

Custo-efetividade do implante de stents recobertos com rapamicina em procedimentos percutâneos coronarianos no Brasil ¹

Carisi Anne Polanczyk,

Marco V. Wainstein e

Jorge Pinto Ribeiro

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
e Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,
Porto Alegre, RS

¹ Trabalho premiado no 1º. Premio de Economia da Saúde, organizado pelo Ministério da Saúde e IPEA, com financiamento do DFID, 2004.

Resumo

Introdução. Ensaios clínicos recentes têm demonstrado que o implante de stents recobertos com rapamicina diminui a incidência de reestenose quando comparado ao implante de stents não recobertos. Entretanto, não existem estudos de custo-efetividade comparando estas duas estratégias aplicáveis à realidade brasileira.

Objetivos: Comparar as relações de custo-efetividade do implante de stents recobertos com rapamicina com o implante de stents não recobertos, em modelos aplicáveis ao cenário de instituições que trabalham com pacientes conveniados ou particulares, assim como a instituições que trabalham com o Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos. Um modelo analítico de decisão foi construído para comparar os custos e a efetividade de três estratégias de tratamento para pacientes sintomáticos com lesão arterial coronariana: (1) intervenção coronária percutânea (ICP) com stent convencional; (2) ICP com stent recoberto com rapamicina e (3) ICP inicialmente com stent convencional seguido de stent recoberto para manejo de reestenose sintomática. A população do modelo foi delimitada para coortes de pacientes com lesão em vaso único, sintomáticos, com lesões de extensão média de 14mm, vasos entre 2,5 – 3,5 mm de diâmetro, com aproximadamente 25% de diabete. Os desfechos clínicos considerados na avaliação foram sobrevida livre de eventos em 1 ano, expresso em percentual e expectativa de vida, expressa em anos de vida. As árvores de decisão foram construídas de acordo com resultados de registros e ensaios clínicos publicados.

Resultados. A sobrevida estimada em 1 ano livre de reestenose foi de 92,7% com o uso do stent recoberto com rapamicina, de 78,8% com a estratégia de usar stent convencional e 78,8% com o uso do stent recoberto com rapamicina somente para os casos de reestenose com o stent convencional. A expectativa de vida das estratégias foi muito semelhante, entre 18,5 e 19 anos. Sob a perspectiva de instituições pagadoras não públicas, o custo no primeiro ano do procedimento índice foi de R\$14.024,00 com o uso do stent convencional, R\$15.128,00 do stent convencional seguido do recoberto nos casos de reestenose e R\$17.840,00 com stent recoberto com rapamicina. A diferença de custo no primeiro ano entre usar stent convencional e stent com rapamicina foi de R\$ 3.816,00. A relação de custo-efetividade adicional foi de R\$27.403 por evento evitado em um ano. Sob a perspectiva do SUS, o custo em 1 ano foi de R\$5.788,00 com o uso do stent convencional, R\$ 7.102,00 do stent convencional seguido do recoberto nos casos de reestenose e R\$12.708,00 com stent recoberto com rapamicina. A relação de custo-efetividade adicional entre stent recoberto com rapamicina e stent convencional foi de R\$47.529 por evento evitado em um ano. Na análise de sensibilidade, as variáveis com impacto nos resultados foram: a probabilidade de reestenose com o stent convencional, a redução de risco esperado com stent com rapamicina, custo do stent recoberto com rapamicina e o custo do manejo da reestenose. Sob a perspectiva de convênios, assumindo uma probabilidade basal de reestenose com stent convencional superior a 40%, como nos indivíduos com diabete, vasos pequenos e lesões longas, o uso do stent recoberto tem um custo adicional por evento evitado inferior a R\$15.000. Se o custo do stent recoberto com rapamicina for inferior a R\$6.600, esta estratégia é dominante em relação às demais; um custo entre R\$6.600 e R\$8.000, resultaria em um custo adicional inferior a R\$10.000 por evento evitado; entre R\$8.000 e R\$9.400 um custo adicional entre R\$10.000 e R\$20.000. Tendências semelhantes foram observadas na perspectiva do SUS, mas com valores mais elevados. No desfecho expectativa de vida, não houve diferença significativa entre as estratégias tanto em termos clínicos quanto nos custos, resultando em relações de custo-efetividade próximas à neutralidade na simulação de Monte Carlo.

Conclusões: Utilizando um modelo analítico de decisão aplicável à prática da cardiologia intervencionista brasileira, observou-se que o maior custo inicial do stent recoberto com rapamicina é

parcialmente compensado ao longo do primeiro ano. Baseado em referências internacionais, as relações de custo-efetividade do stent recoberto com rapamicina podem ser consideradas economicamente atrativas para convênios e particulares. Esta estratégia foi ainda mais favorável em subgrupos de pacientes, como aqueles de alto risco de reestenose e naqueles com elevado custo no manejo de reestenose. Além disso, dependendo do valor do stent recoberto com rapamicina, a estratégia do uso rotineiro desta intervenção pode ser dominante. A longo prazo as relações de custo-efetividade foram neutras ao longo da vida, sob ambas perspectivas de sistema de saúde, público e privado.

Introdução

O implante eletivo de stents, comparado com a angioplastia convencional por balão resulta numa taxa significativamente maior de sucesso, na redução da reestenose angiográfica e em diminuição da necessidade de revascularização subsequente da lesão alvo. A rápida disseminação do uso de stents iniciou com a publicação simultânea de três ensaios clínicos randomizados que demonstraram a superioridade dos stents quando comparados à angioplastia convencional (1,2,3). As razões que fundamentaram a expansão do uso dos stents incluem: resultados angiográficos favoráveis e previsíveis; segurança em tratar oclusão aguda ou ameaça de oclusão aguda; melhores resultados tardios por reduzirem a reestenose; técnica de fácil execução; redução no tempo do procedimento; e resultados clínicos e angiográficos favoráveis em lesões complexas.

O implante de endopróteses coronárias tornou-se a principal modalidade de revascularização miocárdica no mundo. Em muitos centros, até 90% das intervenções percutâneas por cateter são realizadas pelo implante de stents. O progressivo crescimento do número de stents implantados no Brasil está documentado pelo registro CENIC (Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares). No biênio 1999/2000, houve um aumento de 37 % do número de procedimentos realizados, totalizando aproximadamente 39.500 pacientes submetidos à revascularização percutânea, tendo a maioria dos procedimentos utilizado stents (4).

Entretanto, a reestenose intra-stent permanece a principal limitação desta forma de intervenção percutânea. A reestenose é um processo progressivo que resulta em morbidade e custos adicionais, especialmente pela necessidade de nova revascularização da lesão-alvo. O controle da hiperplasia da camada íntima, mecanismo principal da reestenose intra-stent, apresenta perspectivas promissoras com a liberação local de medicamentos anti-proliferativos como a rapamicina (5). Dois ensaios clínicos randomizados demonstraram redução significativa da resposta hiperplásica após o implante de stents recobertos por rapamicina. No estudo RAVEL (6), o uso de stents recobertos por rapamicina resultou numa taxa de reestenose de 0% em lesões de baixa a moderada complexidade. Recentemente, o estudo SIRIUS (7), envolvendo um contingente maior de pacientes diabéticos e lesões mais longas, demonstrou uma reestenose angiográfica de 9,2%, o que significou uma redução de aproximadamente 75% da taxa de reestenose comparada ao stent convencional. Estes resultados foram semelhantes aos apresentados no registro internacional E-Cypher envolvendo pacientes de maior complexidade clínica e angiográfica, que revelou uma sobrevida livre de eventos (morte, infarto do miocárdio e revascularização da lesão alvo) superior a 90% em um ano (8). Esta maior efetividade dos stents recobertos com rapamicina acompanha-se de um custo terapêutico inicial adicional. O real impacto desta estratégia nos sistemas de saúde só pode ser avaliado por estudos formais de custo-efetividade. Análises econômicas preliminares do ensaio clínico SIRIUS indicam que, nos Estados Unidos, o uso de stents recobertos com rapamicina resulta numa relação de custo-efetividade adicional de inicial de aproximadamente US\$1.650 por evento evitado em um ano e US\$27.500 por anos de vida ajustados para qualidade. Como a estrutura econômica do sistema de saúde no Brasil é muito distinta da estrutura americana, estes dados não podem ser extrapolados para nossa realidade, sendo necessários estudos baseados na prática nacional, tanto no setor público quanto no setor privado. Portanto, este estudo apresenta uma análise de custo-efetividade do uso de stents recobertos por rapamicina em diferentes cenários clínicos no Brasil.

