

Análise de Custo-Efetividade dos Stents Farmacológicos e não Farmacológicos na Doença Coronariana

Analysis of the Cost-Effectiveness of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents in Coronary Disease

Esmeralci Ferreira¹⁻⁵, Denizar Vianna Araújo¹, Vitor Manuel Pereira Azevedo⁵, Cyro Vargues Rodrigues^{2,4}, Alcides Ferreira Jr.^{2,4}, Camillo de Lellis Junqueira⁴, José Geraldo de Castro Amino⁵, Mara Lucia Farias³, Antonio Farias Neto³, Denilson Campos de Albuquerque¹

Universidade Estadual do Rio de Janeiro¹; Clínica Status Cor²; Hospital Prontocor³; Hospital de Clínicas Mario Lioni (AMIL Par)⁴; Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras (INCL)⁵, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: Na literatura nacional há escassez de análises de custo-efetividade, comparando stents farmacológicos (SF) versus não farmacológicos (SNF), no seguimento tardio.

Objetivo: Estimar a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) entre SF e SNF na coronariopatia uniarterial.

Métodos: 217 pacientes (130 SF e 87 SNF), com 48 meses de seguimento (média=26). Desfecho primário: custo por re-estenose evitada, sendo efetividade definida como redução de eventos maiores. O modelo analítico de decisão foi baseado no estudo de Polanczyk et al. Os custos diretos foram aqueles utilizados diretamente nas intervenções.

Resultados: A amostra foi homogênea para idade e sexo. O SF foi mais utilizado em diabéticos: 59 (45,4%) vs 16 (18,4%) ($p < 0,0001$) e com história de DAC: 53 (40,7%) vs 13 (14,9%) ($p < 0,0001$). O SNF foi utilizado em lesões mais simples, porém com pior função ventricular. Os SF foram implantados preferencialmente nas lesões proximais: ($p = 0,0428$) e os SNF no 1/3 médio ($p = 0,0001$). Sobrevida livre de eventos: SF=118 (90,8%) vs SNF=74 (85,0%) ($p = 0,19$); Angina: SF=9 (6,9%) vs SNF=9 (10,3%) (NS); Reestenose clínica: SF=3 (2,3%) vs SNF=10 (10,3%) ($p = 0,0253$). Óbitos cardíacos: 2 (1,5%) no SF e 3 (3,5%) no SNF (NS). Custos: a árvore de decisão foi modelada na reestenose. O benefício líquido para SF necessitou de incremento de R\$7.238,16. A RCEI foi R\$131.647,84 por reestenose evitada (acima do limiar da OMS).

Conclusões: O SF abordou lesões mais complexas. Os resultados clínicos foram similares. A reestenose foi maior no SNF. O SF foi uma estratégia não custo-efetiva. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):306-312)

Palavras-chave: Stents farmacológicos, custo-efetividade, angioplastia transluminal percutânea coronariana, doença da artéria coronária.

Abstract

Background: There is a scarcity of cost-effectiveness analyses in the national literature comparing drug-eluting stents (DES) with bare-metal stents (BMS), at late follow-up.

Objective: To estimate the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) between DES and BMS in uniarterial coronariopathy.

Methods: 217 patients (130 DES and 87 BMS), with 48 months of follow-up (mean = 26 months) were assessed. Primary outcome: cost per prevented restenosis, with effectiveness being defined as the decrease in major events. The analytical model of decision was based on the study by Polanczyk et al. The direct costs were those used directly in the interventions.

Results: The sample was homogenous for age and sex. The DES was more used in diabetic patients: 59 (45.4%) vs 16 (18.4%) ($p < 0.0001$) and with a history of coronary artery disease (CAD): 53 (40.7%) vs 13 (14.9%) ($p < 0.0001$). The BMS was more used in simple lesions, but with worse ventricular function. The DES were implanted preferentially in proximal lesions: ($p = 0.0428$) and the BMS in the mid-third ($p = 0.0001$). Event-free survival: DES = 118 (90.8%) vs BMS=74 (85.0%) ($p = 0.19$); Angina: DES=9 (6.9%) vs BMS=9 (10.3%) (NS); Clinical restenosis: DES=3 (2.3%) vs BMS=10 (10.3%) ($p = 0.0253$). Cardiac deaths: 2 (1.5%) in DES and 3 (3.5%) in BMS (NS). Costs: the tree of decision was modeled based on restenosis. The net benefit for the DES needed an increment of R\$7,238.16. The ICER was R\$131,647.84 per prevented restenosis (above the WHO threshold).

