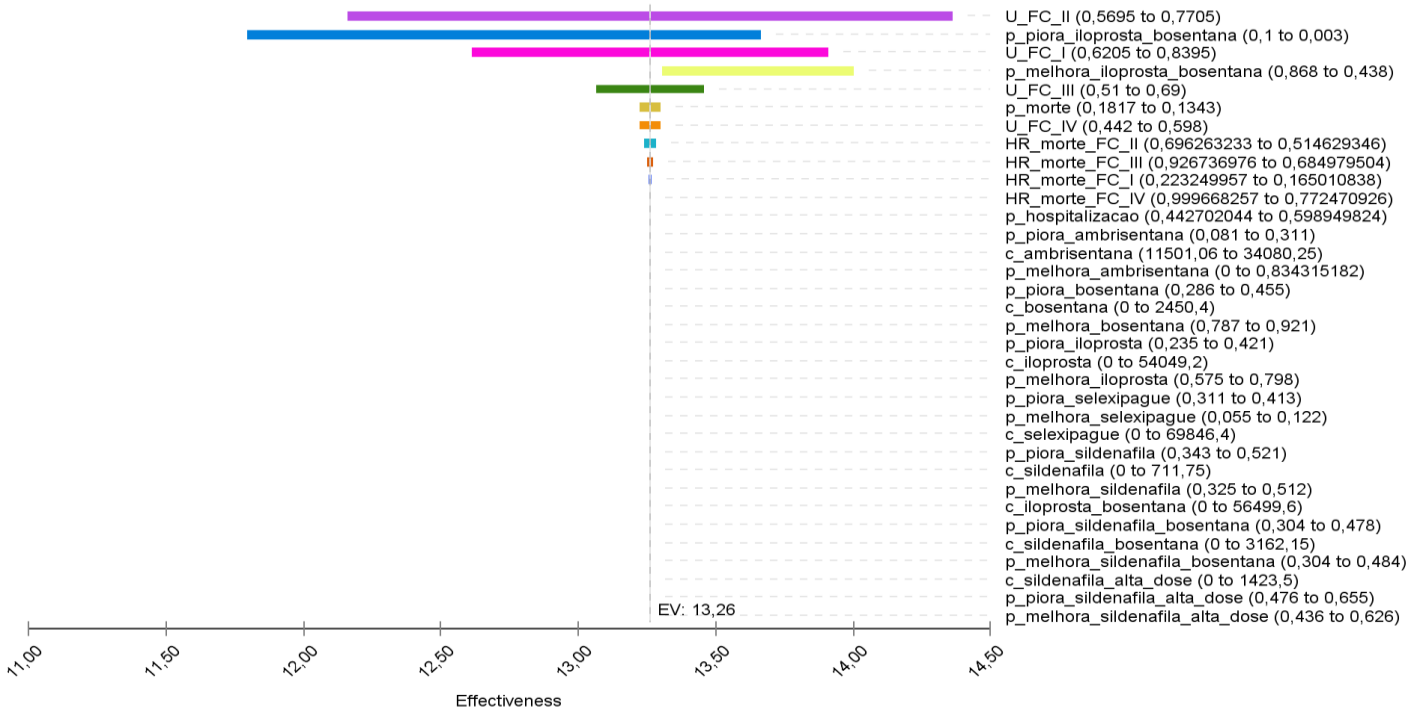


Figura 4. Diagrama de tornado para efetividade.

A análise do diagrama de tornado para custo demonstrou que o custo e probabilidade de piora clínica do sildenafila foram as variáveis que mais impactaram no modelo (Figura 6).

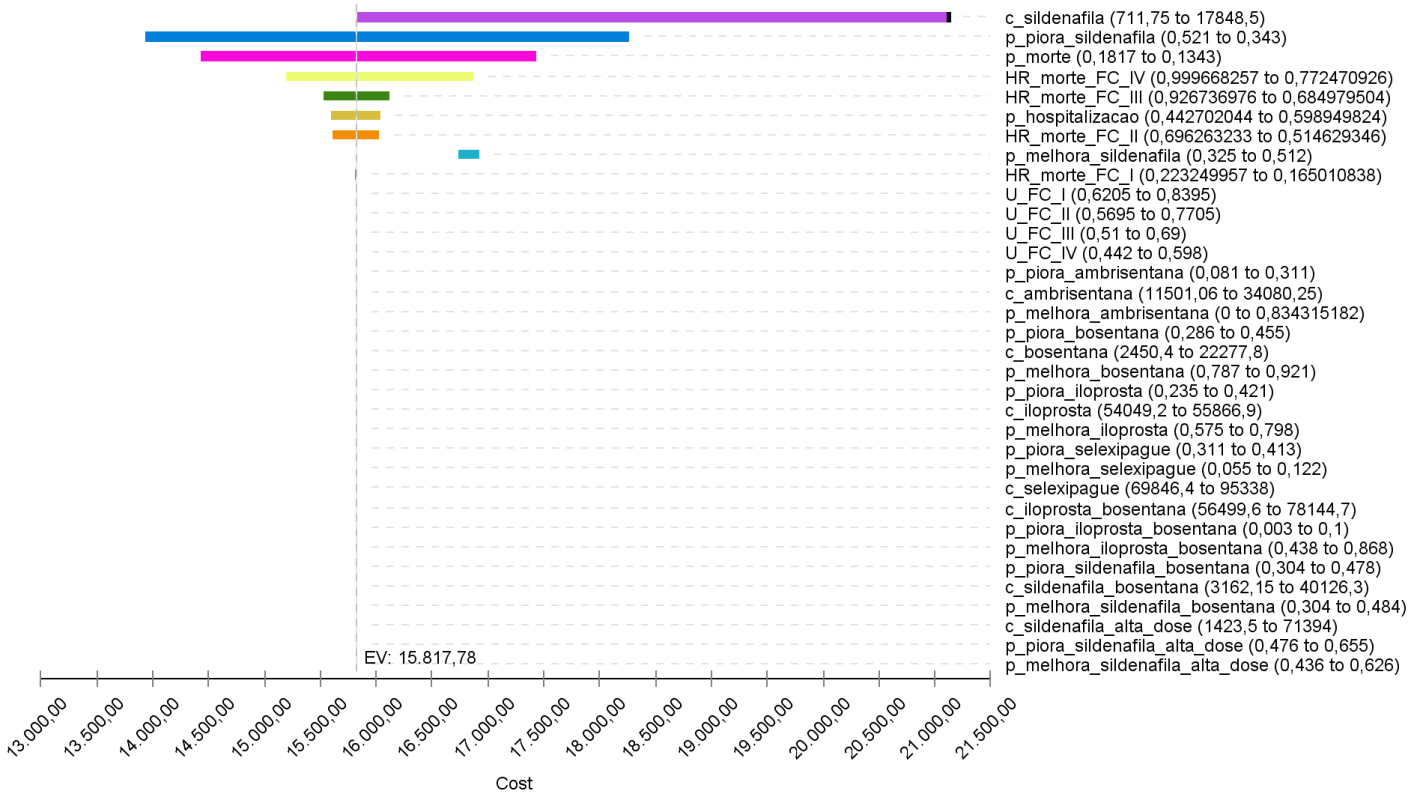


Figura 5. Diagrama de tornado para custo.

1.4.128. PSA

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis a sildenafila 20 mg foi a melhor terapia de escolha até o limiar de disposição a pagar utilizado, de até R$ 100.000, de R$ 100.000 a R$ 200.00 foi bosentana, de R$ 200.000 a R$ 300.000 foi ambrisentana e após esse limiar, iloprosta associado ao bosentana foi a melhor terapia de escolha (Figura 7).

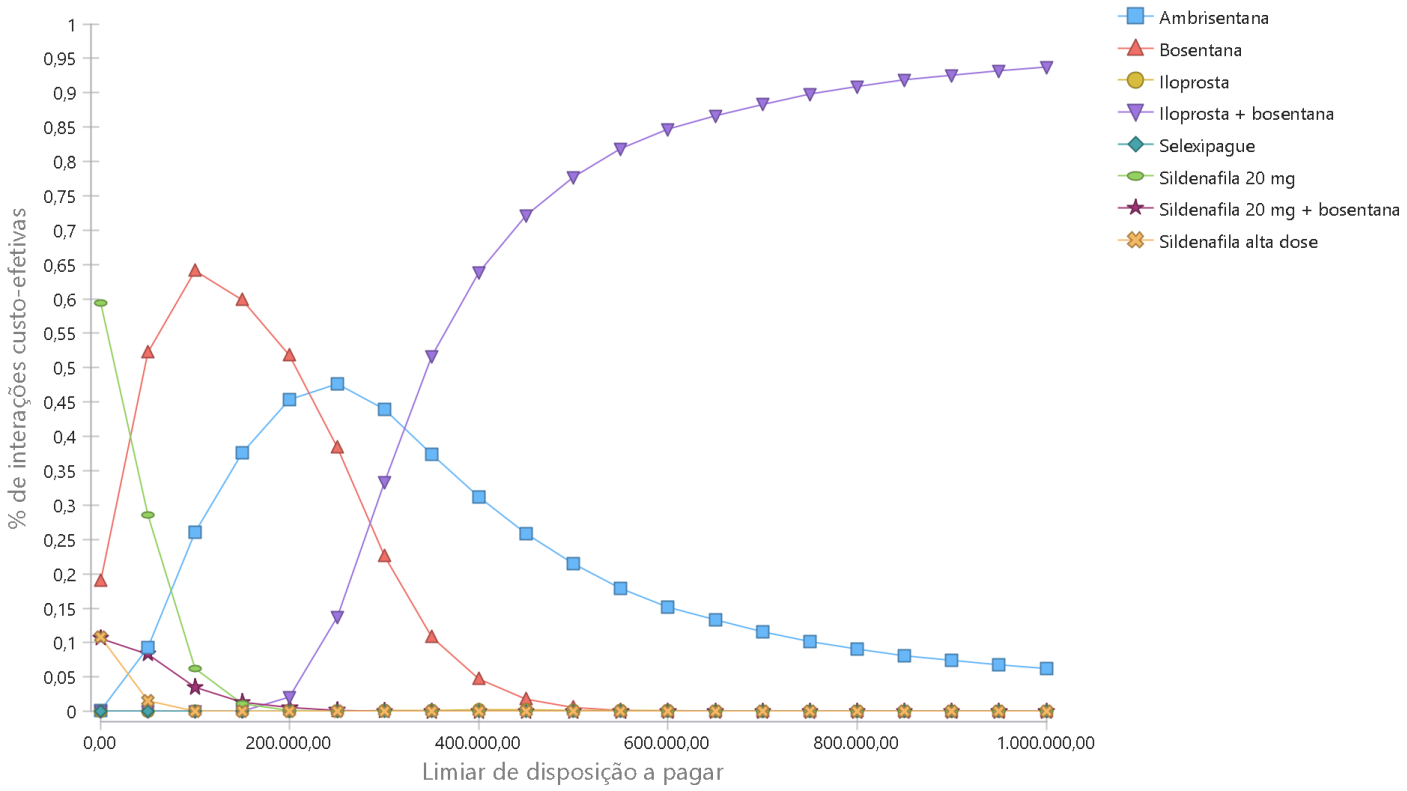


Figura 6. Cuva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY.

As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 8, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no MMC.

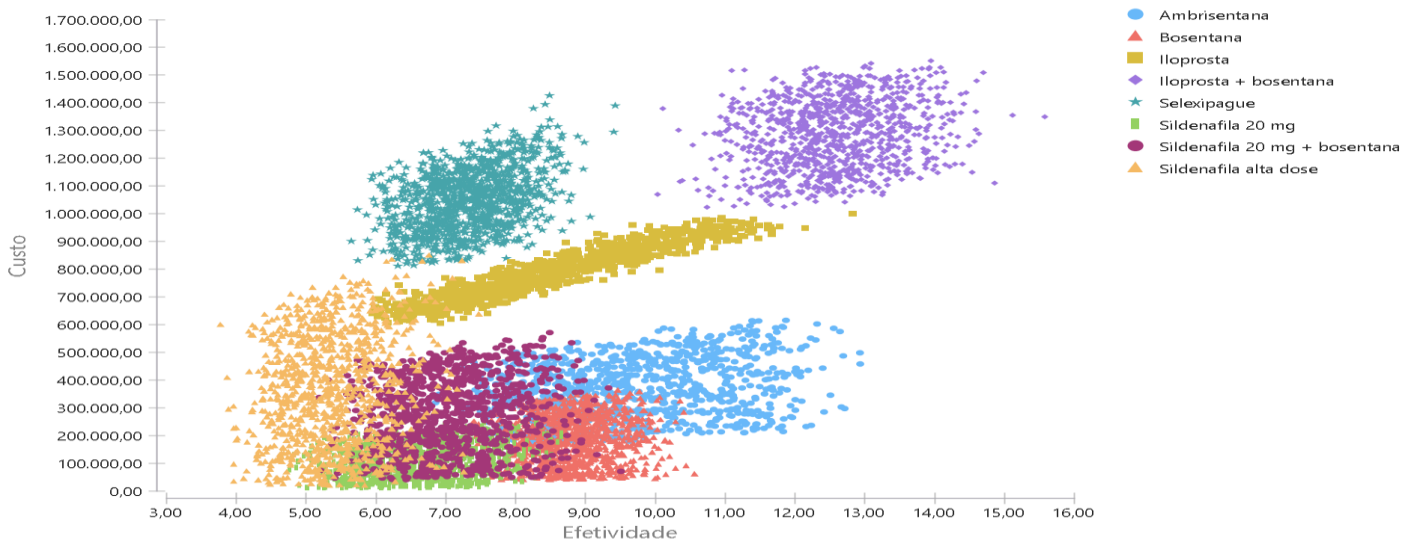


Figura 7. Scartterplot de custo-efetividade – QALY.

1.4.129. CENÁRIO PÓS-PSA

A análise de PSA demonstrou que o tratamento baseado no sildenafila 20 mg apresentou o menor custo (R$ 110.631,16), sildenafiala em alta dose apresentou menor efetividade (5,38 QALY). Por sua vez, o tratamento baseado em iloprosta associado ao bosentana apresentou o maior custo (R$ 1.279.798,48) e a maior efetividade (12,58 QALY). A Figura 9 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade considerando a PSA.

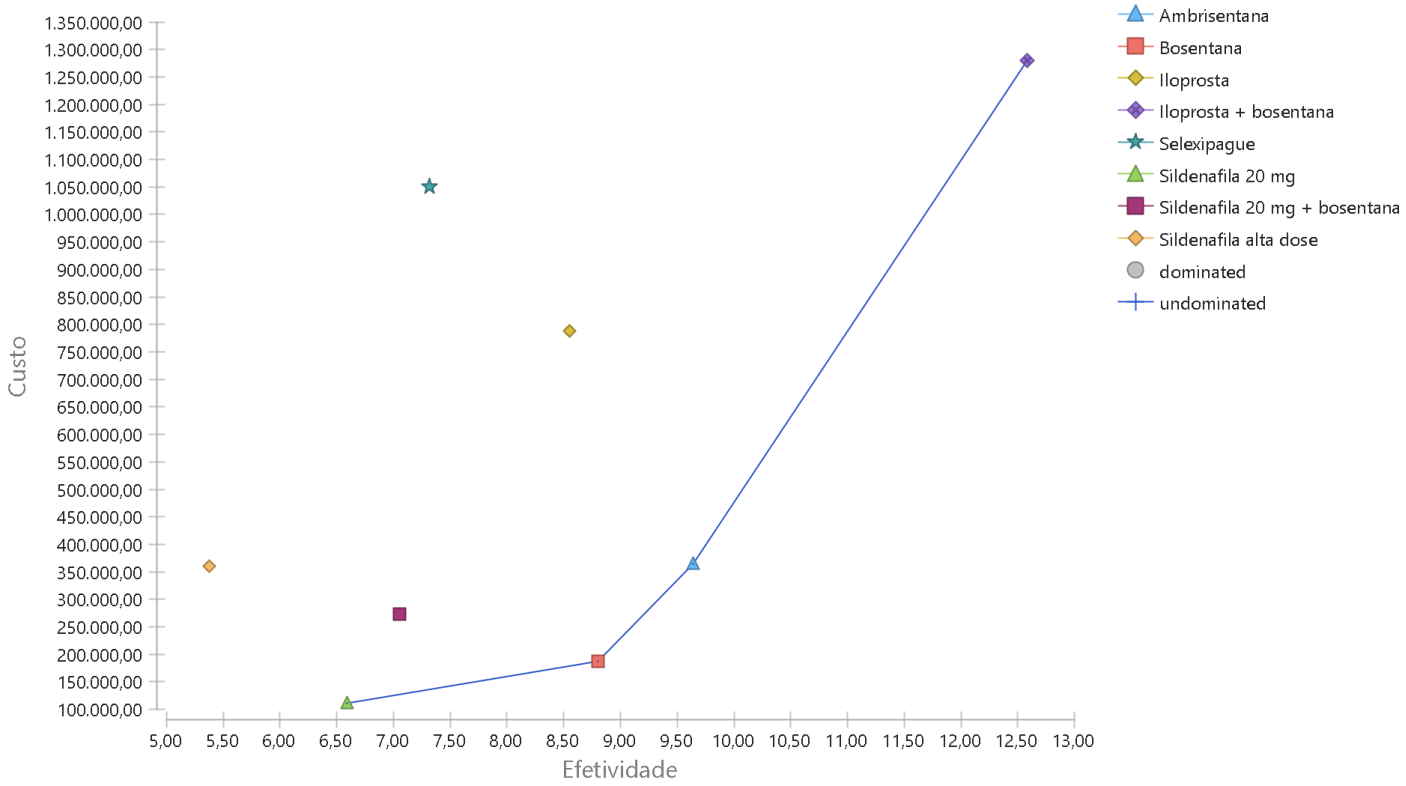


Figura 8. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

A ACE demonstrou que ao comparar ao sildenafila 20 mg, desconsiderando os tratamentos que apresentaram RCEI negativa devido a menor efetividade e maior custo: o bosentana apresentou RCEI de R$ 34.838,21; sildenafila 20 mg associado a bosentana apresentou RCEI de R$ 353.500,52; ambrisentana apresentou RCEI de R$ 83.096,24; iloprosta apresentou RCEI de R$ 346.372,53; selexipague aprentou RCEI de R$ 1.299.666,41; iloprosta associado a bosentanta apresentou R$ 195.261,36. O Quadro 8**Erro! Fonte de referência não encontrada.** demonstra o custo, custo incremental, e fetividade, efetividade incremental, RCEI, razão custo-efetividade e resultado final de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 8. Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	EF	EFI	RCEI	CE	Resultado
Sildenafila 20 mg	110.631,16		6,59			16.779,91	Não dominado
Bosentana	187.509,51	76.878,35	8,80	2,21	34.838,21	21.308,39	Não dominado
Sildenafila 20 mg + bosentana	272.721,29	162.090,13	7,05	0,46	353.500,52	38.675,10	Dominado
Sildenafila alta dose	360.335,74	249.704,58	5,38	-1,22	-205.386,25	67.010,66	Dominado
Ambrisentana	364.057,28	253.426,12	9,64	3,05	83.096,24	37.754,07	Não dominado
Iloprosta	788.653,50	678.022,34	8,55	1,96	346.372,53	92.234,08	Dominado
Selexipague	1.050.305,38	939.674,22	7,32	0,72	1.299.666,41	143.561,18	Dominado
Iloprosta + bosentana	1.279.798,48	1.169.167,33	12,58	5,99	195.261,36	101.726,52	Não dominado

Ef: efetividade; EFI: efetividade incremental; RCEI: razão custo-efetividade incremental; CE: custo-efetividade.