Métodos

Descrição da Avaliação Econômica. Um modelo analítico de decisão foi construído para comparar os custos e a efetividade de três estratégias de tratamento para pacientes sintomáticos, com lesão arterial coronariana: (1) intervenção coronária percutânea (ICP) com stent convencional; (2) ICP com stent recoberto com rapamicina e (3) ICP inicialmente com stent convencional seguido de stent recoberto para manejo de reestenose sintomática.

Modelo Populacional. A população do modelo foi delineada para coortes de pacientes com lesão em vaso único, sintomáticos, que pudessem ser submetidos a qualquer uma das três estratégias. Assumiu-se que a coorte seria composta de indivíduos com características semelhantes às descritas nos ensaios clínicos, ou seja, lesões de extensão média de 14 mm, vasos entre 2,5 – 3,5 mm de diâmetro, com um número representativo de diabéticos (6,7). O modelo inicial não estratifica a população nestes grupos de riscos, embora o impacto da influência destas variáveis de características demográficas na incidência de reestenose, efetividade e custos globais seja avaliado nas análises de sensibilidade.

Medidas de Desfechos Clínicos. Os desfechos clínicos considerados na avaliação foram: sobrevida livre de eventos em 1 ano, expressa em percentual; e expectativa de vida, expressa em anos de vida. Estas medidas foram escolhidas para análise de custo efetividade por fornecerem um aspecto prontamente quantificável do benefício dos procedimentos percutâneos coronarianos, e se prestarem à análise detalhada de custo. Em termos de efetividade, muitas das variáveis consideradas eram semelhantes entre os grupos, mas foram computadas para entender a magnitude dos custos de cada estratégia no Brasil. A inclusão do desfecho “anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALYs)”, inicialmente proposto, não pôde ser viabilizada, na medida que não foram encontrados estudos conduzidos na população brasileira que quantificaram a qualidade de vida em indivíduos com angina ou sintomas de cardiopatia isquêmica. Extrapolação de estudos americanos poderia ser feita, mas são passíveis de questionamento científico.

Descrição do Modelo de Decisão Clínica. Em anexo encontra-se a representação esquemática da árvore de decisão clínica, que foi dividida em dois modelos: versão de curto-prazo e modelo Markov. A Figura 1 ilustra as decisões terapêuticas iniciais e os desfechos imediatos e a curto prazo (6 meses) para cada uma das estratégias. A Figura 2 ilustra a simulação para a coorte que sobreviveu ao procedimento, incluindo aqueles que permaneceram livres de eventos em 6 meses ou que tiveram reestenose e foram novamente submetidos a procedimentos de revascularização. Esta segunda parte é um Modelo de Markov (estados transicionais) para toda a vida após revascularização percutânea ou cirúrgica. Mortalidade não-cardíaca por faixa etária foi estabelecida de modo idêntico para todas as estratégias e foram estimadas de tábuas de sobrevida da população brasileira no ano de 2001 (www.Ibge/diretoria.de_pesquisas/). Esta estrutura de modelo foi descrita em outras análises econômicas com objetivos semelhantes (9).

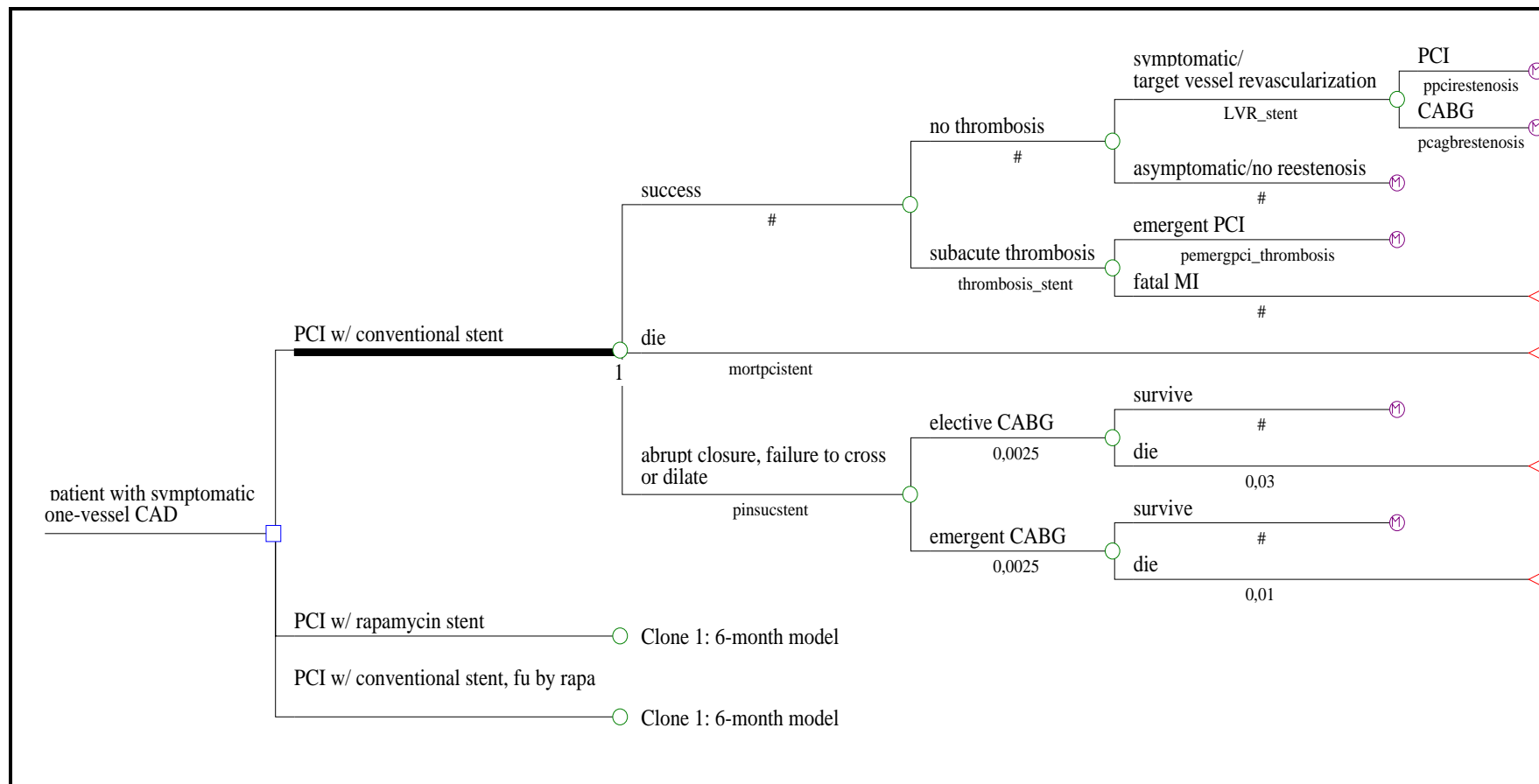


Figura 1. Modelo de decisão analítico, considerando três estratégias para ICP, evolução inicial pós-procedimento.