Conclusions: The DES was used in more complex lesions. The clinical results were similar. The restenosis rate was higher in the BMS group. The DES was a non-cost-effective strategy. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(3):286-292)

Key Words: Drug-eluting stents; cost-benefit analysis; coronary artery disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Esmeralci Ferreira •

Av. Vicente de Carvalho 1159 – Clínica Status Cor. - 22210-000 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil.
Email: ef.cardiol@terra.com.br

Artigo recebido em 02/04/09; revisado recebido em 15/07/09; aceito em 07/08/09.

Introdução

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morbimortalidade tanto no Brasil como no Mundo Ocidental, e com um impacto significativo nos custos do sistema de saúde pública^{1,2}.

O tratamento da doença arterial coronariana (DAC) evoluiu muito desde o desenvolvimento da angioplastia coronariana³ e posteriormente com a inclusão dos stents. Os stents tornaram-se o procedimento padrão em intervenção coronária percutânea (ICP) e a reestenose tornou-se o grande desafio da cardiologia intervencionista, com percentuais variando entre 15% e 30%, em média⁴⁻⁹.

O uso de drogas anti-proliferativas liberadas pelos stents farmacológicos (SF) tem reduzido a reestenose¹⁰⁻¹⁸, porém os primeiros estudos, avaliando-se o custo-efetividade, mostraram que seu elevado custo tornou-se a principal limitação para a sua utilização na prática clínica^{19,20}.

Polanczyk e cols.²¹ realizaram análise de custo-efetividade, em nosso meio, comparando a estratégia de implante do SF com sirolimus versus stent não farmacológico (SNF), nos procedimentos percutâneos coronarianos, sob as perspectivas do Sistema Único de Saúde (SUS) e Sistema Suplementar de Saúde. Os autores utilizaram um modelo analítico de decisão para estimar a efetividade e os custos relacionados com os procedimentos, as complicações e os desfechos. O principal desfecho analisado no modelo foi "sobrevida livre de eventos em um ano". A análise foi elaborada com resultados de ensaios clínicos e registros publicados. Os pesquisadores concluíram que as relações de custo-efetividade para o uso do SF com sirolimus versus SNF são elevadas no cenário brasileiro, principalmente no SUS.

Esta nossa análise apresenta os resultados de um estudo não randomizado, consecutivo, com pacientes atendidos no Sistema Suplementar de Saúde, com objetivo primário de avaliar a relação custo-efetividade entre os stents com paclitaxel e os SNF para o desfecho "reestenose evitada em um ano". Os objetivos secundários foram comparar os resultados clínicos de ambos os grupos para angina, revascularização da lesão alvo (RLA), reestenose e morte.

Métodos

Estudo prospectivo de 217 pacientes consecutivos, realizado em três hospitais privados no Rio de Janeiro, submetidos à ICP. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 130 pacientes receberam stents farmacológicos, do tipo Taxus (SF) e 87 com SNF, do tipo Libertè. O seguimento foi de setembro de 2003 a dezembro de 2007, variando de 13 a 48 meses, com média de 26 meses.

Os critérios de inclusão foram pacientes com angina estável e síndromes coronárias agudas, apresentando lesões obstrutivas acima de 70% da luz classificadas como tipo A, B ou C²². Todos os procedimentos foram realizados por três operadores das instituições participantes. A função ventricular foi avaliada subjetivamente pelos operadores, no momento do exame. Em cinco pacientes, a ventriculografia não foi realizada por apresentarem insuficiência renal, ou grave disfunção ventricular.

A maioria dos SNF foi utilizada em pacientes com lesões mais favoráveis (tipo A ou B) ou naqueles incapazes de usar os SF, quer seja por motivos econômicos, ou por impossibilidade de utilização do clopidogrel. Os SF foram usados, preferencialmente, para lesões complexas e/ou pacientes diabéticos.

O procedimento foi considerado de sucesso quando a lesão residual foi menor do que 30% do lúmen e com ausência de grandes eventos: morte, infarto do miocárdio e oclusão subaguda.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com infarto do miocárdio com elevação de segmento ST e pacientes com choque cardiogênico.

Durante a fase hospitalar, os grandes eventos cardíacos (infarto, óbito e revascularização da lesão alvo) e os custos diretos foram avaliados. Na fase tardia, após a alta hospitalar, informações sobre os principais eventos cardíacos: reestenose, necessidade de nova revascularização foram obtidos por meio de consulta ou contato telefônico.

A reestenose foi avaliada de forma clínica e relacionada com a presença de sintomas, uma vez que os pacientes assintomáticos não foram submetidos ao cateterismo de controle.