Ao considerar a avalição do cenário padrão e pós-PSA foi possível verificar que referente aos resultados de efetividade dos tratamentos avaliados houve pouca variação, demonstrando robustez dos dados. Referente aos dados econômicos foi verificada uma elevada variabilidade, demonstrando um aumento do custo de todos os tratamentos. Os tratamentos não dominados nos cenários padrão e pós-PSA foram mantidos (Sildenafila 20 mg, Bosentana, ambrisentana e iloprosta associado a bosentanta), ou seja, mesmo com a alteração dos dados de efetividade e custo não houve alteração neste desfecho, demonstrando a robustez do modelo econômico realizado e dos dados considerados para a avaliação.

6. LIMITAÇÕES

IA ACE por si já apresenta limitações, pois quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da NMA e ajustadas para os ciclos do modelo para o período *lifetime*. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a distribuição dos dados de piora e melhora clínica. As *utilitys* e chance de risco para mortalidade conforme classe funcional utilizado foi proveniente de outro estudo, os quais foram realizados considerando o contexto dos Estados Unidade e assim podem divergir da população Brasileira. Adicionalmente, é importante ressaltar que este desfecho tem papel fundamental nos resultados da avaliação econômica, assim devem ser interpretados considerando a possibilidade de divergirem do contexto do SUS. A utilização do menor custo para os medicamentos pode subestimar o valor da ACE, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados, e interferiu na escolha da

distribuição da análise de sensibilidade, podendo introduzir ainda mais incertezas ao modelo. Para minimizar essa limitação a análise de sensibilidade foi realizada considerando o intervalo do menor ao maior custo disponível. Adicionalmente, foi considerado que a população teria como ponto de partida a classe funcional III, fato que pode levar a uma redução do QALY e sobrevida, no entanto esta classe funcional era a única que possuía registro de uso de todos os medicamentos conforme bula aprovada pela Anvisa. Não foram possíveis avaliar diferentes associações devido à ausência de dados clínicos durante a NMA, assim será necessária futura atualização deste relatório ao considerar a publicação de novos estudos que comparem os medicamentos aqui avaliados.

7. CONCLUSÃO

A ACE, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS (ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila), de uma forma geral, o iloprosta associado a bosentana assim como sildenafila associado a bosentana aprensentaram melhora da qualidade de vida associado a aumento do custo incremental.

Foi verificado que há dois tratamentos (sildenafila associado a bosentana; iloprosta associado a bosentana) que promovem o aumento do QALY associado a um custo incremental mínimo de R$ 62 mil. Desta forma, o uso de sildenafila associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 62.541,08 por QALY e iloprosta associado a bosentana apresenta um custo incremental de R$ 169.922,93.

Considerando a perspectiva do SUS o uso de sildenafila ou iloprosta ambos asscioados a bosentana podem ampliar o tratamento de pacientes com HAP, assim a possibilidade de uso destas terapias pode reduzir a ocorrência de piora clínica e consequente melhora na QALY é um ganho que deve ser considerado para a incorporação. Adicionalmente, a incorporação destes tratamentos está associada com o aumento dos custos, sendo que os custos de aquisição dos medicamentos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição dele (licitação, dispensa de licitação, quantidade de unidade, entre outros) e os custos de acompanhamento difere do custo das instituições que prestam o serviço para o SUS. Nesse sentindo, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Santos WM, Secoli SR, Püschel VAA. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2018;26.

2. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;10:Ed000142.

3. Saúde. BMd. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.

4. Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Cost-effectiveness in health and medicine: Oxford University Press; 2016.

5. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. Jama. 2016;316(10):1093-103.

6. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

7. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: Oup Oxford; 2006.

8. Muennig P, Bounthavong M. Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach: John Wiley & Sons; 2016.

9. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(2):231-50.

10. Brasil. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª Edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

11. Brasil. PORTARIA No 35, DE 16 DE JANEIRO DE 2014. In: Saúde Md, editor. Brasília2014.

12. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013;66(2):140-50.

13. Feng X, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ, Ollendorf DA. Using QALYs versus DALYs to measure cost-effectiveness: How much does it matter? Int J Technol Assess Health Care. 2020;36(2):96-103.

14. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The Basics. Value in Health. 2009;12(s1):S5-S9.

15. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. Br Med Bull. 2010;96:5-21.

16. Naimark DM, Bott M, Krahn M. The half-cycle correction explained: two alternative pedagogical approaches. Med Decis Making. 2008;28(5):706-12.

17. Benza RL, Lickert CA, Xie L, Drake W, Ogbomo A, Yuce H, et al. Comparative effectiveness of endothelin receptor antagonists on mortality in patients with pulmonary arterial hypertension in a US Medicare population: a retrospective database analysis. Pulmonary Circulation. 2020;10(4).

18. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. Eur Respir J. 2010;35(5):1079-87.

19. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. J Heart Lung Transplant. 2007;26(2):181-7.

ANEXO 2 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

Brasília – DF

Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário (AIO) da ambrisentana, bosentana, iloprosta e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta AIO foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar as consequências orçamentárias da ambrisentana, bosentana, iloprosta e sildenafila para o tratamento de pacientes com HAP. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HAP.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração da presente AIO.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Racional do impacto orçamentário

Ao considerar os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (ambrisenatana, bosentana, iloprosta, Selexipague e sildenafila) e os medicamentos em avaliação para incorporação (silfenafila em alta dose, iloprosta associado a bosentana e silfenafila associado a bosentana), foi identificada evidência para os desfechos primários (sobrevida livre de transplante, mortalidade e piora clínica) e secundários (classe funcional, pressão arterial pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, eventos adversos graves e não graves). No entanto, não foram identificadas diferenças significativas entre os tratamentos avaliados para incorporação e os atualmente disponíveis no SUS para os desfechos sobrevida livre de transplante, mortalidade e evento adverso. Assim, durante a construção do presente modelo de impacto orçamentário foram considerados os períodos médios de tratamentos, os quais foram provenientes dos dados da NMA e análise econômica.

Desta forma, foram propostos cenários de impacto orçamentário considerando a incorporação de iloprosta associado a bosentana ou silfenafila associado a bosentana, comparado aos tratamentos já disponíveis no SUS (ambrisenatana, bosentana, iloprosta, Selexipague e sildenafila). A incorporação da sildenafila em alta dose não foi considerado devido a já estar incorporado no SUS (código SIGTAP 06.04.35.001-5) e permitir uma dispensação máxima de 372 comprimidos, quantidade que permitiria o uso deste medicamento em alta dose, e não haveria aumento de custo devido ao valor do procedimento SIGTAP ser de R$ 0,00.

3.2 Apresentação do modelo

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde [1]. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados conforme *checklist CHEERS Task Force Report* da ISPOR [2].

Quadro 1. Características da análise de impacto orçamentário (caso-base).

Título	Análise de impacto orçamentário ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafila para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar
Antecedentes e objetivos	No Parecer Técnico-Científico (material suplementar 1) foram identificadas diferenças clínicas entre os tratamentos avaliados para incorporação (Iloprostra associado ao bosentana; sildenafila associado ao bosentana). Desta forma, nesta AIO foi avaliada a incorporação destes tratamentos de modo único, ou seja, não foi avaliada a possibilidade de incorporação dos dois tratamentos ao mesmo tempo.
População-alvo	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Ambrisentana 5mg (disponível no SUS) Ambrisentana 10mg (disponível no SUS) Bosentana 62,5 – 125 mg (disponível no SUS) Iloprosta 10 mcg/ml (disponível no SUS) Selexipague 200 -1.600 mcg (disponível no SUS) Sildenafila 20 mg (disponível no SUS) Iloprostra + bosentana (em avaliação para incorporação) Sildenafila + bosentana (em avaliação para incorporação)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, monitoramento, acompanhamento)
Moeda	BRL, R$
Modelo escolhido	Estático
Análise de sensibilidade	Diagrama de tornado (análise determinística)

5. MÉTODOS.

5.1 POPULAÇÃO

A população foi estimada com base nos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), parametrizados por meio do Tabwin. No processo de extração e avaliação dos dados foram utilizados dados da produção ambulatorial (SIA) do ano de 2020 e foram considerados como filtro o diagnóstico Hipertensão arterial pulmonar primária (HAPI) (CID10: I27.0), outra hipertensão pulmonar secundária (CID10: I27.2) e outras doenças pulmonares do coração especificadas (CID10: I27.8), os quais estão listados na atual versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da HAP [3]. Assim foram extraídos os dados de produção dos seguintes itens: sildenafila 20 mg, por comprimido (código SIGTAP 06.04.35.001-5); iloprosta 10 mcg/ml solução para nebulização, por ampola de 1 ml (código SIGTAP 06.04.33.001-4); ambrisentana 10 mg, por comprimido revestido (código SIGTAP 06.04.75.002-1); ambrisentana 5 mg, por comprimido revestido (código Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [SIGTAP] 06.04.75.001-3); bosentana 62,5 mg, por comprimido revestido (código SIGTAP 06.04.75.003-0); bosentana 125 mg, por comprimido revestido (06.04.75.004-8). Desta forma, os dados de produção foram divididos pela frequência de doses diárias conforme bula e posteriormente divididos pelo total de dias de um ano, resultando na população em tratamento para o ano de 2020. Para os anos seguintes (2021 a 2026) foi considerado uma incidência de 1,9 novos casos por milhão de habitantes [3], a qual foi aplicada na população adulta com base na estimativa de crescimento populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [4], conforme demonstra o Quadro 2.

Quadro 2. Definição incidência de casos na da população elegível da análise de impacto orçamentário.

Ano	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
População adulta	158.225.554	160.044.909	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704
Incidência	-	304	307	311	314	317	319
Prevalência/ População Elegível	5.314	5.618	5.925	6.236	6.550	6.867	7.186

5.2 MARKET SHARE

O *market share* considerando o tratamento atual e o alternativo com HAP foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análises de cenário.

Os cenários foram avaliados em difusão conservadora e otimista. A difusão apresentada entre os tratamentos atualmente disponíveis no SUS levou em consideração a atual participação no mercado com base nos dados de uso conforme extração realizada por meio do Tabwin (mesma extração utilizada para o cálculo da população elegível). No entanto, o selexipague obteve recomendação favorável para incorporação pelo Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021 (conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210809_Relatorio_642_Selexipague_P53.pdf), assim foi considerada a taxa de difusão apresentada no respectivo relatório de incorporação, o qual reduz a participação de mercado do iloprosta ao longo do período avaliado.

A difusão conversadora considera a incorporação do novo tratamento com o incremental no primeiro ano de 30% e crescimento anual de 5% na população elegível, finalizando ao longo dos 5 anos com 50% dos tratamentos realizados. A difusão otimista considera uma incorporação de 50% no primeiro ano e o incremento anual posterior de 5% finalizando ao longo dos 5 anos com 70% dos tratamentos realizados. Os cenários demonstram a incorporação do tratamento alternativo frente ao atual, resultando na incorporação de 50% e 70% ao longo de 5 anos (Quadro 3).

Quadro 3. Dinâmica de mercado proposta.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Difusão conservadora					
Cenário Atual					
Ambrisentana 5 mg	3%	3%	3%	3%	3%
Ambrisentanta 10 mg	10%	10%	10%	10%	10%
Bosentana 62,5 – 125 mg	14%	14%	14%	14%	14%
Iloprosta 10 mcg/ml	7%	6%	6%	5%	4%
Sildenafila	59%	59%	59%	59%	59%
Selexipague	7%	8%	8%	9%	10%

Tratamento alternativo	0%	0%	0%	0%	0%
Difusão Conservadora					
Cenário Proposto					
Ambrisentana 5 mg	3%	3%	2%	2%	1%
Ambrisentanta 10 mg	9%	9%	8%	7%	6%
Bosentana 62,5 – 125 mg	14%	13%	12%	11%	10%
Iloprosta 10 mcg/ml	6%	6%	5%	4%	3%
Sildenafila	58%	53%	51%	49%	47%
Selexipague	5%	6%	7%	7%	8%
Tratamento alternativo	5%	10%	15%	20%	25%
Difusão otimista					
Cenário Proposto					
Ambrisentana 5 mg	3%	2%	2%	1%	1%
Ambrisentanta 10 mg	9%	8%	7%	6%	6%
Bosentana 62,5 – 125 mg	14%	12%	11%	10%	9%
Iloprosta 10 mcg/ml	6%	5%	4%	3%	3%
Sildenafila	53%	51%	49%	47%	43%
Selexipague	5%	7%	7%	8%	8%
Tratamento alternativo	10%	15%	20%	25%	30%

5.3 HORIZONTE TEMPORAL

O horizonte temporal do case base foi de cinco anos, a contar de 2022.

5.4 PERSPECTIVA

A perspectiva da análise foi o Sistema Único de Saúde.

5.5 COMPARADORES

Os medicamentos que serão utilizados na análise de impacto orçamentário foram iloprosta associado ao bosentanta e sildenafila associado ao bosentana.

5.6 CUSTOS

Os custos considerados foram aqueles relacionados à aquisição dos medicamentos e acompanhamento do tratamento. Os custos para o cenário atual e alternativo foram compostos pelo ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento conforme tabela SIGTAP, com exceção do custo do Selexipague, no qual foi considerado a proposta de preço da indústria (Quadro 4).

Quadro 4. Custo anual da análise de impacto orçamentário.

Item	Custo	Referência
Ambrisentana 5mg (por comprimido revestido)	9.318,45	Sigtap 06.04.75.001-3
Ambrisentana 10mg (por comprimido revestido)	9.398,75	Sigtap 06.04.75.002-1
Bosentana 62,5 – 125 mg	6.445,90	Sigtap 06.04.75.003-0 Sigtap 06.04.75.004-8
Iloprosta 10 mcg/ml solução para nebulização (ampola de 1 ml)	51.333,60	Sigtap 06.04.33.001-4

Selexipague 200 -1.600 mcg	69.846,40	Proposta indústria
Sildenafila 20 mg (por comprimido)	0,00	Sigtap 06.04.35.001-5
Iloprosta + bosentanta	56.499,60	Sigtap 06.04.75.003-0 Sigtap 06.04.75.004-8 Sigtap 06.04.33.001-4
Sildenafila + bosentana	3.252,15	Sigtap 06.04.75.003-0 Sigtap 06.04.75.004-8 Sigtap 06.04.35.001-5
Acompanhamento primeiro ano	372,02	Sigtap 03.01.01.007-2 Sigtap 03.01.01.007-2 Sigtap 02.11.08.008-0 Sigtap 02.05.01.003-2 Sigtap 02.02.01.064-3 Sigtap 02.02.01.065-1 Sigtap 02.02.02.038-0
Acompanhamento anos subsequentes	283,40	Sigtap 03.01.01.007-2 Sigtap 03.01.01.007-2 Sigtap 02.11.08.008-0 Sigtap 02.05.01.003-2 Sigtap 02.02.01.064-3 Sigtap 02.02.01.065-1 Sigtap 02.02.02.038-0

5.7 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuem algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) [5-6]. Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmada a robustez do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais [5-6].

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto do *market share* e população, este último que foi alterado 15% de forma arbritária para estimar possível superestimação de incidência ou subestimação devido a demanda reprimida. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele [4, 5].

5.8 SUPOSIÇÕES DO MODELO

I. Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.

II. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.

III. Não foram estimados custos devido a eventos adversos ou complicações.

6. RESULTADOS

A análise de impacto orçamentário será apresentada inicialmente pela incorporação individual de cada tratamento disponível e avaliado previamente na análise de custo-efetividade.