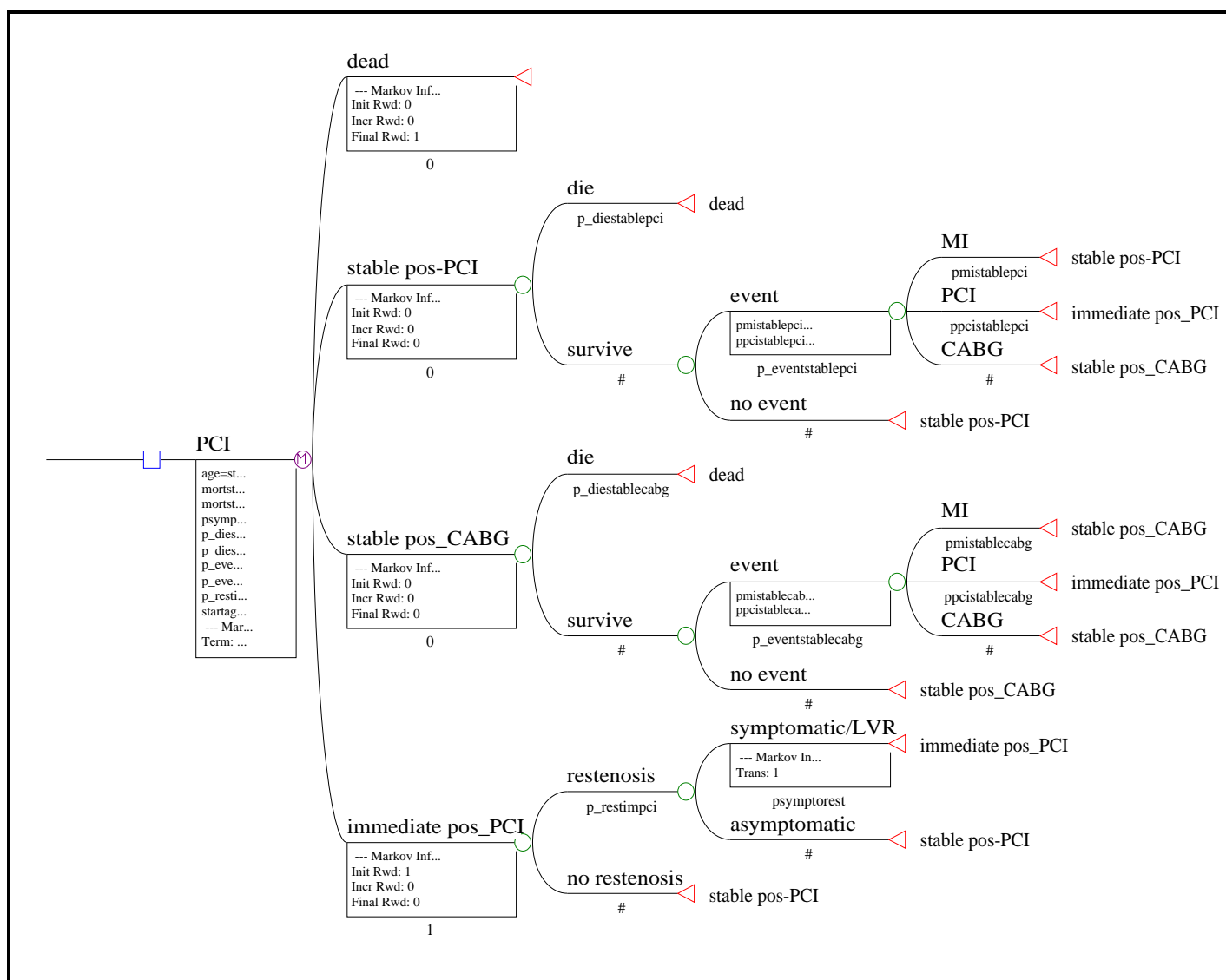


Figura 2. Modelo de Markov, evolução pós-ICP na fase estável da cardiopatia isquêmica.

Pressupostos do Modelo. Para preparo do modelo, estratégias que tentam reproduzir a prática contemporânea foram consideradas. Na estratégia de stent convencional, se ocorrer reestenose, as alternativas eram: angioplastia percutânea com balão ou cirurgia de revascularização. Neste cenário, o uso de stent na reestenose foi somente considerado naqueles casos de dissecção pelo balão ou resultado insatisfatório (estimado em 11%). No caso de reestenose nos indivíduos submetidos a procedimento inicial com stent recoberto, as alternativas foram semelhantes, exceto que se fosse necessário o uso de stent seria utilizado novamente um stent recoberto com rapamicina. Na eventualidade do procedimento percutâneo inicial ou por reestenose falhar (não passar, não dilatar, oclusão) o paciente era encaminhado para cirurgia de revascularização. Pacientes que apresentassem trombose subaguda do stent poderiam evoluir para infarto do miocárdio fatal ou seriam encaminhados para procedimento percutâneo. Cirurgia foi considerada neste cenário somente após falha na tentativa com ICP. Durante os primeiros 6 meses, os pacientes poderiam apresentar reestenose (recorrência de estenose > 50% no diâmetro) que poderia resultar em sintomas ou ser assintomática. Somente casos sintomáticos eram considerados para revascularização de vaso alvo. Pacientes com sintomas recorrentes de reestenose

poderiam ser submetidos a no máximo 3 tentativas de procedimento percutâneo antes de serem encaminhados para revascularização cirúrgica. Pacientes sem sintomas após os 6 meses iniciais eram considerados livres de eventos relacionados ao procedimento e entram no modelo de Markov da história natural de cardiopatia isquêmica após procedimento de revascularização. Pacientes que entram no modelo de Markov pós-revascularização poderiam assumir 4 estados de saúde ao longo da vida: morte, estável pós-ICP, estável pós-CRM ou apresentar angina. Os casos de angina eram encaminhados para PIC imediatamente. No modelo de Markov todos os custos e benefícios em saúde futuros foram descontados a uma taxa de 3% ao ano.

Análise da Efetividade. Os resultados das principais medidas de desfechos clínicos e probabilidades necessárias para inclusão no modelo analítico de decisão estão listados na Tabela 1 e Tabela 2. As estimativas foram obtidas da literatura, através de revisão sistemática dos últimos ensaios clínicos randomizados envolvendo stents convencionais e registros internacionais de procedimentos percutâneos.

Tabela 1. Estimativas Basais do Modelo Analítico de Decisão: Fase do Procedimento

| Variáveis | Stent convencional | Variação | Stent com rapamicina | Variação | Ref: |
|--|--------------------|-------------|----------------------|------------|-------|
| Mortalidade do procedimento | 0,007 | 0,002-0,02 | 0,007 | 0,002-0,02 | 10,11 |
| Probabilidade de falha em dilatar ou passar a lesão | 0,025 | 0,015-0,05 | 0,025 | 0,025 | 12 |
| Probabilidade de cirurgia de urgência | 0,01 | 0,006-0,014 | 0,01 | 0,01 | 10,11 |
| | | | | | |
| Probabilidade de trombose subaguda | 0,0036 | 0,05-0,30 | 0,0036 | 0,05-0,30 | 12 |
| Probabilidade de IAM fatal em trombose subaguda | 0,087 | 0,05-0,10 | 0,087 | 0,05-0,10 | 12 |
| | | | | | |
| Taxa de reestenose angiográfica | | | | | |
| - Lesão nova | 0,30 | 0,10-0,50 | 0,06* | 0,02-0,15 | 11,13 |
| - Lesão de reestenose (múltiplo) | 0,54 (1,85) | (1,5 – 2,1) | 0,06 | 0,02-0,15 | 14 |
| | | | | | |
| Probabilidade de sintomas com reestenose angiográfica (revascularização vaso alvo) | 0,60 | 0,10-0,80 | 0,60 | 0,10-0,80 | 11,13 |
| | | | | | |
| Probabilidade de ICP se reestenose | 0,88 | 0,50-1 | 0,88 | 0,50-0,74 | 15,16 |
| Probabilidade de CRM se reestenose | 0,12 | 0-1 | 0,12 | 0-1 | 15,16 |
| Sucesso angiográfico | 0,97 | | 0,97 | | 10 |

* redução relativa de risco de 80% em comparação com taxa de reestenose esperada com stent convencional;

ICP = intervenção coronariana percutânea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio

Tabela 2. Estimativas para o Modelo: Fase Estável da Cardiopatia Isquêmica

| Variáveis | Basal | Variação | Ref.: |
|--|--------------|-----------------|--------------|
| Mortalidade CRM emergência | 0,05 | 0,02-0,10 | 17 |
| Mortalidade CRM eletiva | 0,03 | 0,05-0,05 | 17,18 |
| | | | |
| Mortalidade anual cardíaca após CRM | 0,01 | 0,01-0,05 | 18,19 |
| Mortalidade anual cardíaca após ICP | 0,02 | 0,01-0,05 | 18,19,20 |
| | | | |
| Probabilidade anual de eventos pós ICP | 0,22 | 0,09-0,30 | 19,20 |
| IAM não fatal pós ICP | 0,05 | 0,04-0,06 | 18,19,20 |
| ICP tardia pós ICP | 0,13 | 0,10-0,20 | 18,19,20,21 |
| CRM tardia pós ICP | 0,04 | 0,02-0,08 | 18,19,20 |
| | | | |
| Probabilidade anual de eventos pós CRM | 0,09 | | |
| IAM não fatal pós-CRM | 0,03 | 0,02-0,07 | 18,19 |
| ICP tardia pós CRM | 0,03 | 0,02-0,04 | 18,19 |
| CRM tardia pós CRM | 0,03 | 0,01-0,06 | 18,19,21 |