6.1 ILOPROSTA ASSOCIADO A BOSENTANA

A AIO demonstrou que, após a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto, haveria custo adicional de R$ 224.231.638 na difusão conservadora e de R$ 313.151.248 na difusão otimista (Quadro 5).

Quadro 5. Análise de impacto orçamentário do iloprosta associado a bosentana.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	69.752.525	95.383.100	118.673.097	139.641.973	166.411.193	589.861.886
Impacto orçamentário	5.241.987	26.331.981	46.145.061	62.332.528	84.180.081	224.231.638
Difusão otimista						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	86.869.702	112.984.035	133.195.707	159.023.888	186.708.165	678.781.497
Impacto orçamentário	22.359.164	43.932.916	60.667.672	81.714.443	104.477.053	313.151.248

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o *market share* pode levar a um incremento de R$ 89 milhões no impacto orçamentário e a população pode alterar em R$ 34 milhões (Figura *2*).

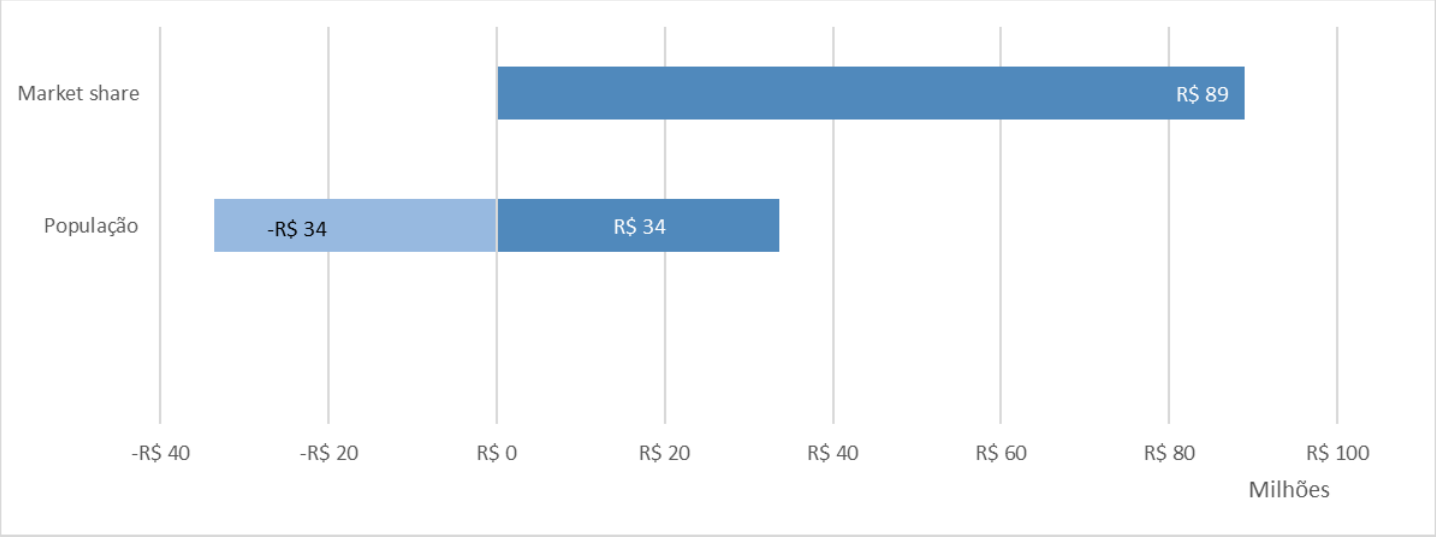


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário do iloprosta associado a bosentana.

6.2 SILDENAFILA ASSOCIADO A BOSENTANA

A AIO demonstrou que, após a incorporação do sildenafila associado a bosentana no cenário proposto, haveria economia de R$ 36.145.215 na difusão conservadora e de R$ 31.320.308 na difusão otimista (Quadro 6).

Quadro 6. Análise de impacto orçamentário do sildenafila associado a bosentana.

Tecnologias	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Difusão conservadora						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	54.544.946	63.371.467	68.237.835	69.140.407	74.190.380	329.485.034
Impacto orçamentário	-9.965.592	-5.679.652	-4.290.201	-8.169.038	-8.040.732	-36.145.215
Difusão otimista						
Cenário Atual	64.510.538	69.051.119	72.528.035	77.309.445	82.231.112	365.630.249
Cenário Proposto	56.454.544	64.966.586	65.948.691	70.896.930	76.043.190	334.309.941
Impacto orçamentário	-8.055.994	-4.084.533	-6.579.344	-6.412.514	-6.187.922	-31.320.308

A análise do diagrama de tornado demonstrou que o *market share* pode levar a um incremento de R$ 5 milhões no impacto orçamentário e a população pode alterar em R$ 5 milhões (Figura 2).

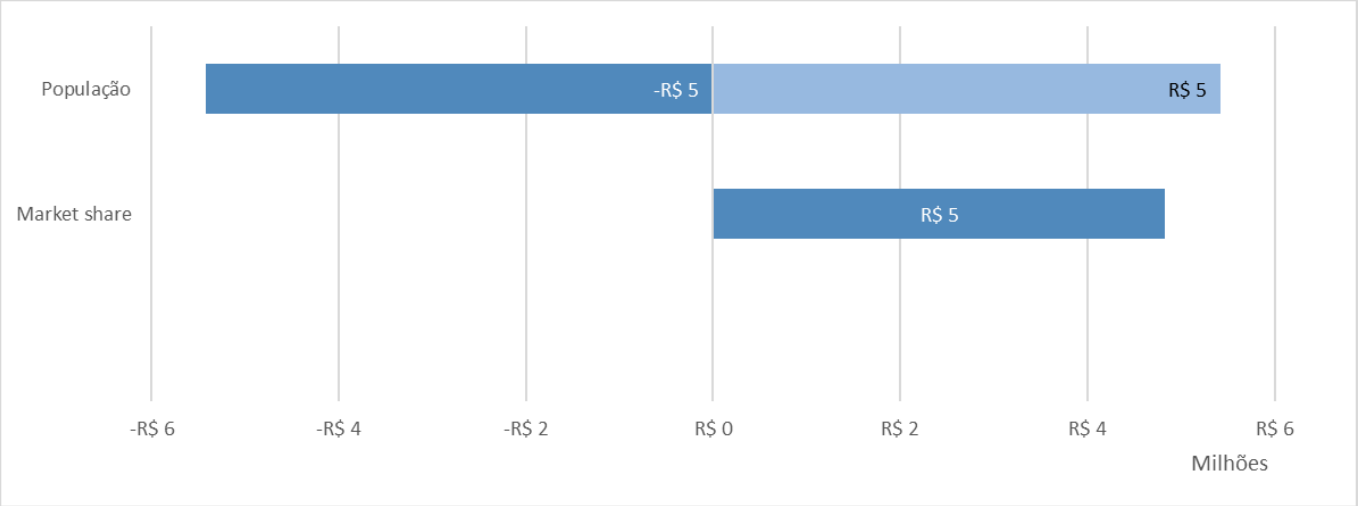


Figura 2. Diagrama de tornado da análise de impacto orçamentário do sildenafila associado a bosentana.

7. LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário avaliou os custos dos medicamentos e acompanhamento com base nos custos de ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados pela realização do tratamento, assim pode haver subestimação do custo frente ao gasto pelas instituições para a realização do tratamento. Desta forma, esta análise foi realizada de forma conservadora, uma vez que os custos reais podem ser maiores que os apresentados.

As intervenções são baseadas nos dados disponíveis dos estudos de revisão sistemática e análise de custo-efetividade identificados neste dossiê. Os dados de sobrevida estimados foram utilizados para avaliação do período de tratamento e, desta forma, possuem impacto direto no custo total.

Os modelos de *market share* que reduzem o uso do sildenafila em monoterapia são os que apresentam maior possibilidade de aumento no impacto orçamentário, uma vez o sildenafila não possui ressarcimento realizado pelo SUS aos serviços credenciados.

Há incertezas relacionadas as estimativas da população elegível, a qual foi baseada em dados epidemiológicos e pode representar subdimensionamento da população total que estaria elegível aos tratamentos apresentados. Considerando o contexto do SUS, mediante a disponibilidade dos respectivos medicamentos, há possibilidade de aumento da população elegível, devido a demanda reprimida, e aumento dos custos do tratamento para as instituições prestadoras dos serviços, devido ao processo de aquisição dos medicamentos não ser centralizado e consequente custos apresentados.

8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A AIO demonstrou que, após a incorporação do a incorporação do iloprosta associado a bosentana no cenário proposto, haveria custo adicional de R$ 224.231.638 na difusão conservadora e de R$ 313.151.248 na difusão otimista. E para a incorporação do sildenafila associado a bosentana no cenário proposto, haveria economia de R$ 36.145.215 na difusão conservadora e de R$ 31.320.308 na difusão otimista.

Os dados apresentados devem ser interpretados com cautela devido às limitações e incertezas relacionadas ao modelo, os quais podem apresentar subdimensionamento da população, assim como o market share adotado devido à presença de diferentes medicamentos que compõem a distribuição do mercado.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2014.

2. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Med Decis Making. 2012;32(5):722-32.

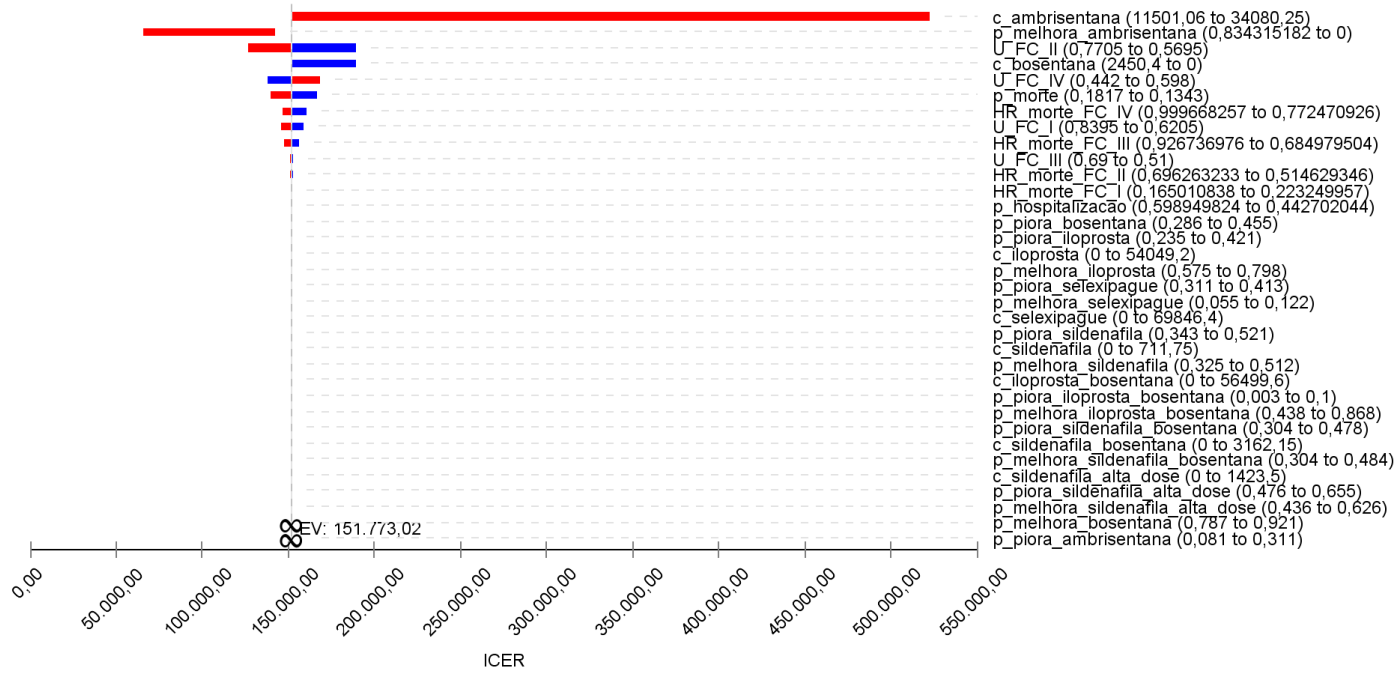
3. Brasil. PORTARIA No 35, DE 16 DE JANEIRO DE 2014. In: Saúde Md, editor. Brasília2014.

4. Brasil. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060. In: Estatística IBdGe, editor.

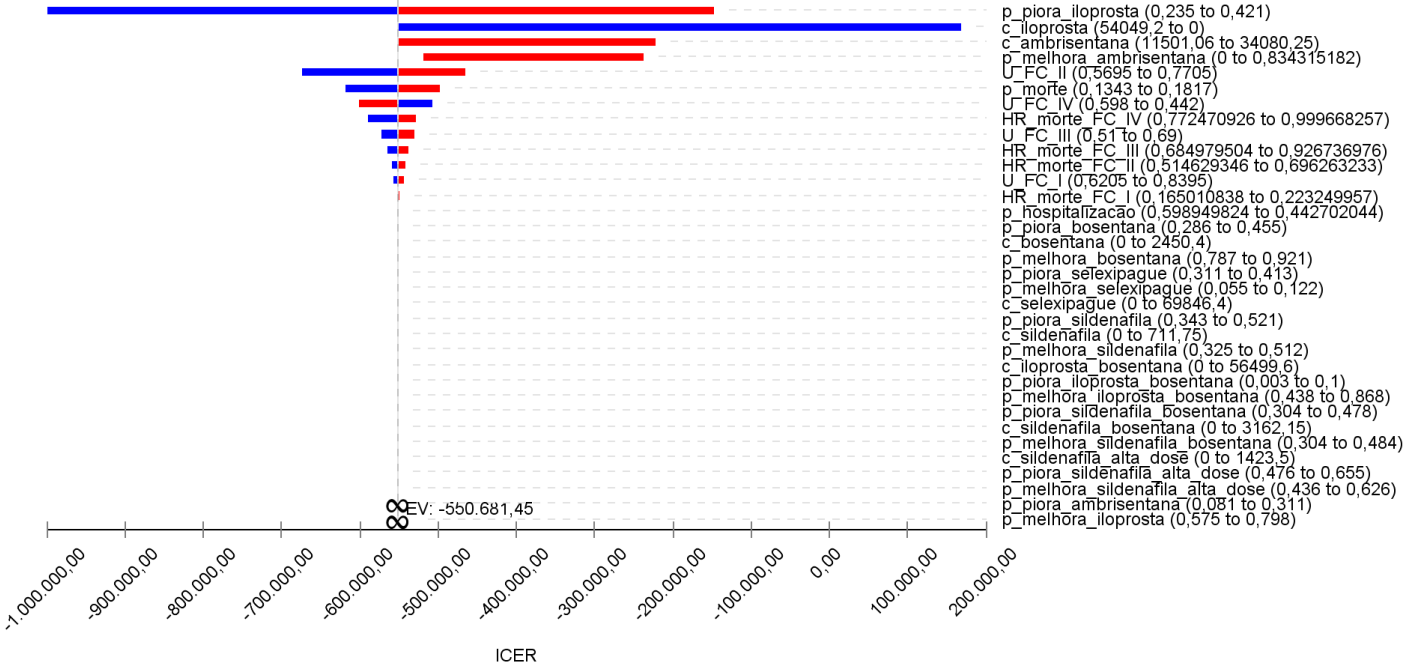
5. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation: Oup Oxford; 2006.

6. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.

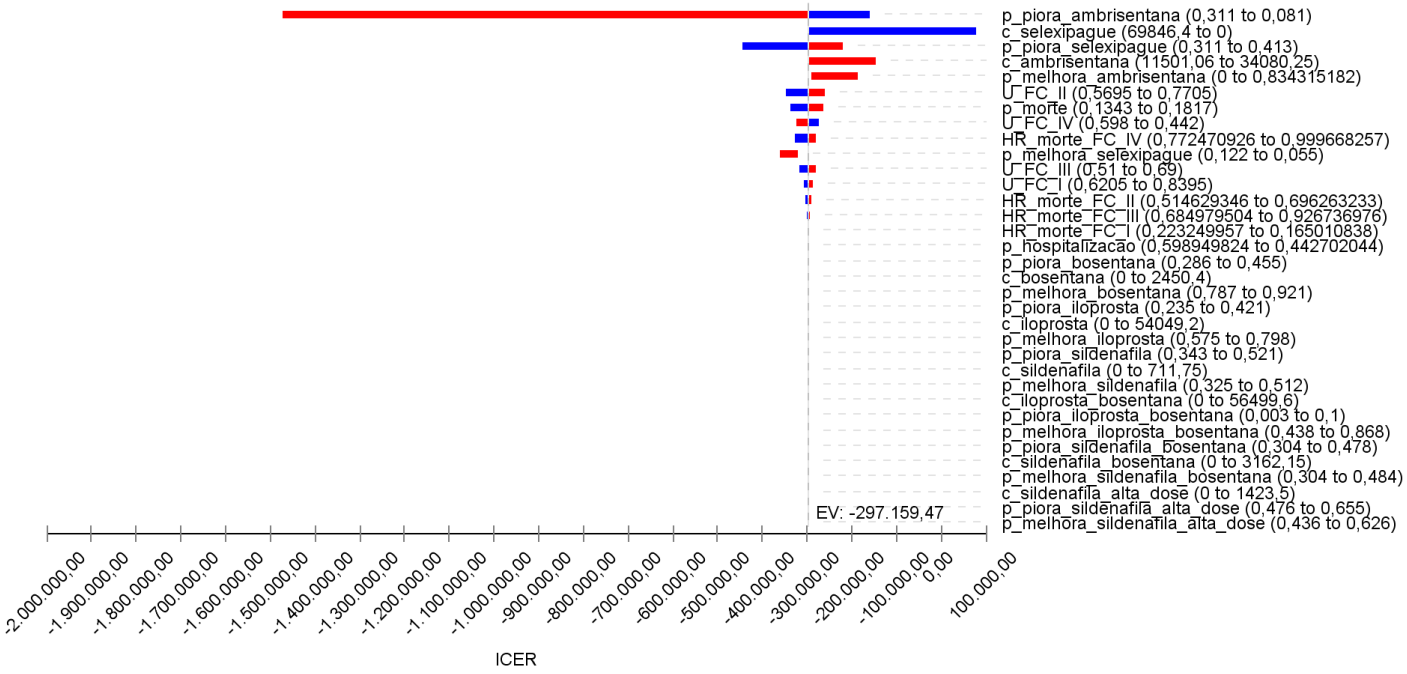
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Bosentana



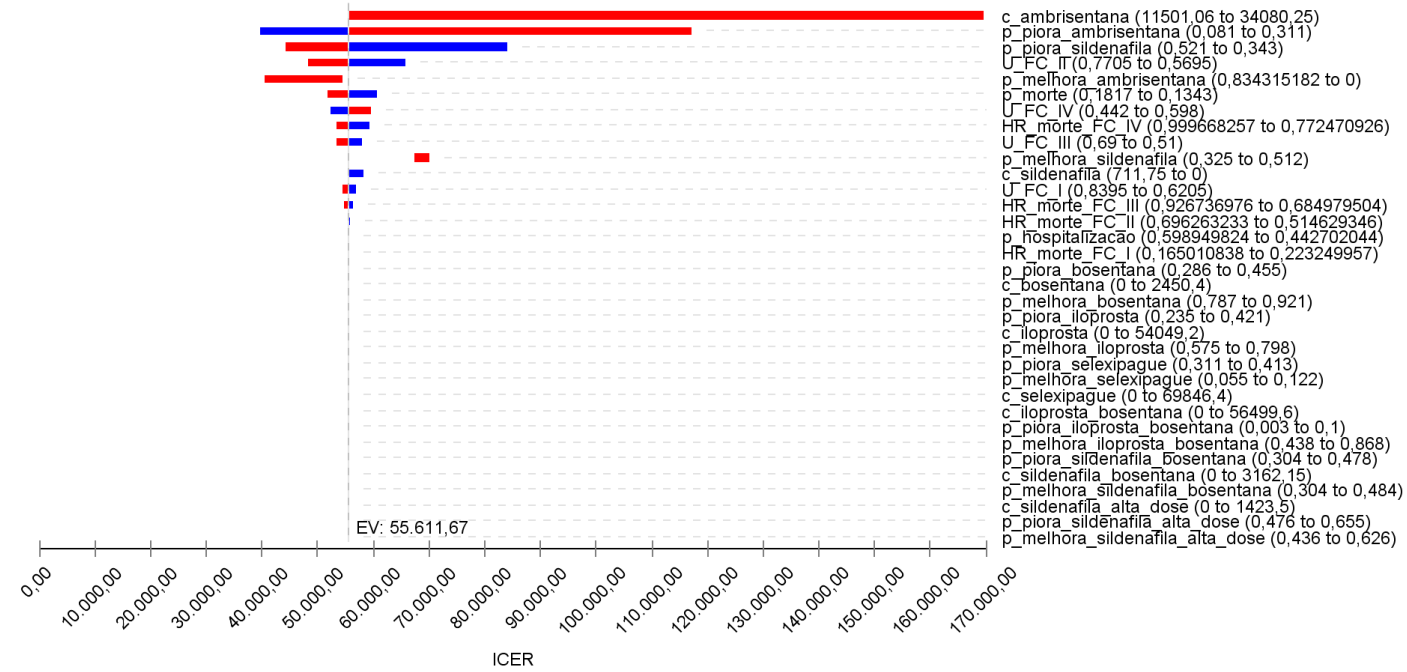
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Iloprosta



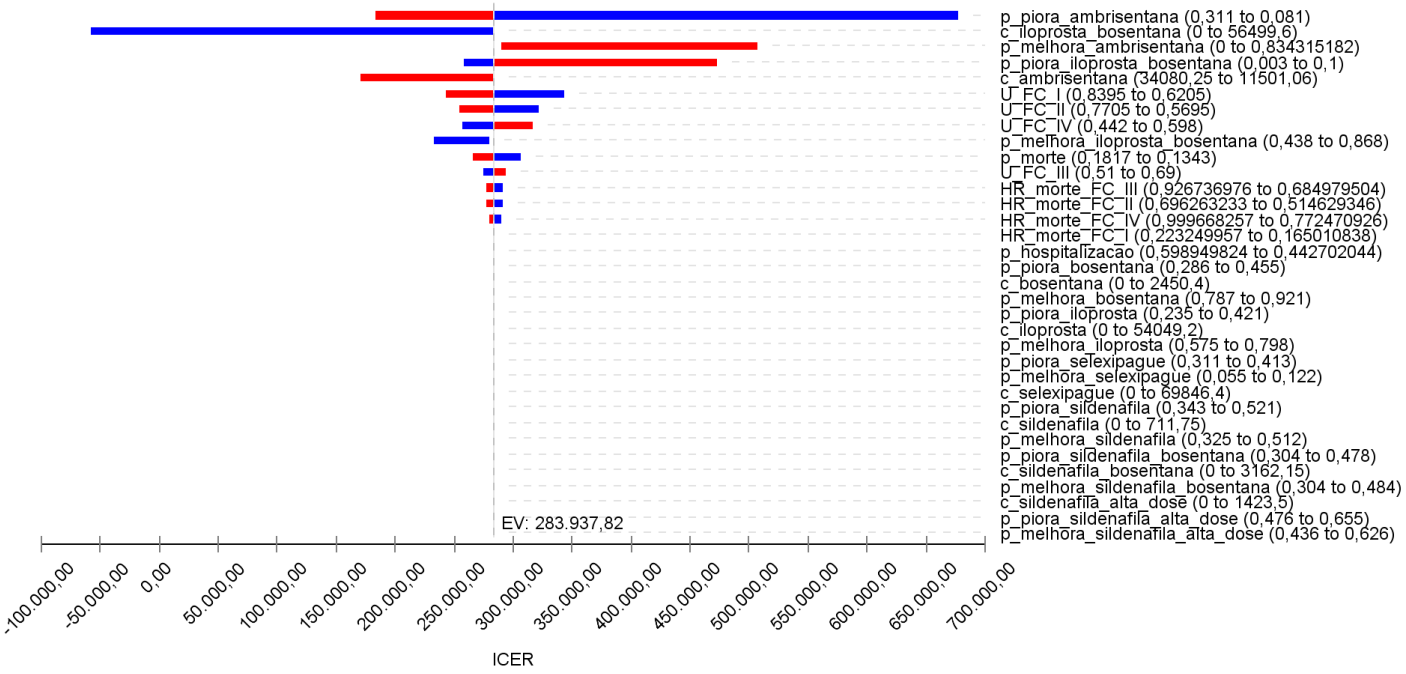
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Selexipague



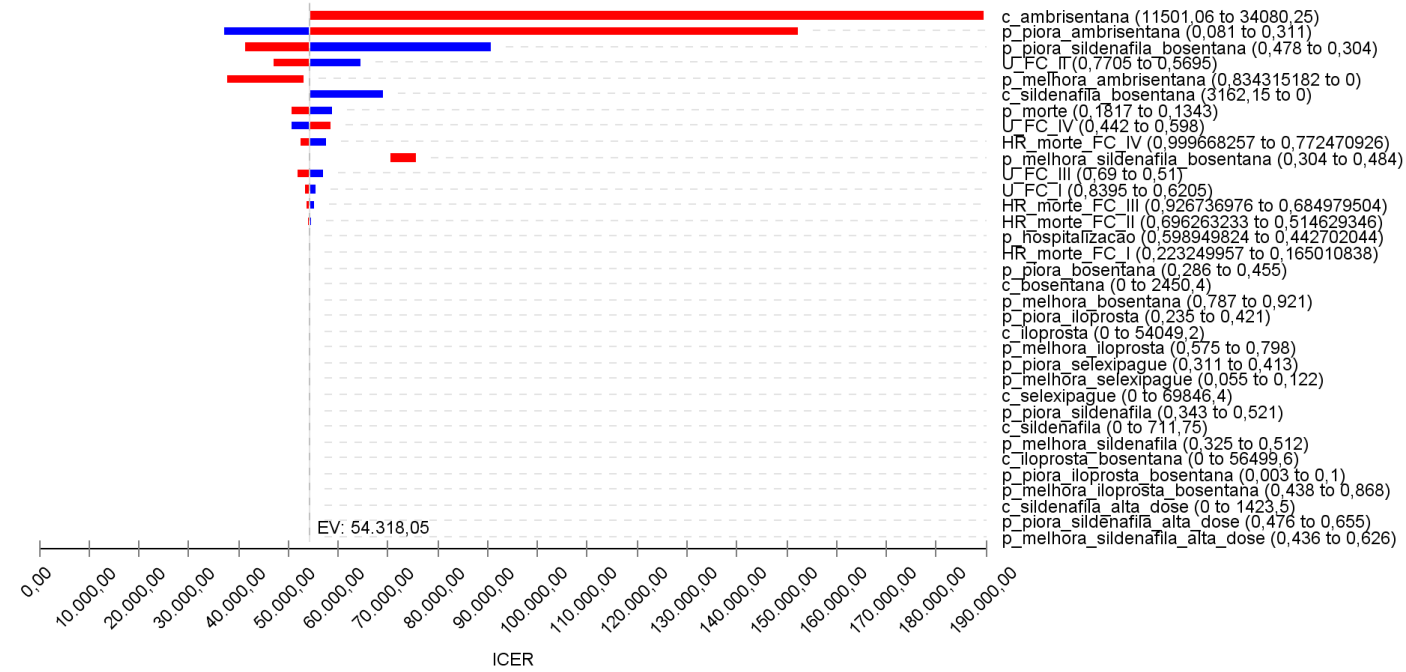
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Sildenafila 20 mg

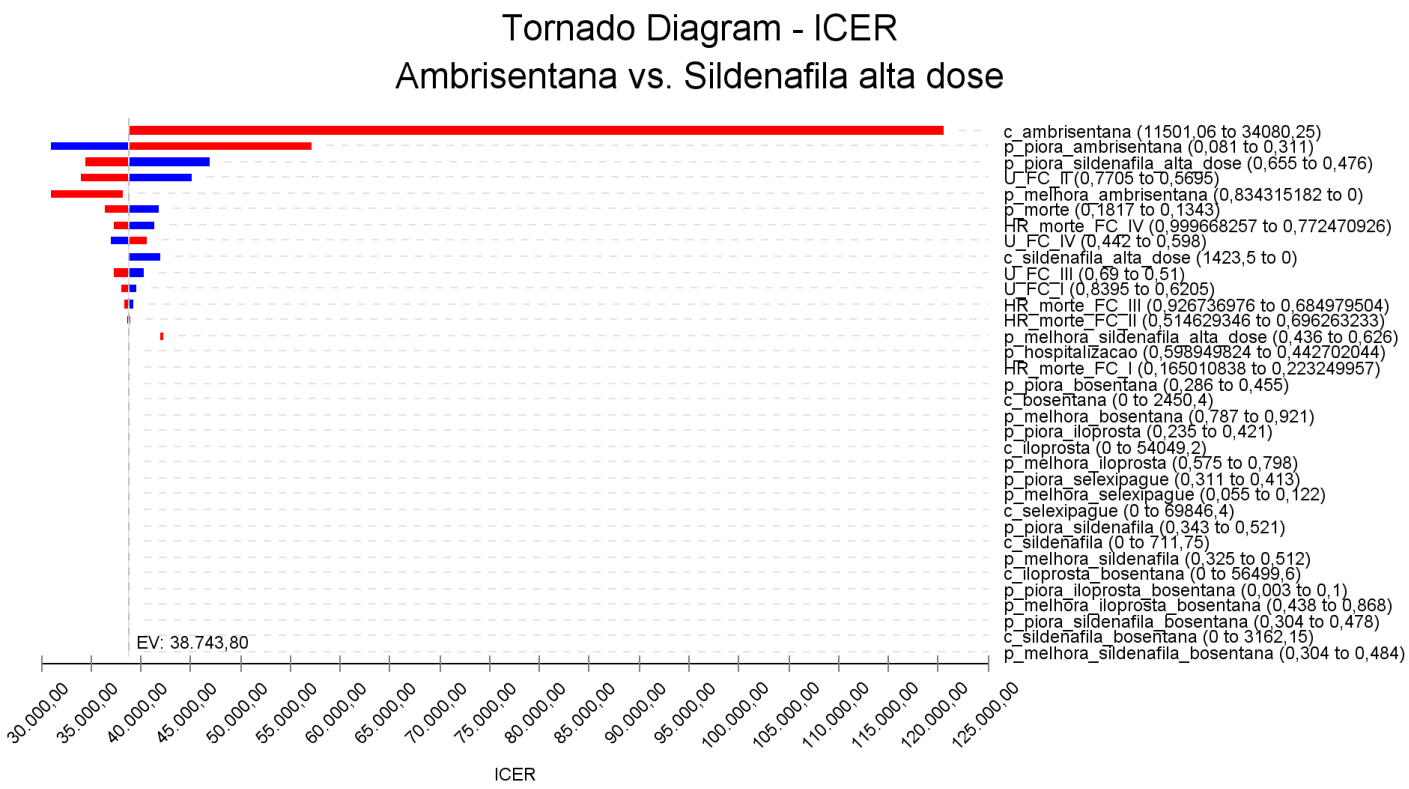


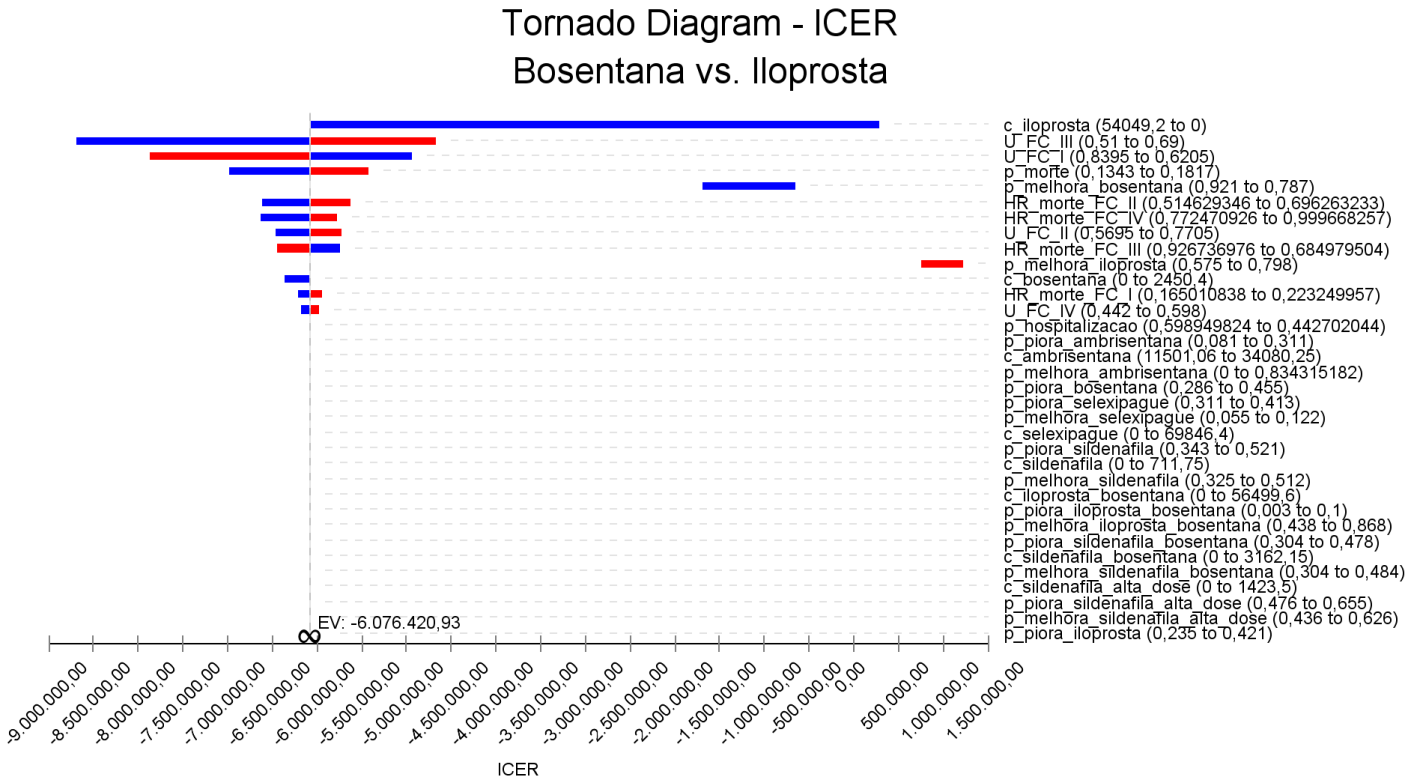
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Iloprosta + bosentana