Custo do Procedimento Índice. O custo do procedimento índice foi calculado assumindo duas diferentes perspectivas para o estudo. Para a perspectiva do pagador não público foram coletadas informações do custo médio hospitalar para ICP com colocação de stent convencional e recoberto com rapamicina em 8 diferentes hospitais do Brasil (Tabela 3). Os valores obtidos foram gerais e não baseados em coleta de dados primários. A estimativa basal utilizada no modelo foi àquela obtida da conta analítico-financeira de casos semelhantes em um hospital particular em Porto Alegre, ou seja, o valor efetivamente cobrado pelo prestador de serviço ao plano de saúde/paciente (Tabela 4). As variações dos custos das outras instituições foram utilizadas nas análises de sensibilidade. Na perspectiva do pagador público, foram obtidos custos médios para as intervenções considerando o sistema de saúde público em hospitais SUS do Brasil, utilizando como referenciais valores reembolsados por internações semelhantes. Para procedimentos percutâneos foi feita uma análise de 436 casos realizados no ano de 2002, 159 cirurgias de revascularização, 58 infartos agudos do miocárdio e 262 internações por insuficiência coronariana aguda. Para estratégia do uso de stent recoberto com rapamicina, foi adicionado o valor de mercado do stent ao valor pago pelo procedimento, na medida que o mesmo ainda não é contemplado na tabela SUS (Tabela 4).

Os honorários médicos não foram considerados nas análises basais, assumindo-se o pressuposto de que estes seriam semelhantes entre as diferentes estratégias, independente do stent empregado. Entretanto, como para os procedimentos de reestenose também não estava contemplado este dado, poderia haver um desequilíbrio na comparação. Neste sentido, análises de sensibilidade paralelas foram conduzidas adicionando um valor fixo (R\$400,00 a R\$1.200,00) por procedimento referente a honorários médicos previstos na tabela da AMB.

Tabela 3. Estimativa de custos de procedimentos percutâneos intervencionistas de diferentes instituições não-públicas no Brasil.

| Estado | Custo da Internação (R\$) | Custo do Stent convencional (R\$) | Custo do Stent recoberto com rapamicina (R\$) |
|-----------------------|----------------------------------|--|--|
| Bahia | 7.500,00 a 9.500,00 | 2.800,00 a 3.500,00 | 14.000,00 a 16.000,00 |
| Espírito Santo | 6.200,00 a 8.000,00 | 2.500,00 a 3.600,00 | 11.000,00 a 12.500,00 |
| Minas Gerais | 7.000,00 a 10.000,00 | 2.500,00 a 3.500,00 | 10.000,00 a 13.000,00 |
| Paraná | 7.500,00 a 10.000,00 | 2.500,00 a 3.200,00 | 11.500,00 a 13.000,00 |
| Pernambuco | 8.000,00 a 10.000,00 | 2.500,00 a 4.500,00 | 15.000,00 a 17.000,00 |
| Rio de Janeiro | 8.000,00 a 12.000,00 | 2.500,00 a 3.500,00 | 10.000,00 a 15.000,00 |
| São Paulo | 8.000,00 a 11.500,00 | 2.800,00 a 4.000,00 | 9.500,00 a 12.000,00 |
| Média | R\$ 6.525,00 – R\$ 8.875,00 | R\$ 2585 – R\$ 3.225,00 | R\$ 10.125,00 – R\$ 12.3125 |

Custo do Manejo Cardiopatia Isquêmica Estável. Os custos do manejo da cardiopatia isquêmica estável foram estimados de uma coorte de pacientes com cardiopatia isquêmica que estão em acompanhamento clínico há 4 anos em um ambulatório especializado de cardiologia. Esta coorte permitiu computar o custo médio com consultas médicas, testes diagnósticos invasivos e não invasivos, outros exames laboratoriais e medicações atualmente prescritas para prevenção secundária e manejo de casos sintomáticos (22). Na estimativa do custo anual para o manejo da cardiopatia isquêmica também foram considerados dois cenários: valores da tabela do Sistema Único de Saúde e valores de acordo com a Tabela da Associação Médica Brasileira (análises de sensibilidade).

Tabela 4. Estimativas para o Modelo: Custos dos procedimentos e ambulatoriais

| Variáveis | SUS | | Convênios/particular | |
|---|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | Stent convencional | Stent com rapamicina | Stent convencional | Stent com rapamicina |
| Procedimento índice | R\$ 4210,00 | 11762,00 | R\$ 10195,00 | R\$ 15889,00 |
| (stent, médio) | R\$ 2707,00 | 10320,00 | R\$ 4527,00 | R\$ 10320,00 |
| Manejo da reestenose | | | | |
| ACTP+stent * | R\$ 1738,00 | | R\$ 3930,00 | |
| ACTP+stent rapamicina ** | R\$ 2577,00 | | R\$ 4567,00 | |
| ICP c/ stent rapamicina *** | R\$ 10787,00 | | R\$ 15247,00 | |
| | | | | |
| Cirurgia de revascularização | | | | |
| Eletiva | R\$ 5967,00 | | R\$ 21826,00 | |
| Emergência | R\$ 8950,50 | | R\$ 26214,00 | |
| | | | | |
| Infarto agudo do miocárdio índice | R\$ 5155,00 | | R\$ 11812,00 | |
| Anual pós ICP ou CRM estável, sem eventos | R\$ 1383,00 | | R\$ 1465,00 | |
| Cateterismo cardíaco | R\$ 539,00 | | R\$ 1276,00 | |
| ICP médio / ACTP por balão | R\$ 4210,00/R\$ 1442 | | R\$ 10195,00 / R\$ 3432 | |
| Morte por DAC | R\$ 2577,00 | | R\$ 5906,00 | |
| | | | | |

Manejo da reestenose:

* com angioplastia com balão + 11% stent convencional

** angioplastia com balão + 11% stent convencional

*** stent com rapamicina

Análise dos Dados. Para cada estratégia foram calculados o custo esperado e os desfechos clínicos descritos (sobrevida livre de eventos em 1 ano, anos de vida). As estratégias foram ordenadas em ordem crescentes de custo, aquelas com benefício menor, mas com um custo maior foram excluídas por dominância. Para as estratégias com custo e benefício maior, foi calculada a relação de custo-efetividade adicional em comparação com aquela imediatamente de menor valor. Para todas as variáveis consideradas no modelo, foram realizadas análises de sensibilidade de uma e duas entradas, dentro de variações disponíveis na literatura ou plausíveis clinicamente. Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, foi conduzido uma simulação de Monte Carlo com 10.000 tentativas aleatórias. O modelo e as análises foram conduzidas no programa para árvore de decisão DATA da Treeage software Inc. (version 4.8, 2003).

Resultados

Efetividade das Estratégias. A sobrevida em 1 ano livre de reestenose foi de 92,7% com o uso do stent recoberto com rapamicina, de 78,8% com a estratégia de usar stent convencional e 78,8% e de usar stent recoberto com rapamicina somente para os casos de reestenose com o stent convencional (Tabela 5). A diferença absoluta entre as duas primeiras estratégias foi de 14%, semelhante aos resultados do ensaio clínico SIRIUS (7). Não houve diferença significativa entre as duas últimas estratégias, pois o benefício do stent recoberto com rapamicina somente é oferecido após a ocorrência do desfecho reestenose.

Usando os pressupostos acima, o modelo analítico previu que, para indivíduos de 50 anos de idade, sintomáticos, com lesão coronariana e indicação de procedimento de revascularização, a expectativa de vida é muito semelhante entre todas as estratégias avaliadas, entre 18,5 a 19 anos de vida. Certamente inferior aos 25 anos esperados para população brasileira em geral no ano de 2001.