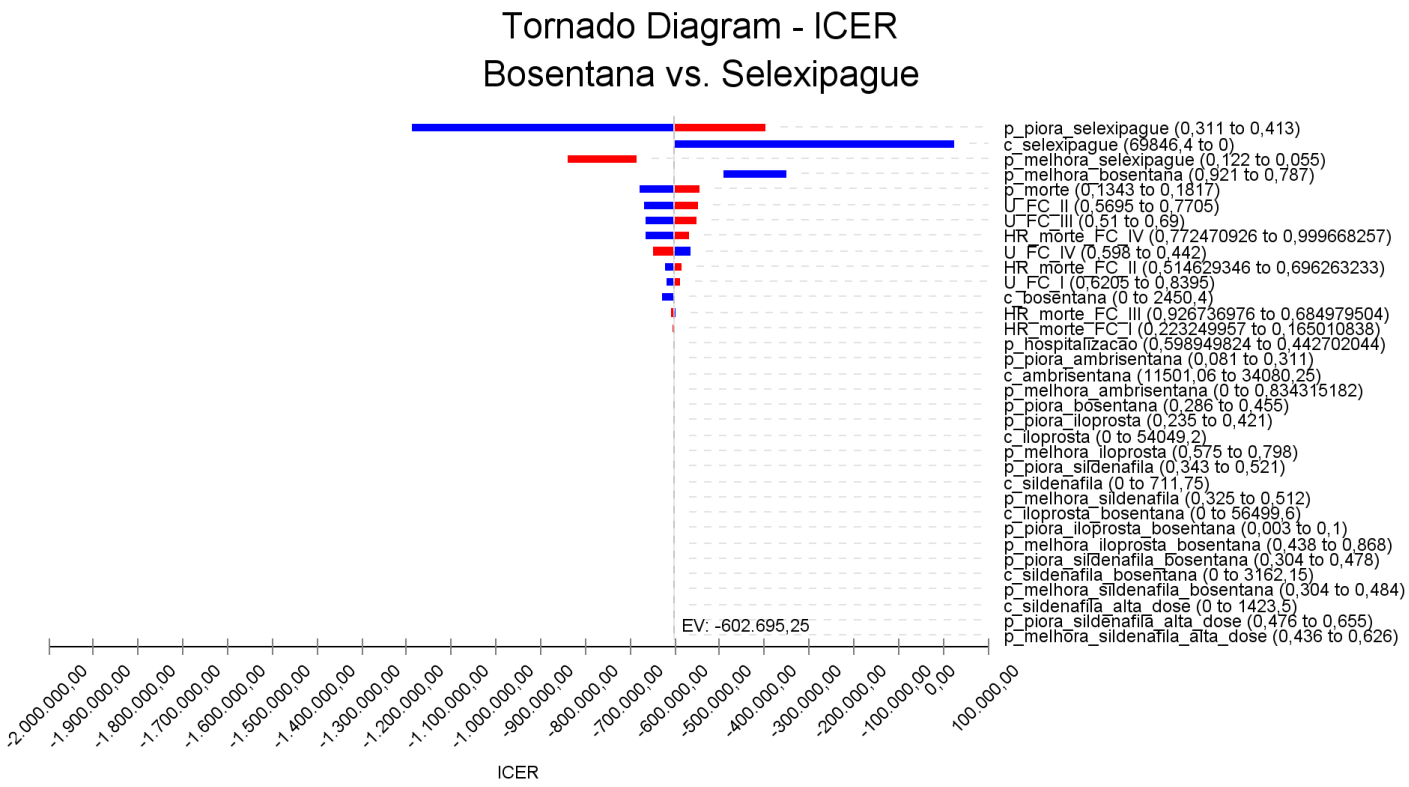


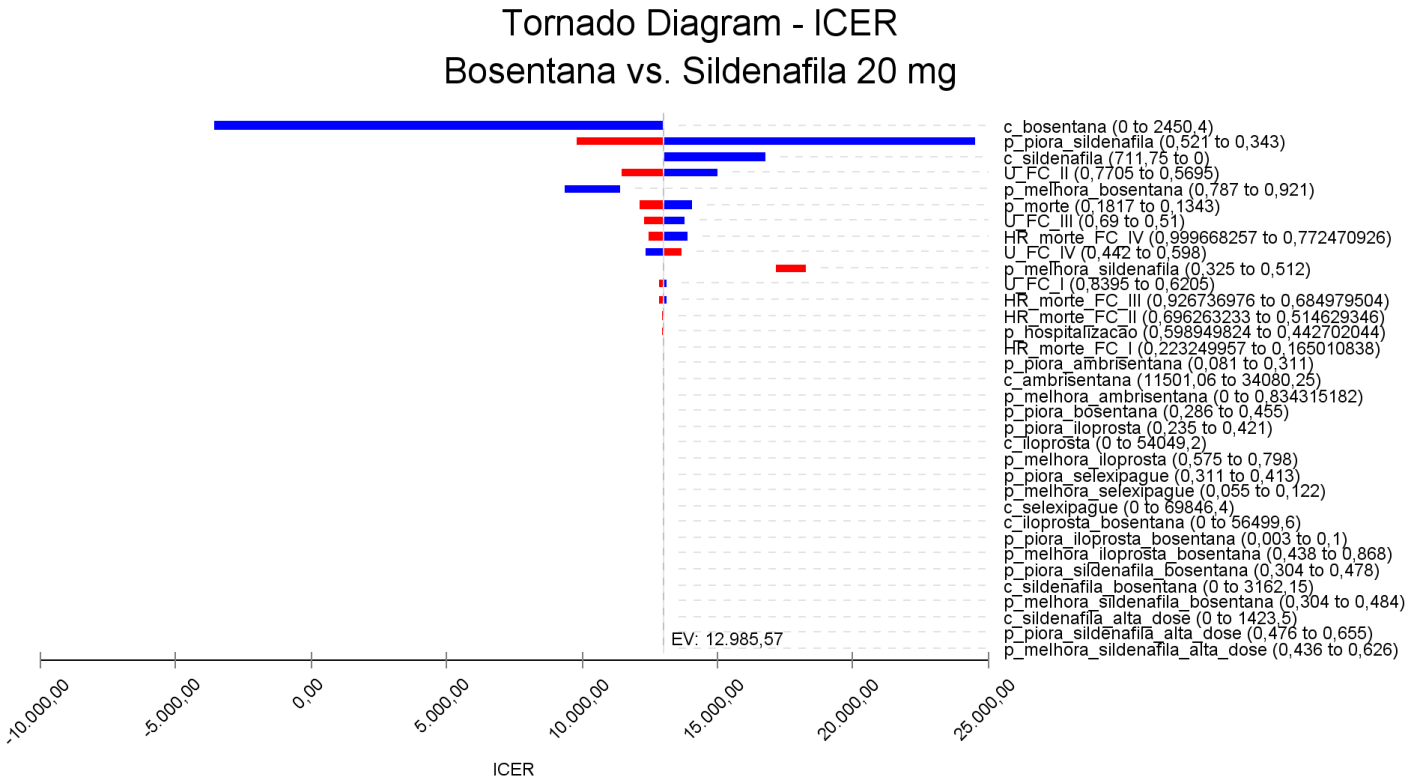
Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



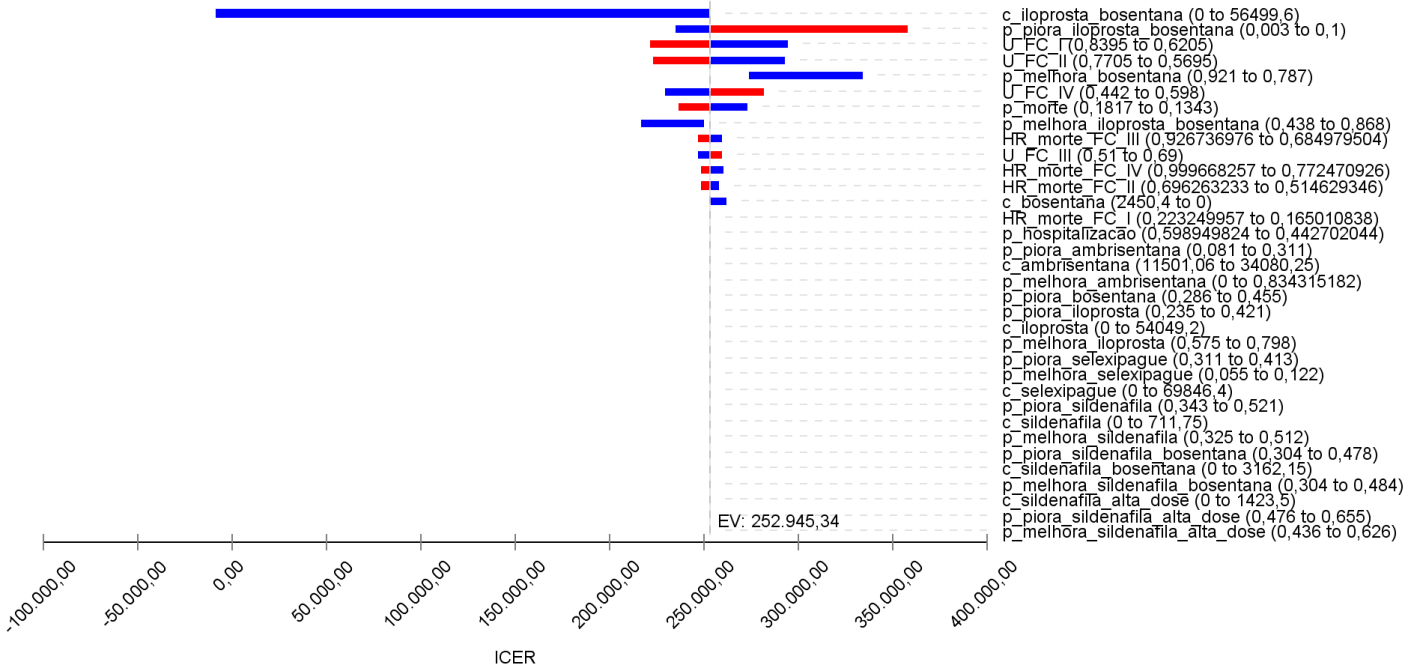

Tornado Diagram - ICER
Ambrisentana vs. Sildenafila alta dose
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,655 to 0,476)
U_FC_II (0,7705 to 0,5695)
p_melhora_ambrisentana (0,834315182 to 0)
p_morte (0,1817 to 0,1343)
HR_morte_FC_IV (0,999668257 to 0,772470926)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
c_sildenafila_alta_dose (1423,5 to 0)
U_FC_III (0,69 to 0,51)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
HR_morte_FC_I (0,165010838 to 0,223249957)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
c_bosentana (0 to 2450,4)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
EV: 38.743,80
30.000,00
35.000,00
40.000,00
45.000,00
50.000,00
55.000,00
60.000,00
65.000,00
70.000,00
75.000,00
80.000,00
85.000,00
90.000,00
95.000,00
100.000,00
105.000,00
110.000,00
115.000,00
120.000,00
125.000,00
ICER


Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Iloprosta
c_iloprosta (54049,2 to 0)
U_FC_III (0,51 to 0,69)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
p_morte (0,1343 to 0,1817)
p_melhora_bosentana (0,921 to 0,787)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
HR_morte_FC_IV (0,772470926 to 0,999668257)
U_FC_II (0,5695 to 0,7705)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
c_bosentana (0 to 2450,4)
HR_morte_FC_I (0,165010838 to 0,223249957)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
EV: -6.076.420,93
-9.000.000,00
-8.500.000,00
-8.000.000,00
-7.500.000,00
-7.000.000,00
-6.500.000,00
-6.000.000,00
-5.500.000,00
-5.000.000,00
-4.500.000,00
-4.000.000,00
-3.500.000,00
-3.000.000,00
-2.500.000,00
-2.000.000,00
-1.500.000,00
-1.000.000,00
-500.000,00
0,00
500.000,00
1.000.000,00
1.500.000,00
ICER

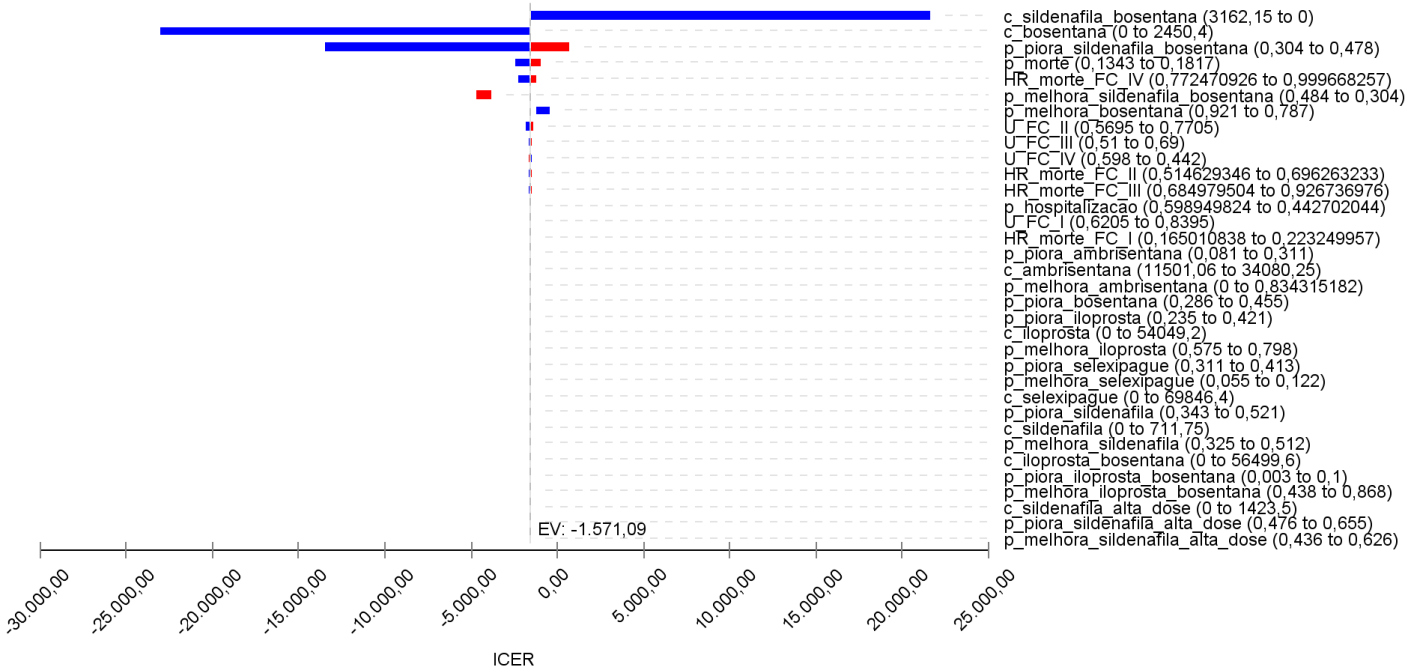

Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Selexipague
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
c_selexipague (69846,4 to 0)
p_melhora_selexipague (0,122 to 0,055)
p_melhora_bosentana (0,921 to 0,787)
p_morte (0,1343 to 0,1817)
U_FC_II (0,5695 to 0,7705)
U_FC_III (0,51 to 0,69)
HR_morte_FC_IV (0,772470926 to 0,999668257)
U_FC_IV (0,598 to 0,442)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
U_FC_I (0,6205 to 0,8395)
c_bosentana (0 to 2450,4)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
HR_morte_FC_I (0,223249957 to 0,165010838)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
EV: -602.695,25
-2.000.000,00
-1.900.000,00
-1.800.000,00
-1.700.000,00
-1.600.000,00
-1.500.000,00
-1.400.000,00
-1.300.000,00
-1.200.000,00
-1.100.000,00
-1.000.000,00
-900.000,00
-800.000,00
-700.000,00
-600.000,00
-500.000,00
-400.000,00
-300.000,00
-200.000,00
-100.000,00
0,00
100.000,00
ICER

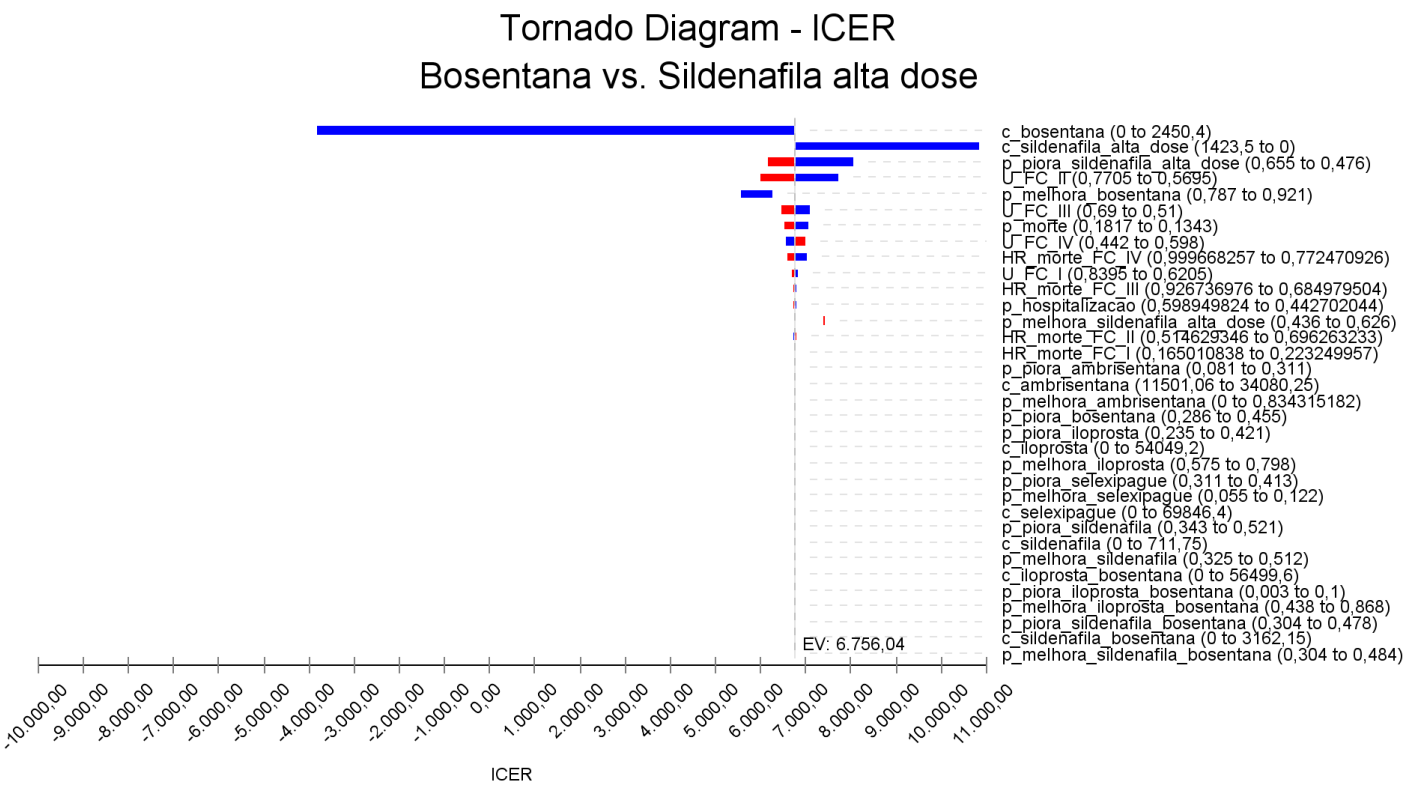

Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Sildenafila 20 mg
c_bosentana (0 to 2450,4)
p_piora_sildenafila (0,521 to 0,343)
c_sildenafila (711,75 to 0)
U_FC_II (0,7705 to 0,5695)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
p_morte (0,1817 to 0,1343)
U_FC_III (0,69 to 0,51)
HR_morte_FC_IV (0,999668257 to 0,772470926)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
HR_morte_FC_II (0,696263233 to 0,514629346)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
HR_morte_FC_I (0,223249957 to 0,165010838)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
EV: 12.985,57
-10.000,00
-5.000,00
0,00
5.000,00
10.000,00
15.000,00
20.000,00
25.000,00
ICER

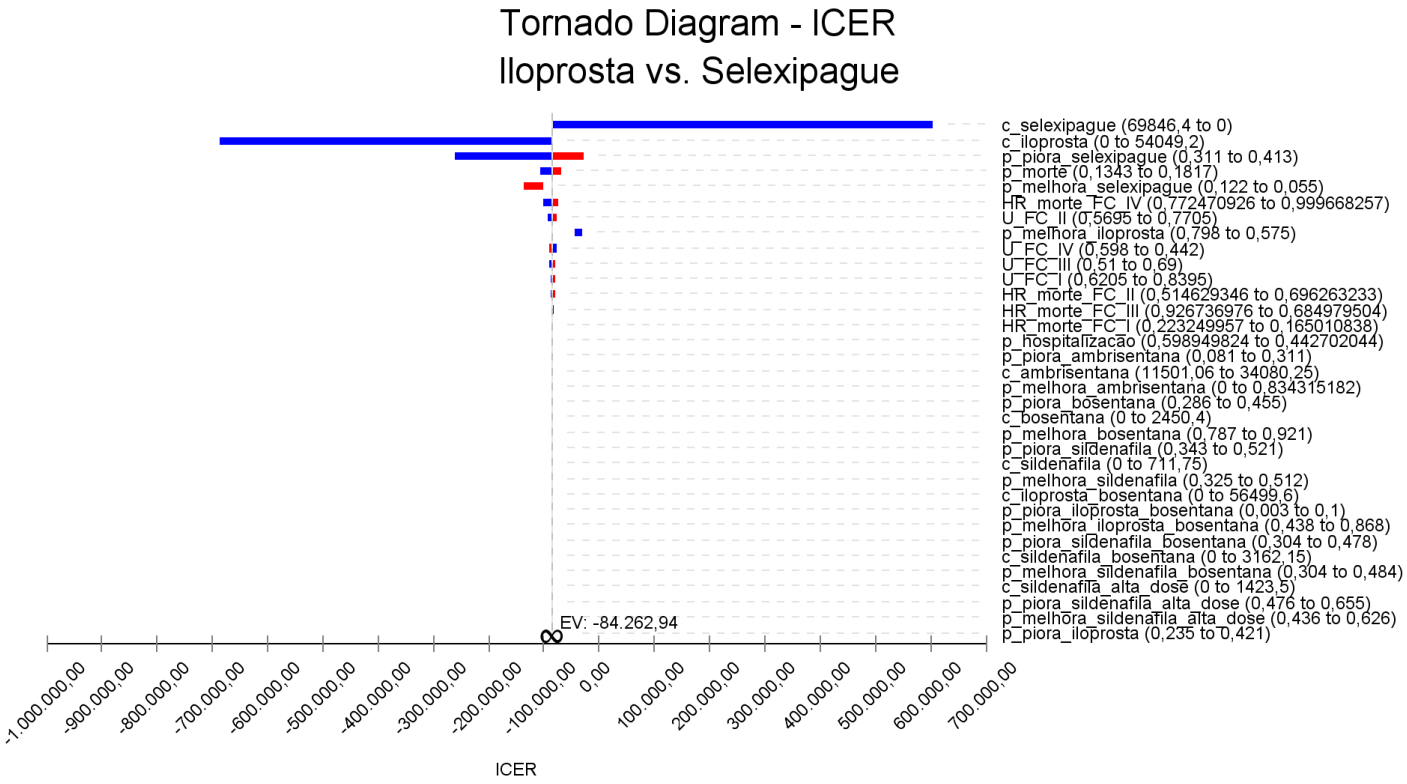
Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Iloprosta + bosentana

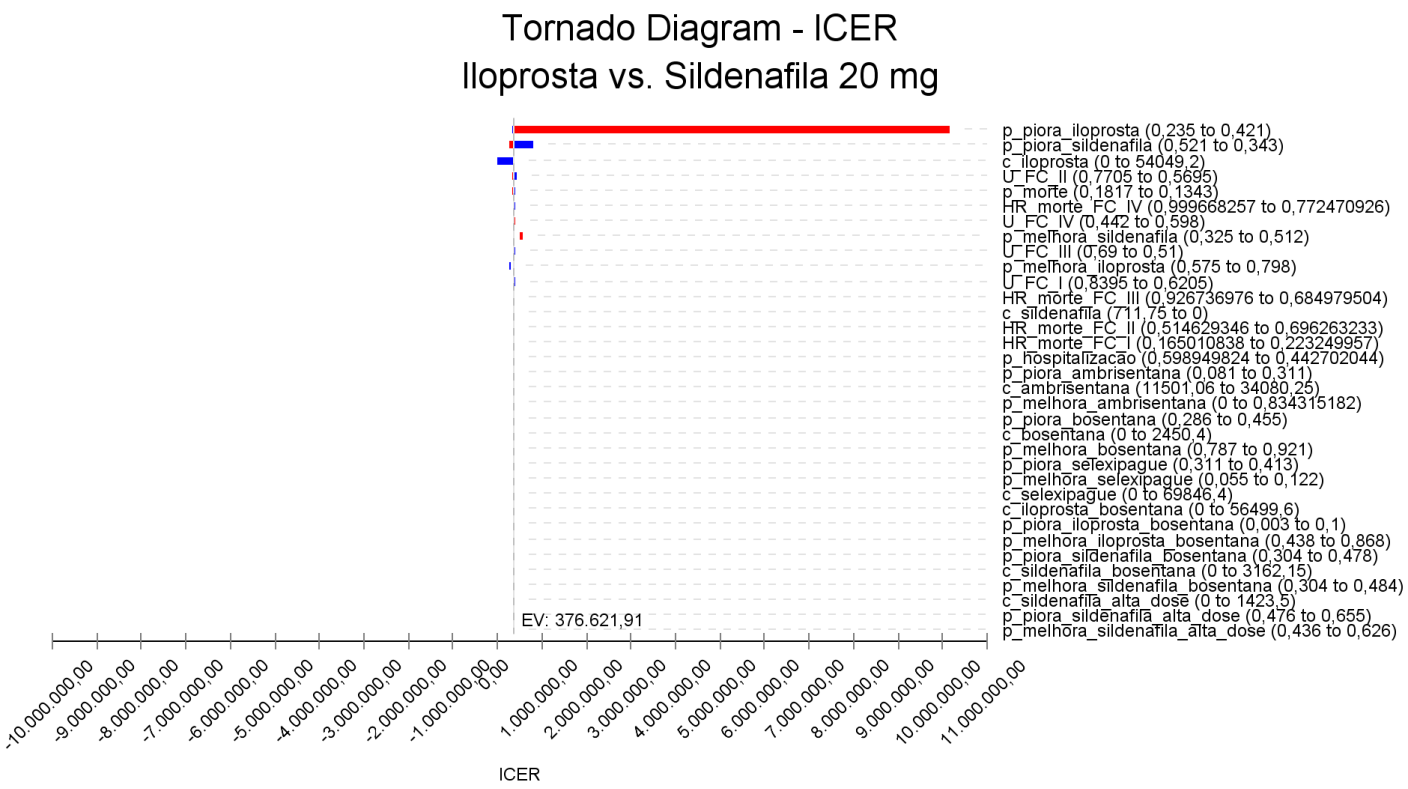


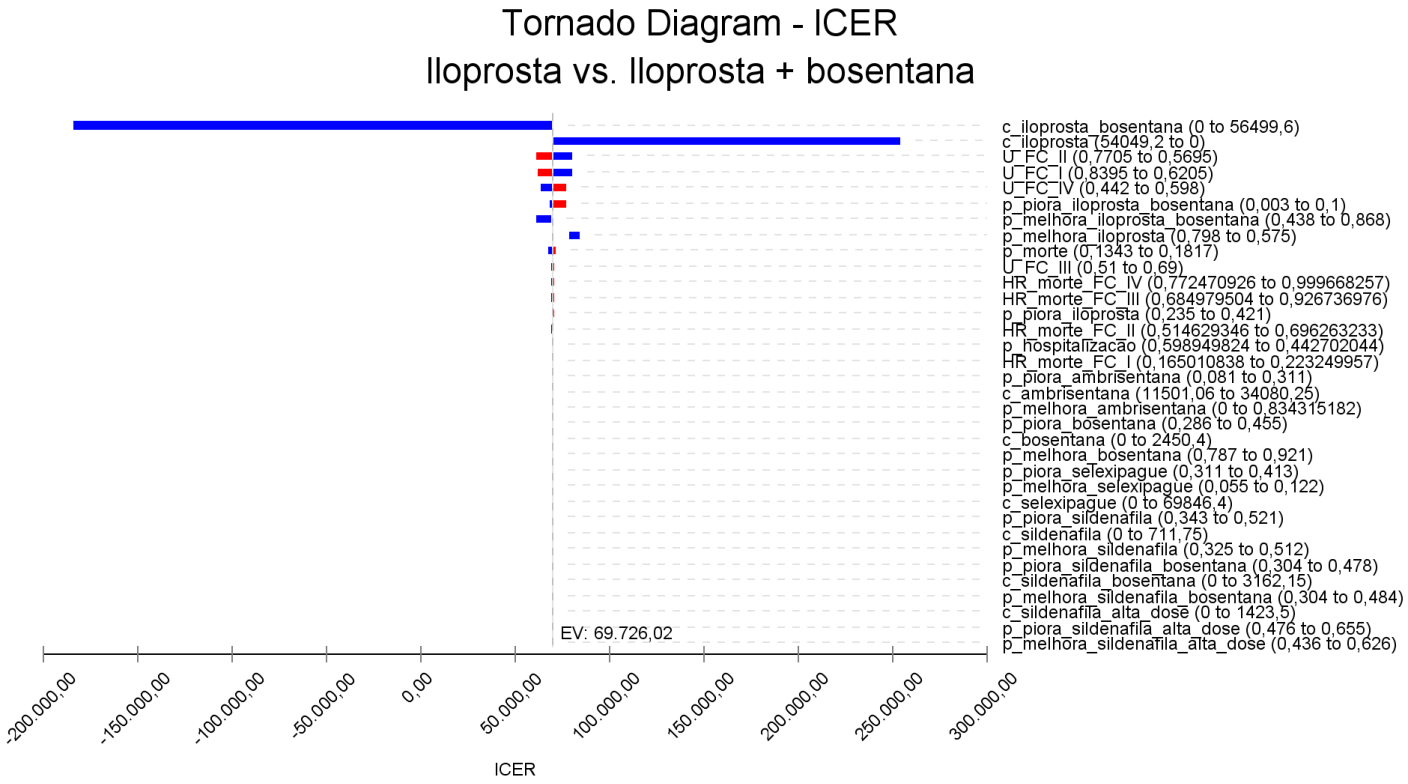
Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



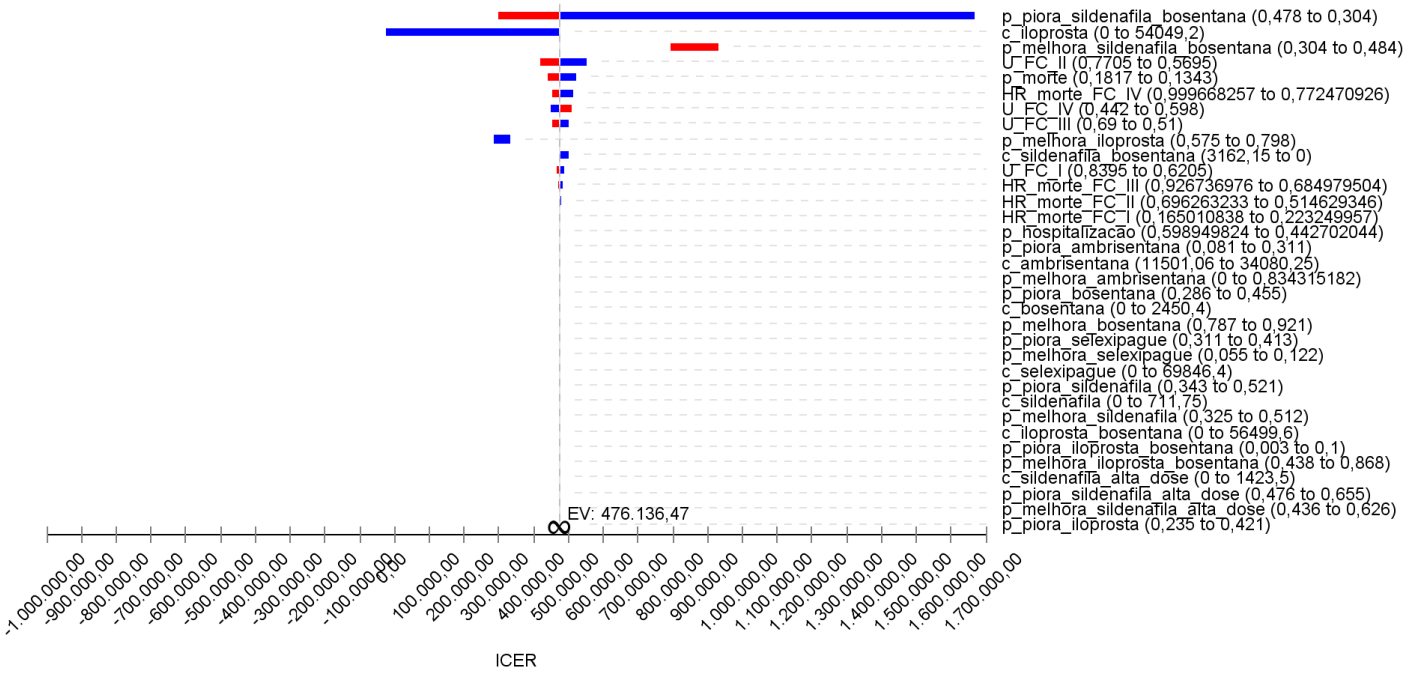

Tornado Diagram - ICER
Bosentana vs. Sildenafila alta dose
c_bosentana (0 to 2450,4)
c_sildenafila_alta_dose (1423,5 to 0)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,655 to 0,476)
U_FC_II (0,7705 to 0,5695)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
U_FC_III (0,69 to 0,51)
p_morte (0,1817 to 0,1343)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
HR_morte_FC_IV (0,999668257 to 0,772470926)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
HR_morte_FC_I (0,165010838 to 0,223249957)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
EV: 6.756,04
-10.000,00
-9.000,00
-8.000,00
-7.000,00
-6.000,00
-5.000,00
-4.000,00
-3.000,00
-2.000,00
-1.000,00
0,00
1.000,00
2.000,00
3.000,00
4.000,00
5.000,00
6.000,00
7.000,00
8.000,00
9.000,00
10.000,00
11.000,00
ICER


Tornado Diagram - ICER
Iloprosta vs. Selexipague
c_selexipague (69846,4 to 0)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_morte (0,1343 to 0,1817)
p_melhora_selexipague (0,122 to 0,055)
HR_morte_FC_IV (0,772470926 to 0,999668257)
U_FC_II (0,5695 to 0,7705)
p_melhora_iloprosta (0,798 to 0,575)
U_FC_IV (0,598 to 0,442)
U_FC_III (0,51 to 0,69)
U_FC_I (0,6205 to 0,8395)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
HR_morte_FC_I (0,223249957 to 0,165010838)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
c_bosentana (0 to 2450,4)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
EV: -84.262,94
-1.000.000,00
-900.000,00
-800.000,00
-700.000,00
-600.000,00
-500.000,00
-400.000,00
-300.000,00
-200.000,00
-100.000,00
0,00
100.000,00
200.000,00
300.000,00
400.000,00
500.000,00
600.000,00
700.000,00
ICER