Tabela 5. Efetividade das estratégias

| Estratégia | Sobrevida livre de eventos em 1 ano | Expectativa de vida |
|--|--|----------------------------|
| Stent convencional | 78,8 | 18,47 ± 8,1 anos |
| Stent convencional seguido de rapamicina se reestenose | 78,8 | 18,49 ± 8,1 anos |
| Stent recoberto com rapamicina | 92,7 | 18,58 ± 8,1 anos |
| | | |

Custos das Estratégias. Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o custo no primeiro ano de manejo da lesão coronariana índice foi de R\$14.024,00 com o uso do stent convencional, R\$15.128,00 do stent convencional seguido do recoberto nos casos de reestenose e R\$17.840,00 com stent recoberto com rapamicina. A diferença de custo entre usar stent convencional e stent com rapamicina foi de R\$ 3.816,00. Embora o custo inicial tenha sido maior com stent recoberto com rapamicina (diferença + R\$ 5.694), parte desta diferença foi compensada pela redução em custos ao longo do próximo ano (Diferença - R\$ 1.878) (Figura 3). O custo ao longo da vida estimado para a estratégia de usar stent convencional foi de R\$86.218, ou R\$ 4.668 por ano; para o uso de stent com rapamicina este custo total foi de R\$ 85.803, ou R\$ 4.617 por ano e o uso inicial de stent convencional seguido de stent com rapamicina para os casos de reestenose foi de R\$ 80.913, ou R\$ 4.377 por ano.

Sob a perspectiva de instituições públicas do Sistema Único de Saúde, o custo no primeiro ano de manejo da lesão coronariana índice foi de R\$5.788,00 com o uso do stent convencional, R\$ 7.102,00 do stent convencional seguido do recoberto nos casos de reestenose e R\$12.708,00 com stent recoberto com rapamicina. A diferença de custo entre usar stent convencional e stent com rapamicina foi de R\$ 6.619,00. Da mesma forma que o observado para sistema privado, o custo inicial foi maior com stent recoberto com rapamicina (diferença + R\$ 7.552) e parte desta diferença foi compensada pela redução em custos ao longo do ano (diferença - R\$ 932). O custo ao longo da vida estimado para a estratégia de usar stent convencional foi de R\$47.643, ou R\$ 2.570 por ano; para o uso de stent com rapamicina este custo total foi de R\$ 53.565, ou R\$ 2.877 por ano e para o uso inicial de stent convencional seguido de stent com rapamicina para os casos de reestenose foi de R\$ 47.604, ou R\$ 2.566 por ano.

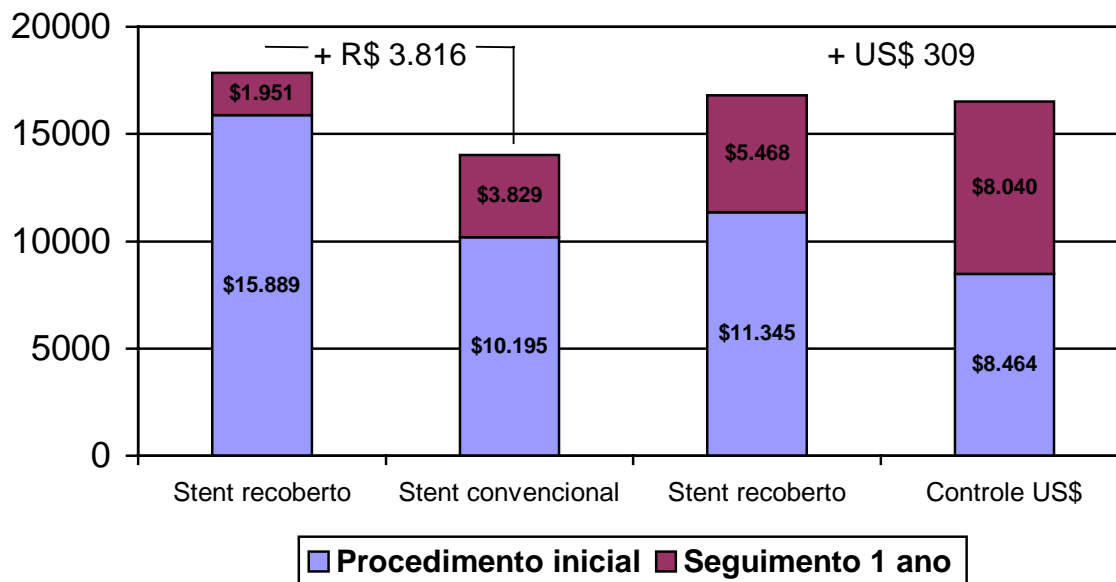


Figura 3. Custos em saúde no período de um ano no modelo Brasileiro para sistema de convênios e privado (valores em R\$ 2002) e resultado do estudo de custo-efetividade do ensaio SIRIUS (valores em US\$, 2003) (Cohen et al, 23).

Custo-efetividade das Estratégias. Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, a sobrevida livre de eventos em 1 ano foi superior com o stent recoberto com rapamicina, mas a um custo total também maior, resultando em uma relação de custo efetividade adicional de R\$27.403,00 por evento evitado em 1 ano (Tabela 6). A estratégia de usar stent recoberto somente para os casos de reestenose convencional teve um custo cumulativo maior que o uso de stent convencional, mas com o mesmo benefício clínico, de modo que foi considerada dominada do ponto de vista econômico neste desfecho a curto prazo.

Sob a perspectiva de instituições públicas do Sistema Único de Saúde, a sobrevida livre de eventos em 1 ano foi superior com o stent recoberto com rapamicina, mas a um custo total também maior, resultando em uma relação de custo efetividade adicional de R\$47.529,00 por evento evitado em 1 ano. A estratégia de usar stent recoberto somente para os casos de reestenose convencional teve um custo cumulativo maior que o uso de stent convencional, mas com o mesmo benefício clínico, de modo que também foi dominada neste cenário.

Tabela 6. Relação de custo-efetividade das estratégias, perspectiva de convênio e particulares

| Estratégia | Efetividade em 1 ano | Diferença de efetividade | Custo, R\$ | Diferença de custo, R\$ | Relação de C/E adicional |
|--|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Stent convencional | 78,8 | - | 14024 | | |
| Stent convencional seguido de rapamicina se reestenose | 78,8 | 0,01 | 15128 | 1104 | Dominada |
| Stent recoberto com rapamicina | 92,7 | 13,8 | 17840 | 3816 | R\$ 27.403 |

Análise de Sensibilidade. Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o modelo se mostrou robusto a maioria das variáveis e pressupostos considerados. Entretanto, como esperado, algumas variáveis tiveram um impacto significativo nos resultados. Do ponto de vista clínico, a probabilidade de sintomas na presença de reestenose angiográfica, a probabilidade estimada de reestenose basal com o stent convencional e a redução de risco esperada com stent recoberto tiveram impacto nas estimativas. Quanto maior a probabilidade de sintomas, mais favorável o uso de stent recoberto com rapamicina. Por exemplo, aumentando este índice de probabilidade de sintomas por reestenose angiográfica de 60% para 88%, a sobrevida livre de eventos com stent convencional cairia de 78 % para 71% e com stent recoberto de 93 % para 90%, resultando em uma relação de custo-efetividade adicional do stent recoberto de R\$6.744 por evento evitado (Figura 4).

Sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, o modelo também se mostrou robusto a maioria das variáveis e pressupostos considerados. As variáveis que mais influenciaram os resultados foram: a probabilidade de sintomas na presença de reestenose angiográfica, a probabilidade estimada de reestenose basal com o stent convencional e a redução de risco esperada com stent recoberto. Em relação ao custo, novamente, o custo do stent com rapamicina, o custo do manejo da reestenose foram determinantes dos achados (Figura 4). A inclusão dos custos dos honorários médicos, alteraram muito pouco os achados. A relação de custo efetividade do stent recoberto em comparação com stent convencional passou de R\$ 27.403 para R\$26.860, assumindo um valor de R\$400,00 para esta variável sob a perspectiva dos convênios.

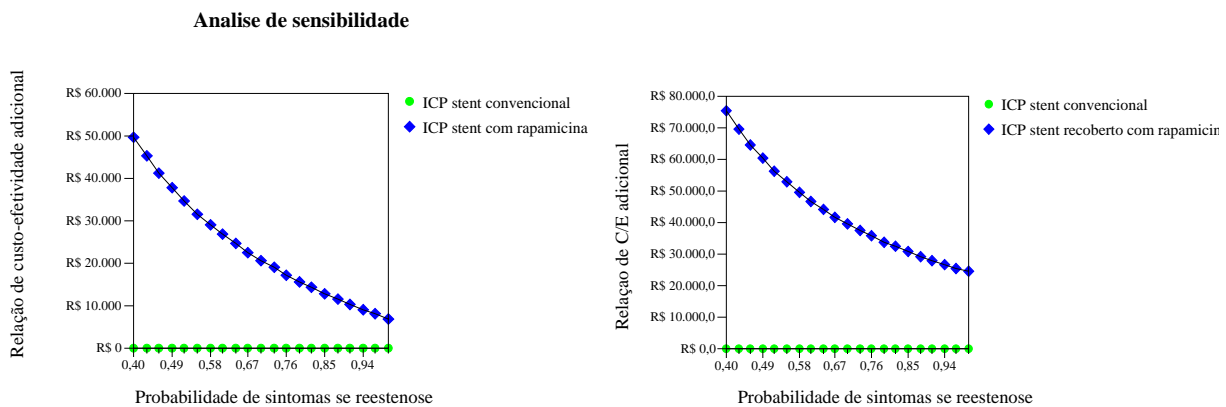


Figura 4. Análise de sensibilidade para a probabilidade de sintomas na presença de reestenose angiográfica. O painel da esquerda é baseado na perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o painel da direita é baseado na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Sob a perspectiva de instituições particulares e conveniadas, a probabilidade basal de reestenose com stent convencional é um determinante na efetividade e custo de ambas estratégias. Assumindo uma reestenose clínica esperada inferior a 20%, a relação de custo-efetividade para o stent recoberto fica muito mais desfavorável, superior a R\$ 50.000 por sobrevida em 1 ano livre de eventos. Por outro lado, em situações com reestenose esperada superior a 40%, a relação de custo-efetividade é inferior a R\$15.000 por sobrevida em 1 ano livre de eventos (Figura 5). Esta tendência repetiu-se na análise sob a perspectiva de instituições públicas do Sistema Único de Saúde (Figura 5).

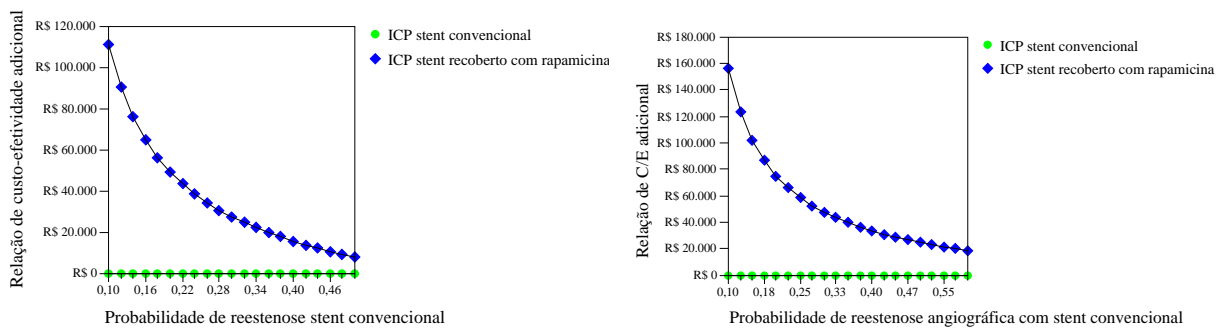


Figura 5. Análise de sensibilidade da probabilidade de reestenose angiográfica com o stent convencional. O painel da esquerda é baseado na perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o painel da direita é baseado na perspectiva do Sistema Único de Saúde .

Alguns determinantes econômicos também influenciaram os resultados, mudando a proporção entre as estratégias. Entre estes, o custo do procedimento índice, basicamente o custo do stent recoberto com rapamicina e o convencional, bem como sua proporção e o custo do tratamento da reestenose tiveram um efeito nos dados obtidos. Sob a perspectiva de instituições particulares ou conveniadas, se o valor do stent com rapamicina fosse inferior a R\$6.600,00, o seu uso seria uma estratégia dominante do ponto de vista clínico e econômico em relação ao stent convencional. Na faixa entre R\$6.600 e R\$8.000, resultaria em um custo adicional inferior a R\$10.000 por evento evitado, entre R\$8.000 e R\$9.400 o custo adicional ficaria entre R\$10.000 e R\$20.000 (Figura 6). Variando-se outro parâmetro concomitantemente, a probabilidade de reestenose basal, quando esta for superior a 40%, estes valores para o stent de rapamicina seriam de R\$7.500, R\$ 9.300 e R\$11.100, para os intervalos acima respectivamente. A Figura 6 demonstra que as mesmas tendências foram encontradas sob a perspectiva de instituições públicas do Sistema Único de Saúde.

Análise de sensibilidade

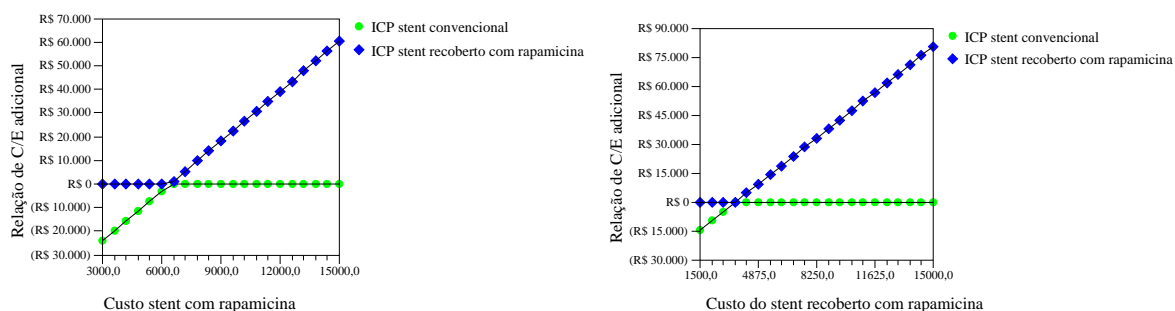


Figura 6. Análise de sensibilidade do custo do stent recoberto com rapamicina. O painel da esquerda é baseado na perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o painel da direita é baseado na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

O custo da reestenose também influenciou as relações obtidas. Com o aumento deste custo, semelhante para ambas estratégias, mais atrativa é a estratégia do stent recoberto. Sob a perspectiva de instituições particulares e conveniadas, quando o custo da reestenose for inferior a R\$10.000, o uso do stent com rapamicina terá um custo adicional superior a R\$20.000 por reestenose evitada, se o custo do manejo da reestenose for entre R\$10.000 e R\$19.000, a relação de custo-efetividade adicional para o stent recoberto fica entre R\$10.000 e R\$ 20.000 por evento evitado, sendo maior que R\$19.000, o custo por evento evitado é menor que R\$10.000 (Figura 7).