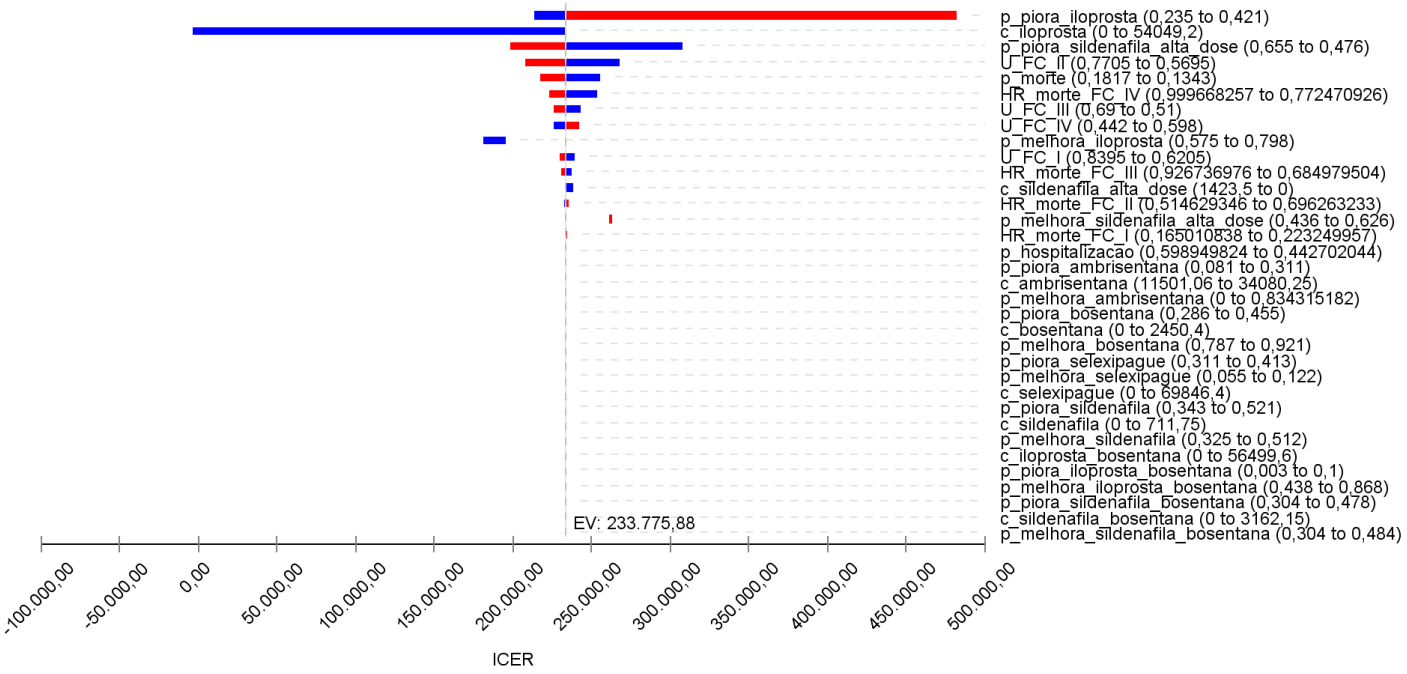

Tornado Diagram - ICER
Iloprosta vs. Sildenafila 20 mg
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
p_piora_sildenafila (0,521 to 0,343)
c_iloprosta (0 to 54049,2)
U_FC_II (0,7705 to 0,5695)
p_morte (0,1817 to 0,1343)
HR_morte_FC_IV (0,999668257 to 0,772470926)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
U_FC_III (0,69 to 0,51)
p_melhora_iloprosta (0,575 to 0,798)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
HR_morte_FC_III (0,926736976 to 0,684979504)
c_sildenafila (711,75 to 0)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
HR_morte_FC_I (0,165010838 to 0,223249957)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
c_bosentana (0 to 2450,4)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
EV: 376.621,91
-10.000.000,00
-9.000.000,00
-8.000.000,00
-7.000.000,00
-6.000.000,00
-5.000.000,00
-4.000.000,00
-3.000.000,00
-2.000.000,00
-1.000.000,00
0,00
1.000.000,00
2.000.000,00
3.000.000,00
4.000.000,00
5.000.000,00
6.000.000,00
7.000.000,00
8.000.000,00
9.000.000,00
10.000.000,00
11.000.000,00
ICER


Tornado Diagram - ICER
Iloprosta vs. Iloprosta + bosentana
c_iloprosta_bosentana (0 to 56499,6)
c_iloprosta (54049,2 to 0)
U_FC_II (0,7705 to 0,5695)
U_FC_I (0,8395 to 0,6205)
U_FC_IV (0,442 to 0,598)
p_piora_iloprosta_bosentana (0,003 to 0,1)
p_melhora_iloprosta_bosentana (0,438 to 0,868)
p_melhora_iloprosta (0,798 to 0,575)
p_morte (0,1343 to 0,1817)
U_FC_III (0,51 to 0,69)
HR_morte_FC_IV (0,772470926 to 0,999668257)
HR_morte_FC_III (0,684979504 to 0,926736976)
p_piora_iloprosta (0,235 to 0,421)
HR_morte_FC_II (0,514629346 to 0,696263233)
p_hospitalizacao (0,598949824 to 0,442702044)
HR_morte_FC_I (0,165010838 to 0,223249957)
p_piora_ambrisentana (0,081 to 0,311)
c_ambrisentana (11501,06 to 34080,25)
p_melhora_ambrisentana (0 to 0,834315182)
p_piora_bosentana (0,286 to 0,455)
c_bosentana (0 to 2450,4)
p_melhora_bosentana (0,787 to 0,921)
p_piora_selexipague (0,311 to 0,413)
p_melhora_selexipague (0,055 to 0,122)
c_selexipague (0 to 69846,4)
p_piora_sildenafila (0,343 to 0,521)
c_sildenafila (0 to 711,75)
p_melhora_sildenafila (0,325 to 0,512)
p_piora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,478)
c_sildenafila_bosentana (0 to 3162,15)
p_melhora_sildenafila_bosentana (0,304 to 0,484)
c_sildenafila_alta_dose (0 to 1423,5)
p_piora_sildenafila_alta_dose (0,476 to 0,655)
p_melhora_sildenafila_alta_dose (0,436 to 0,626)
EV: 69.726,02
-200.000,00
-150.000,00
-100.000,00
-50.000,00
0,00
50.000,00
100.000,00
150.000,00
200.000,00
250.000,00
300.000,00
ICER

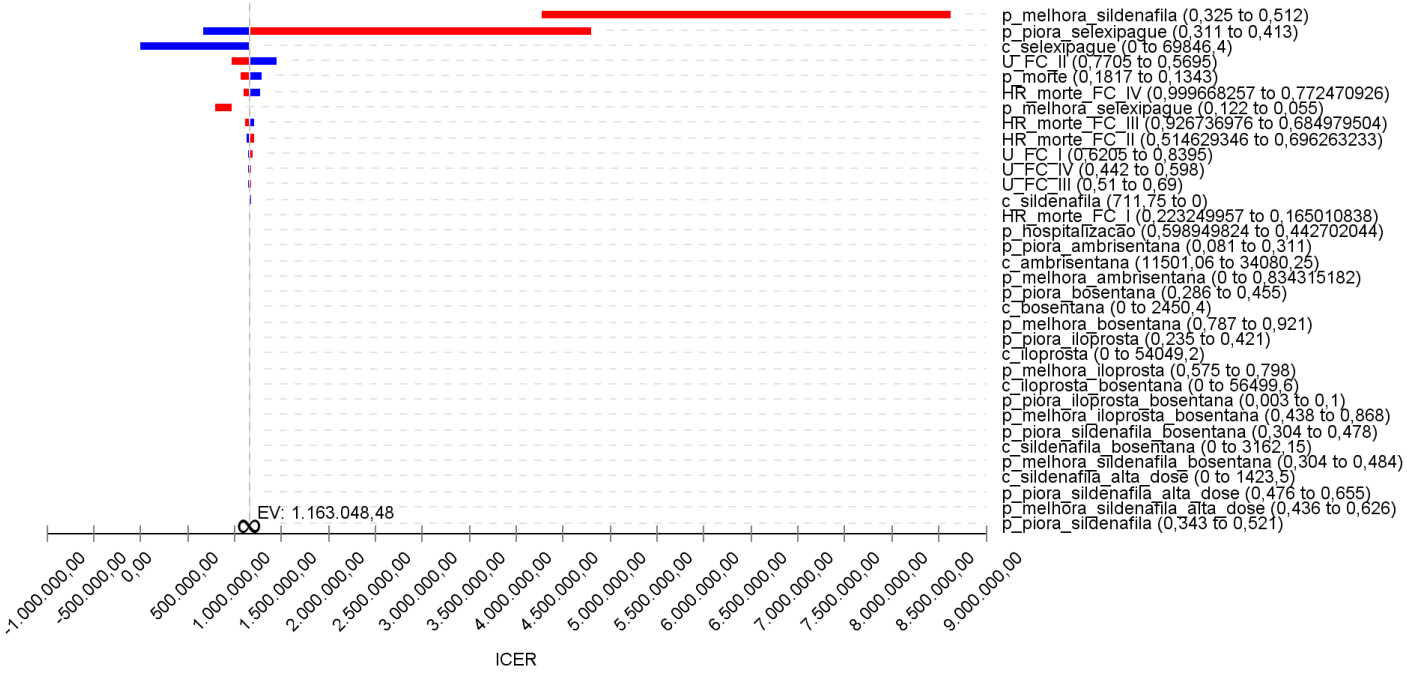
Tornado Diagram - ICER
Iloprosta vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



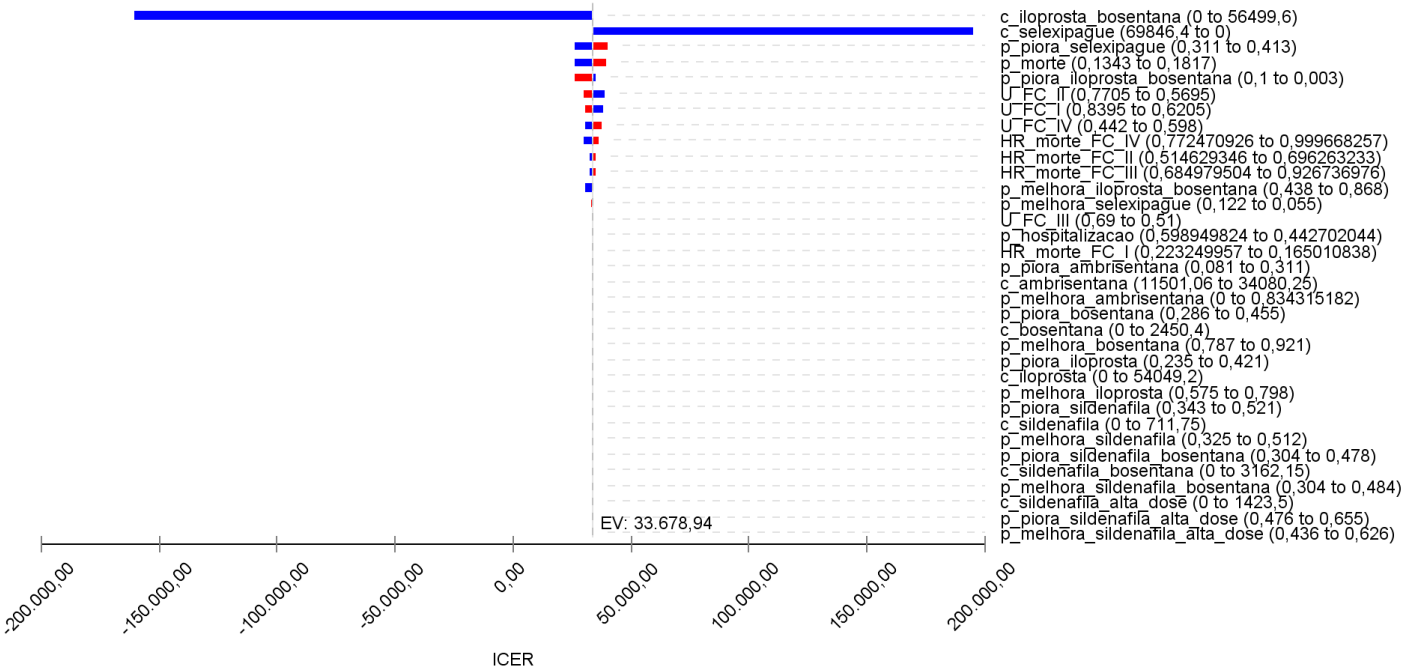
Tornado Diagram - ICER
Iloprosta vs. Sildenafila alta dose



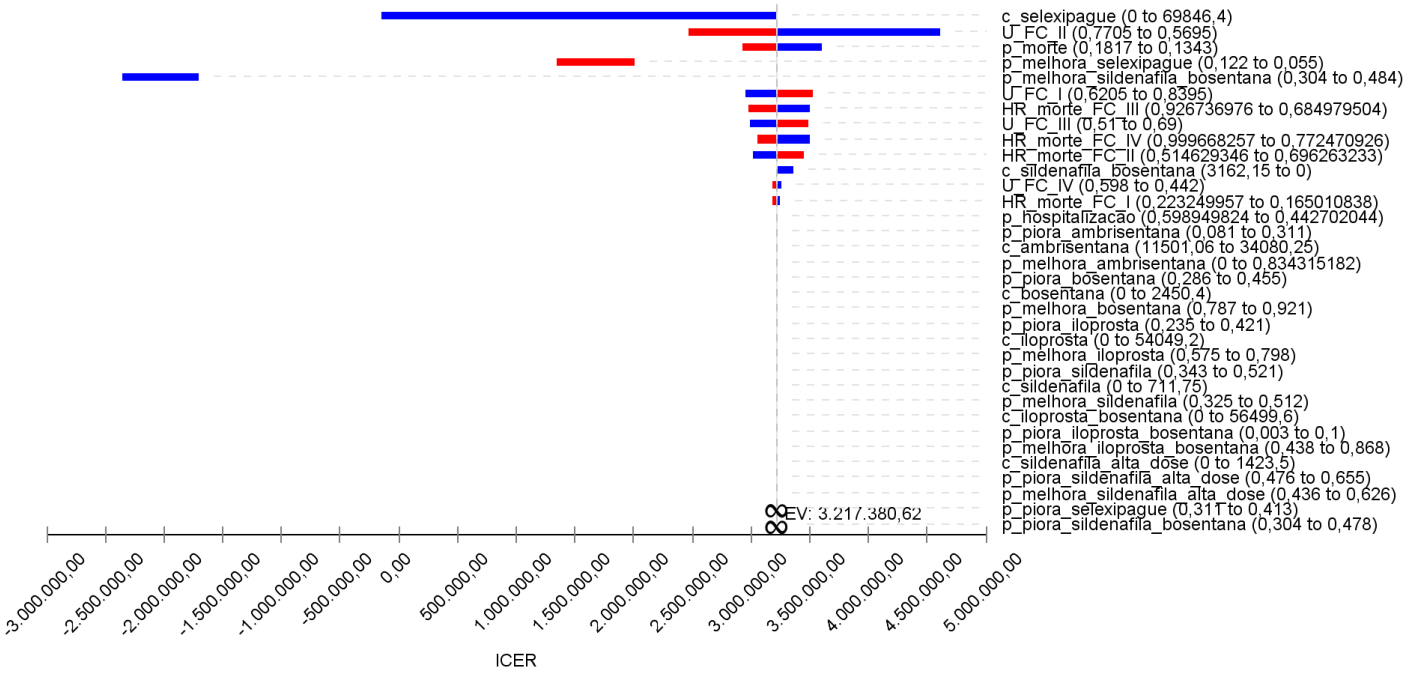
Tornado Diagram - ICER
Selexipague vs. Sildenafila 20 mg



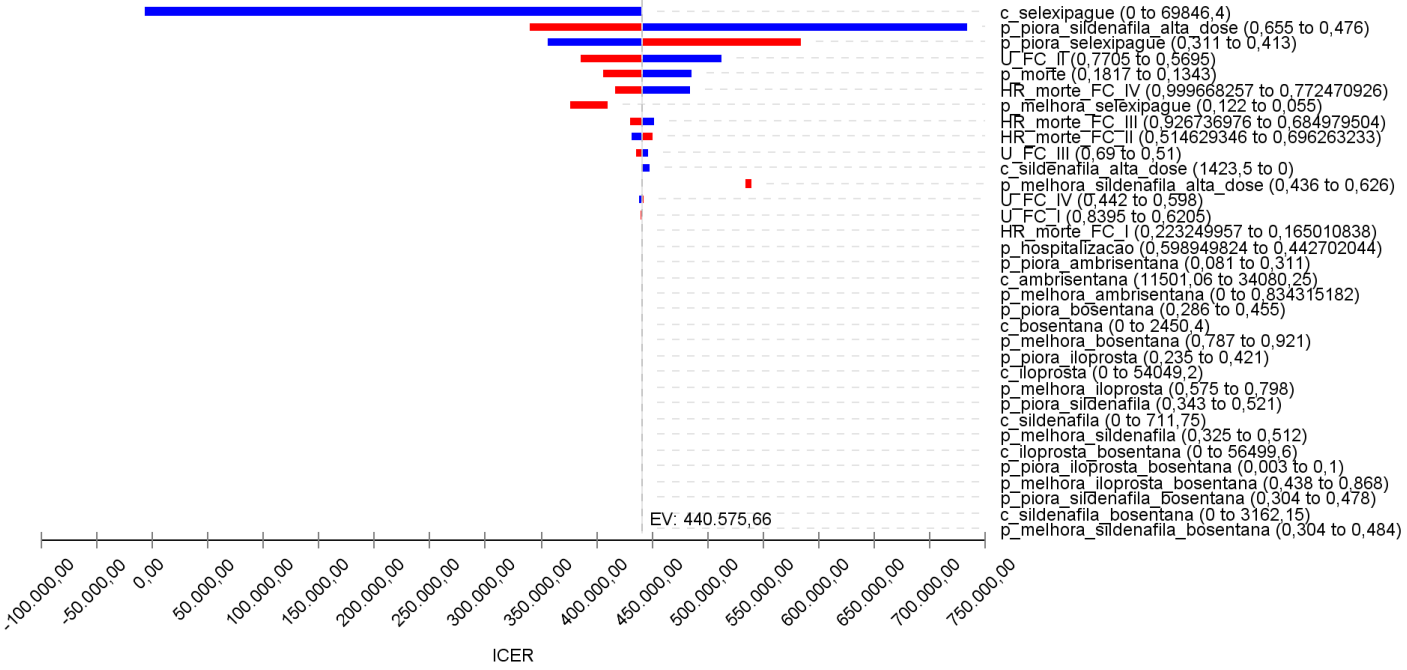
Tornado Diagram - ICER
Selexipague vs. Iloprosta + bosentana



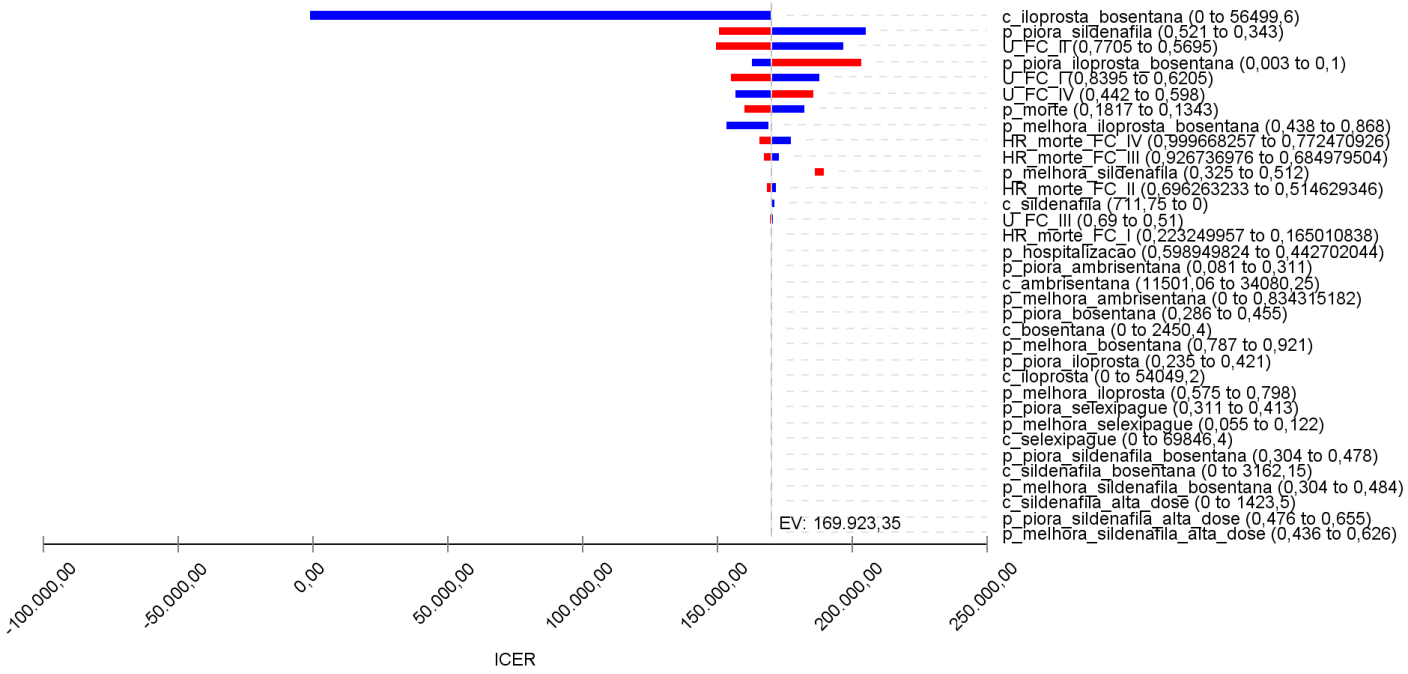
Tornado Diagram - ICER
Selexipague vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



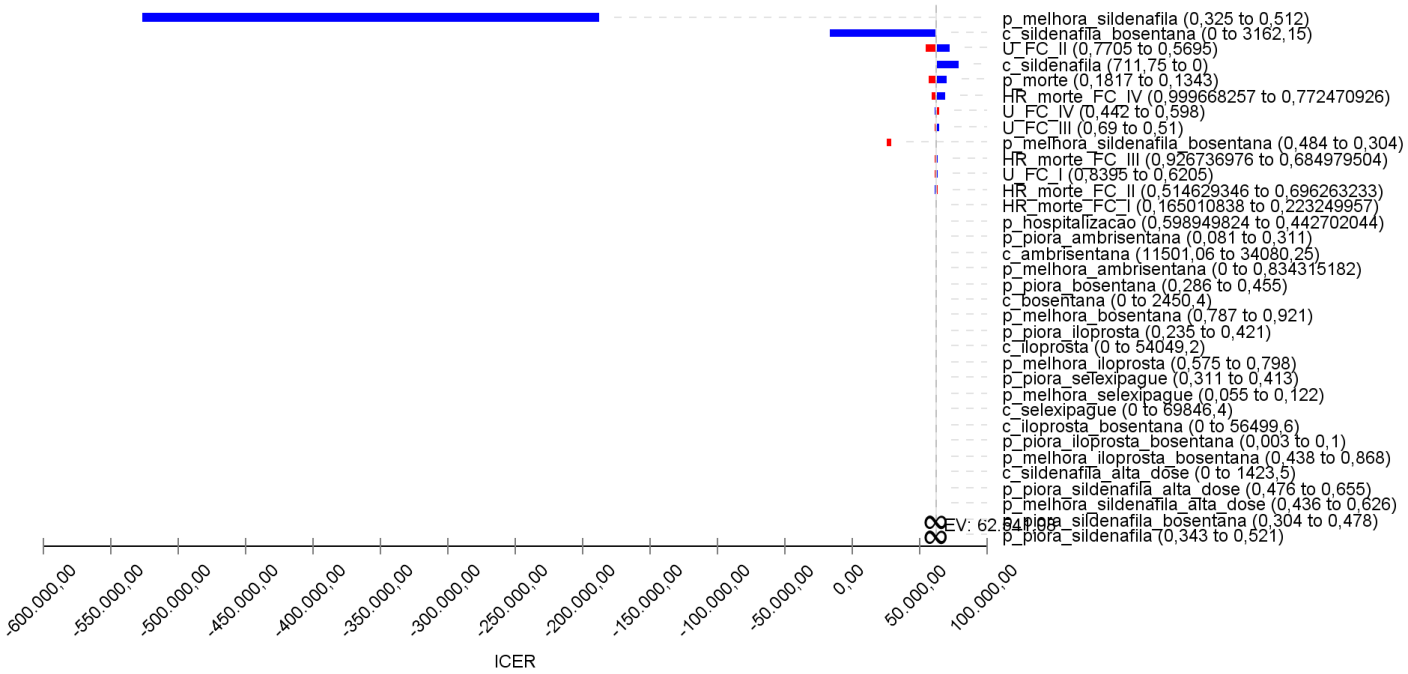
Tornado Diagram - ICER
Selexipague vs. Sildenafila alta dose



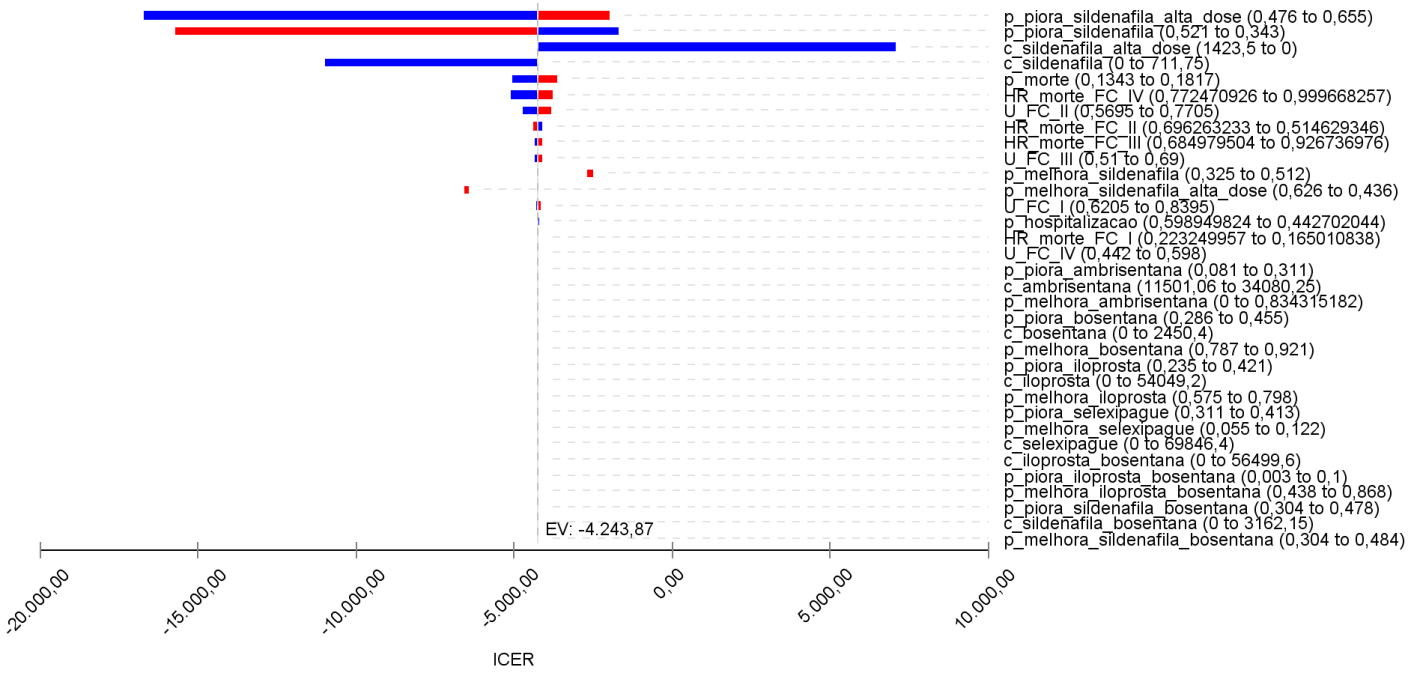
Tornado Diagram - ICER
Sildenafila 20 mg vs. Iloprosta + bosentana



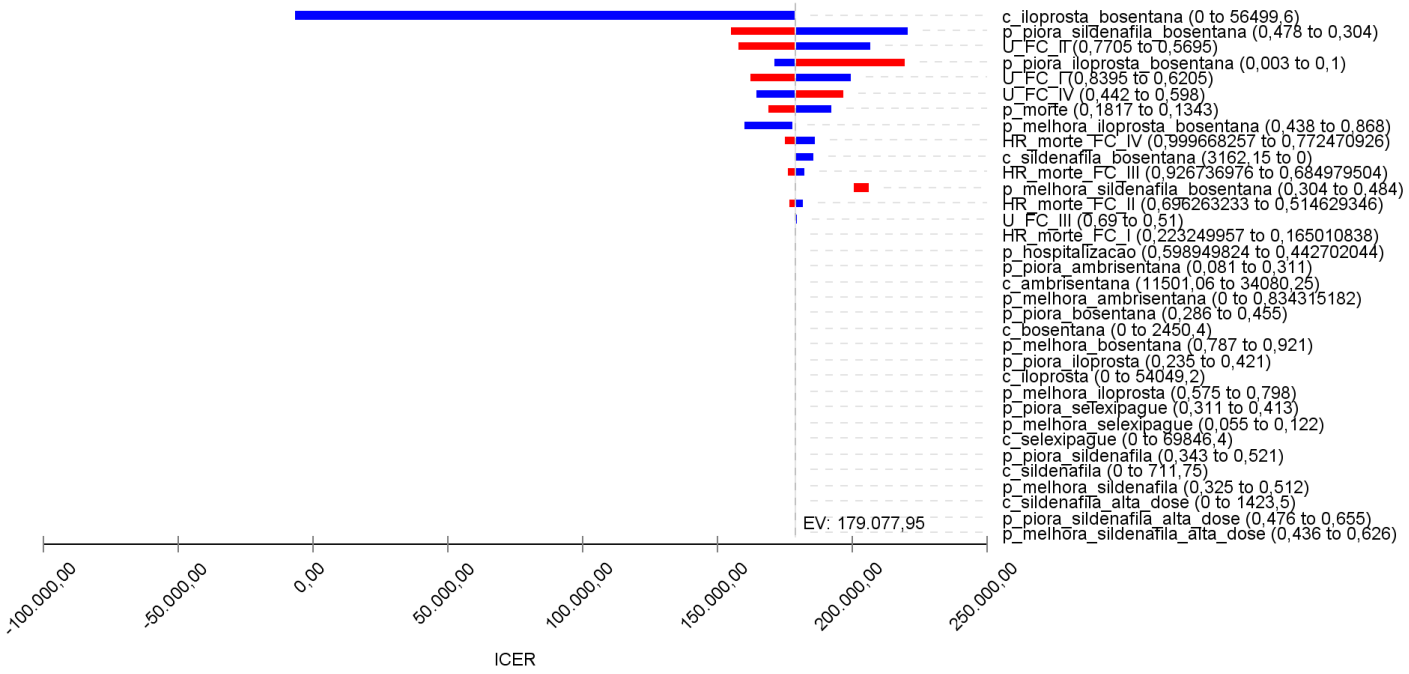
Tornado Diagram - ICER
Sildenafila 20 mg vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



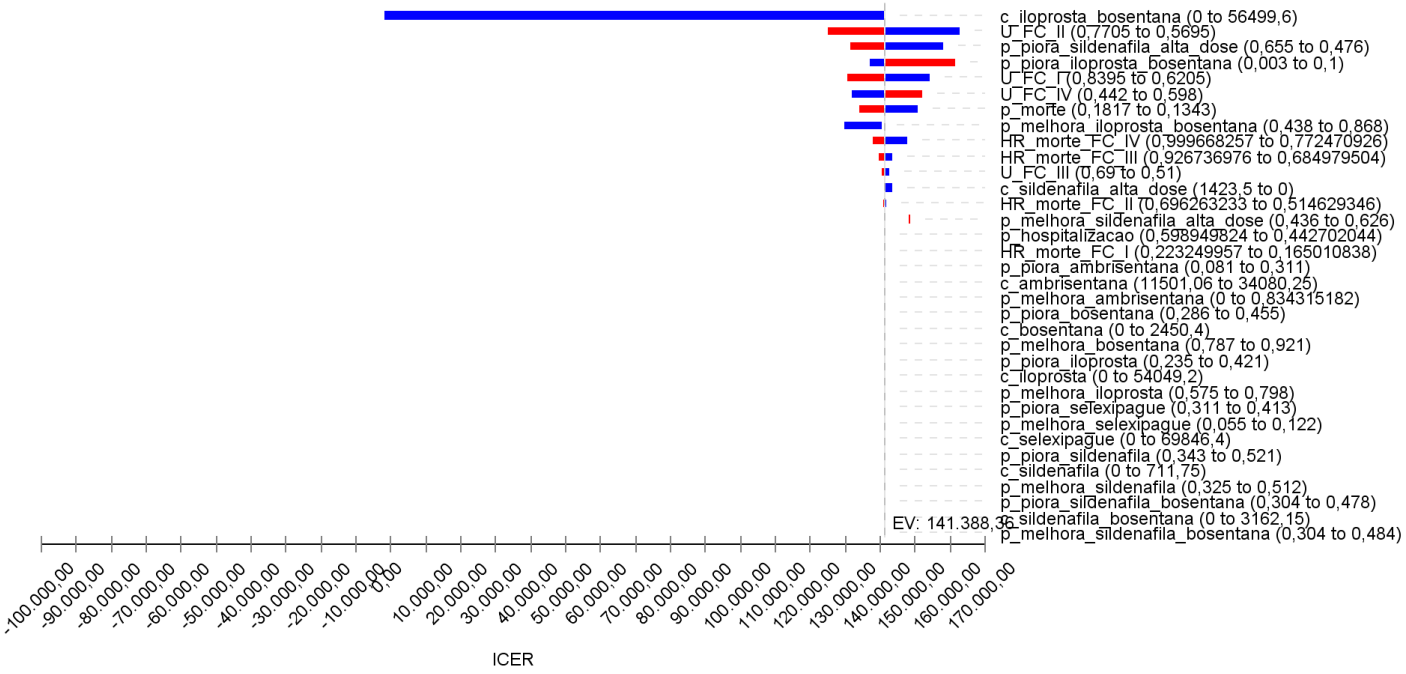
Tornado Diagram - ICER
Sildenafila 20 mg vs. Sildenafila alta dose



Tornado Diagram - ICER
Iloprosta + bosentana vs. Sildenafila 20 mg + bosentana



Tornado Diagram - ICER
Iloprosta + bosentana vs. Sildenafila alta dose



Tornado Diagram - ICER
Sildenafila 20 mg + bosentana vs. Sildenafila alta dose