Análise de sensibilidade

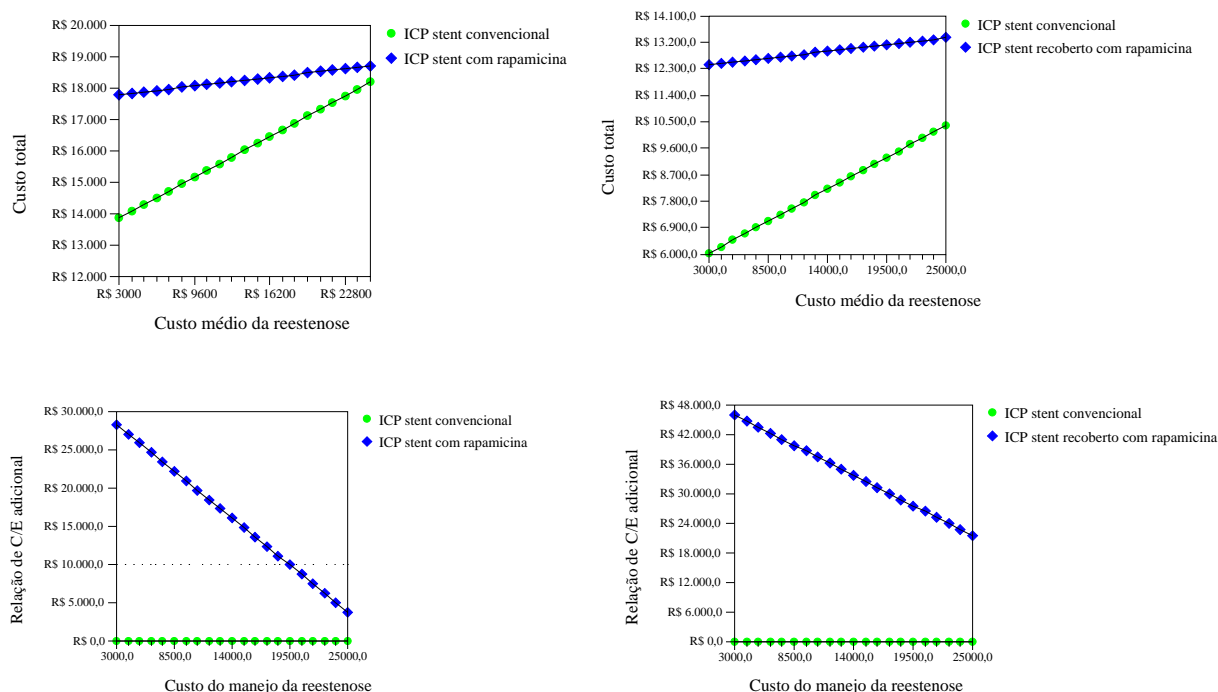


Figura 7. Análise de sensibilidade do custo do manejo da reestenose. Os painéis superiores mostram o custo total de ambas estratégias e os painéis inferiores mostram a relação de custo-efetividade adicional entre ambas. Os painéis da esquerda são baseados na perspectiva de instituições conveniadas e particulares, os painéis da direita são baseados na perspectiva do Sistema Único de Saúde .

Custo-efetividade das estratégias por ano de vida salvo. Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, a expectativa de vida foi menor com a ICP com stent convencional, seguida do stent convencional mais rapamicina se reestenose e maior com o stent recoberto com rapamicina. O custo total foi maior para esta última estratégia e menor para o uso do stent recoberto somente em casos de reestenose. A estratégia de usar stent convencional foi considerada dominada por apresentar um custo maior e benefício menor que a opção de usar stent com rapamicina para todos indivíduos. A comparação entre stent recoberto nos casos de reestenose e stent com rapamicina resultou em uma relação de custo efetividade adicional de R\$49.464,00 por ano de vida salvo (Tabela 7).

Sob a perspectiva de instituições públicas do Sistema Único de Saúde, os resultados foram semelhantes, com valores superiores na relação de custo efetividade, resultando em uma relação de custo efetividade adicional de R\$356.354,00 por ano de vida salvo.

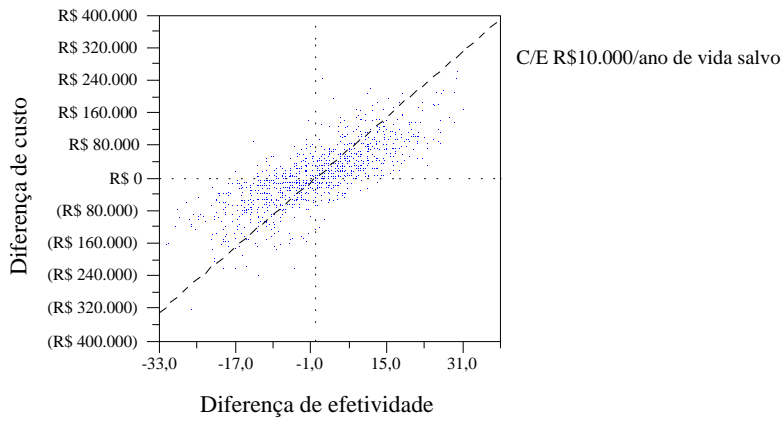
É importante ressaltar que, embora as estimativas demonstram uma relação de custo-efetividade adicional elevada com stent recoberto e dominada para o stent convencional, a análise de Monte Carlo com 10000 simulações sugere que as estratégias são muito semelhantes, próximas a valores entre R\$0 e R\$10.000 por ano de vida salvo, conforme ilustram os gráficos de dispersão das relações de custo-efetividade adicional (Figura 8 e 9). Em mais de 75% das simulações as relações de custo-efetividade foram inferiores a estes valores, para ambos cenários.

Tabela 7. Relação de custo-efetividade das estratégias para desfecho de expectativa de vida, perspectiva de convênio e particulares.

| Estratégia | Efetividade Expectativa de vida | Diferença de efetividade | Custo total, R\$ | Diferença de custo, R\$ | Relação de C/E adicional |
|--|--|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Stent convencional seguido de rapamicina se reestenose | 18,49 ± 8,5 anos | - | 80.913 | - | - |
| Stent recoberto com rapamicina | 18,58 ± 8,1 anos | 0,099 | 85.803 | 4.890 | R\$ 49.464 |
| Stent convencional | 18,47 ± 8,7 anos | -0,112 | 86.218 | 415 | Dominada |

Gráfico de dispersão das relações de C/E

ICP com rapamicina vs. convencional seguido de rapamicina



ICP stent com rapamicina vs. stent convencional

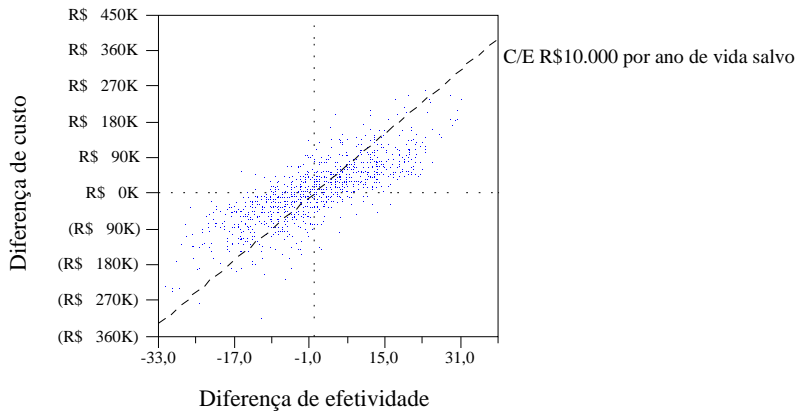


Gráfico de C/E

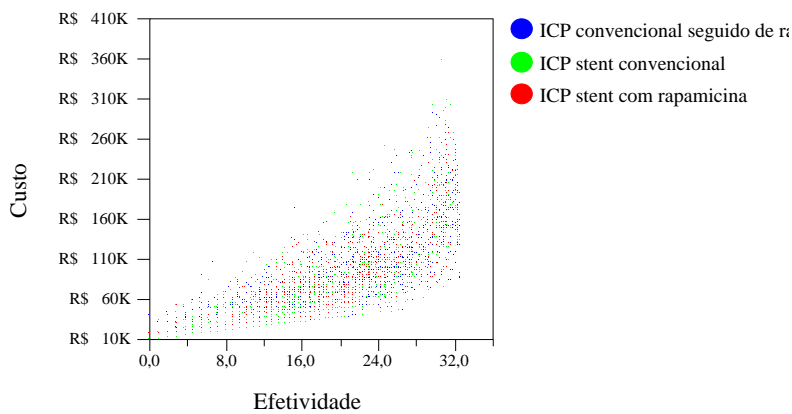
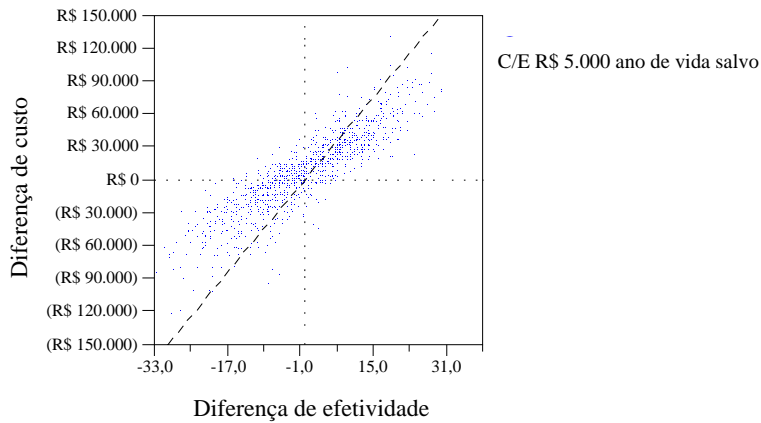


Figura 8. Gráfico de dispersão da simulação de Monte Carlo, mostrando a diferença do custo e da efetividade de duas estratégias, sob a perspectiva de convênios e particulares. Os gráficos superiores ilustram a diferença entre a efetividade, expressa em anos de vida, das duas estratégias no eixo do X e a diferença em custo no eixo do Y. A linha de referência representa a relação de custo-efetividade adicional de R\$10.000 por ano de vida salvo. Observa-se que a maioria dos pontos está concentrada nos quadrantes superior direito e inferior esquerdo, onde as relações ficam entre -R\$10.000 e +R\$10.000 por ano de vida salvo.

Gráfico de dispersão

ICP stent recoberto se reestenose vs. stent com rapamicina



ICP stent com rapamicina vs. stent convencional

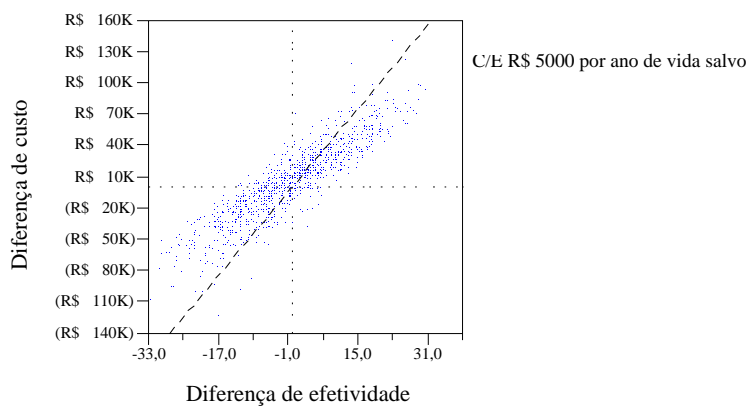


Gráfico de C/E

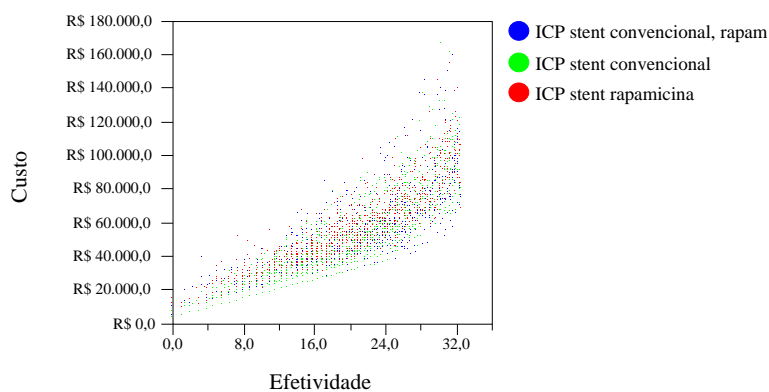


Figura 9. Gráfico de dispersão, mostrando a diferença do custo e da efetividade de duas estratégias, sob a perspectiva de do SUS. Os gráficos superiores ilustram a diferença entre a efetividade (ΔE), expressa em anos de vida, das duas estratégias no eixo do X e a diferença em custo (ΔC) no eixo do Y. Os pontos representam a simulação de Monte Carlo com 5.000 casos. A linha de referência representa a relação de custo-efetividade adicional de R\$5.000 por ano de vida salvo. Observa-se que a maioria dos pontos está concentrada nos quadrantes superior direito e inferior esquerdo, onde as relações ficam entre $-R\$5.000$ e $+R\$5.000$ por ano de vida salvo.

Considerações Finais

1. Utilizando um modelo analítico de decisão aplicável à prática da cardiologia intervencionista brasileira, observou-se que o maior custo inicial do stent recoberto com rapamicina é parcialmente compensado ao longo do primeiro ano. A diferença de custos em um ano comparando stent convencional com recoberto com rapamicina foi de R\$3.816 sob a perspectiva de convênios e R\$6.619 sob a perspectiva do SUS.
2. As relações de custo-efetividade em um ano por evento evitado foram de R\$27.403 para convênios e R\$47.643 para o SUS. No nosso meio não estão estabelecidos quais os custos adicionais que são considerados aceitáveis para determinado benefício clínico de uma intervenção. Os sistemas de saúde norte-americano e canadense usam o referencial de US\$50.000 por ano de vida salvo ajustado para qualidade e, mais recentemente, US\$10.000 por evento maior evitado (10,22) como um emprego razoável dos recursos em saúde. Baseado nestas referências internacionais, as relações de custo-efetividade do stent recoberto com rapamicina podem ser consideradas economicamente atrativas para convênios e particulares.
3. A estratégia de usar stent recoberto com rapamicina foi ainda mais favorável em subgrupos de pacientes, como aqueles de alto risco de reestenose e naqueles com elevado custo no manejo de reestenose. Além disso, dependendo do valor do stent recoberto com rapamicina, a estratégia do uso rotineiro desta intervenção pode ser dominante ou mais atrativa do ponto de vista de custo-efetividade. Embora a mesma tendência foi observada sob a perspectiva do SUS, os valores foram sempre mais elevados.
4. A estratégia de usar stent recoberto com rapamicina, embora atrativa do ponto de vista teórico, não se mostrou superior ao uso de stent convencional ou stent recoberto. Sendo na verdade uma opção não-desejável em comparação as outras duas a curto prazo. O melhor emprego dos recursos pode ser oferecido com o uso inicial do stent recoberto para casos selecionados, já no primeiro procedimento intervencionista coronariano.
5. A longo prazo as relações de custo-efetividade foram neutras ao longo da vida, sob ambas perspectivas de sistema de saúde, público e privado.

Referências Bibliográficas

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. for the BENESTENT Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
3. Versaci F, Gaspardone A, Tomasi F, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336:817-822.
4. Guimarães JI, Sousa JE, Ribeiro E, et al. Diretriz de indicações e utilizações das intervenções percutâneas e stent intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:113-114.
5. Souza JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:533-8.
6. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.
7. Leon MB, Moses JW, Popma JJ, et al. A multicenter randomized clinical study of the Sirolimus-eluting stent in native coronary lesions: angiographic results. *Circulation* 2002;106:II-393.
8. e-Cypher Investigators. E-Cypher- an international internet-based registry of the Cypher™ Sirolimus-eluting coronary stent. Presented at Cordis Symposium at PCR, Paris, May 2003.
9. Cohen D, Breall JA, Ho KKL, et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision analytic model. *Circulation* 1994;89:1859-74.
10. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1096-103.
11. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(10):777-86.
12. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, Canos D, Castagna M, Weissman NJ, Waksman R. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;108(1):43-7.
13. Goldberg SL, Loussarian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1019-25.
14. Saia F, Lemos PA, Sianos G, Degertekin M, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Tanabe K, Regar E, van der Giessen WJ, Smits PC, de Feyter P, Ligthart J, van Domburg RT, Serruys PW. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol* 2003;92(2):200-3.
15. Ajani AE, Waksman R, Cheneau E, Cha DH, McGlynn S, Castagna M, Chan RC, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Pinnow E, Lindsay J. The outcome of percutaneous coronary intervention in patients with in-stent restenosis who failed intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):551-6.

16. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde JC, Laurent JP, Bernies M, Fajadet J, Marco J. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1569-76.
17. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):51-8.
18. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9338):965-70.
19. de Feyter PJ, Serruys PW, Unger F, Beyar R, de Valk V, Milo S, Simon R, Regensburger D, Crean PA, McGovern E, van den Heuvel P, van Cauwelaert C, Penn I, Tyers GF, Lindeboom W. Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. *Circulation* 2002;105(20):2367-72.
20. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Dotzer F, Schuhlen H, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-SMART Trail investigators. Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol* 2002;89(1):58-60.
21. Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Winston C, Hlatky MA. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am Heart J*. 2000 Oct;140(4):556-64.
22. Cohen D, Bahkai A, Chi S, et al on the behalf of SIRUS Investigators. Cost-Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Complex Coronary Stenoses: The SIRIUS Trial, Expert presentation at the American College of Cardiology (ACC) 2003 (www.tctmd.com)