A terapia antiplaquetária adjuvante, após intervenção percutânea, estabeleceu o uso de clopidogrel e aspirina, durante três meses para os SNF e de no mínimo um ano para os SF.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm DP e comparadas com os testes t de Student ou Mann-Whitney quando aplicável, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher. O método de Kaplan-Meier foi utilizado na análise de sobrevida geral e livre de eventos e a comparação entre os grupos (SNF vs SF) foi realizado pelo teste de log-rank. Na análise multivariada foi empregado o método de Cox.

Análise de custos

Foi elaborado o modelo analítico de decisão com dados probabilísticos e custos extraídos do estudo de Polanczyk e cols.²¹. A efetividade do procedimento foi estabelecida com sendo a sobrevida livre de reestenose no período mínimo de seguimento clínico de um ano. O modelo analítico de decisão foi desenvolvido para estimar resultados, probabilidades e custos em ambos os grupos. Foram computados como custos diretos, aqueles recursos utilizados diretamente nas intervenções, sendo que a valoração dos honorários foi homogênea e os procedimentos médicos das instituições foram feitos pela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos (CBHPM), versão 2005. Visando evitar a variabilidade no percentual de desconto da tabela CBHPM, concedido aos hospitais, optamos por utilizar os dados de custo médio dos procedimentos cardiovasculares publicados anteriormente por Polanczyk e cols.²¹. Em todas as instituições o valor unitário de cada dispositivo foi o mesmo, sendo de R\$ 4.200,00 para os SNF e de R\$ 11.762,00 para os SF.

Objetivando diminuir o viés de seleção para a indicação de SF, foi realizado o ajuste estatístico para os dois grupos.

Aos recursos utilizados foram atribuídos custos em Reais (R\$) baseando-se em valores do ano de 2005 (US\$1,00 equivalia a R\$2,34). A efetividade foi relacionada à curva de sobrevida livre de reestenose durante um ano (expressa em porcentagem).

A RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental) foi calculada dividindo-se a diferença de custos diretos entre SF e SNF pela diferença de efetividade entre o SF e SNF. O valor incremental sugerido pela Organização Mundial de Saúde é de até três vezes o produto interno bruto per capita (US\$ 6.771,00), o que, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2005, correspondia a um total de US\$ 20.313,00²³.

A Figura 1 mostra a fórmula utilizada para o cálculo da RCEI entre stent com paclitaxel e o SNF.

A análise estatística e analítica do modelo de decisão foi conduzida pelo programa TreeAge Pro Health Care (TreeAge Software, Inc, MA, EUA - 2005 version).

Resultados

As características clínicas dos grupos não mostraram diferença para sexo e idade. No entanto, diabetes mellitus, sedentarismo e história familiar foram mais prevalentes nos SF ($p < 0,0001$ para estas variáveis). Entre as co-morbidades, os doentes com infarto prévio tenderam a ser mais frequentes ($p = 0,0512$) no SF, assim como aqueles com revascularização cirúrgica prévia (0,0021) (Tabela 1).

Não houve diferença estatística entre os quadros de angina estável e de síndrome coronariana aguda sem supradesnível, entre os dois grupos. O grupo dos SF apresentou mais pacientes com função ventricular esquerda normal ou levemente comprometida (Tabela 1).

Houve mais implantes de SNF na artéria descendente anterior ($p = 0,0239$) e de SF na coronária direita, ($p = 0,0008$). O segmento proximal dos vasos recebeu mais SF ($p = 0,0428$) e o segmento médio recebeu mais SNF. O SNF abordou mais lesões do tipo A ($p = 0,0229$) (Tabela 2).

O diâmetro médio dos stents no grupo SF foi $2,51 \pm 0,35$ mm (2,25 a 3,5 mm) e no SNF foi de $2,91 \pm 0,47$ mm (2,25 a 4,0 mm) ($p = 0,006$).

O tempo médio de internação foi de 2,2 dias (1 a 29) no SF e 1,7 (1 a 10) no SNF ($p = \text{NS}$). Os procedimentos foram realizados com sucesso, não houve complicações fatais, ou quadros de eventos cardíacos em nenhum dos dois grupos.

$$\text{RCEI} = \frac{\text{CUSTO Paclitaxel} - \text{CUSTO do stent não farmacológico}}{\text{EFETIVIDADE Paclitaxel} - \text{EFETIVIDADE do stent não farmacológico}}$$

Fig.1 – Razão de custo efetividade incremental (RCEI) entre o stent com paclitaxel e o stent não farmacológico. Custos = internação hospitalar, exames complementares, procedimento de angioplastia, honorário profissional e preço dos stents com paclitaxel e não farmacológico. Efetividade = Sobrevida Livre de Reestenose, no mínimo de 1 ano.

Tabela 1 – Características clínicas e comorbidades da população avaliada (n=217).

Fatores de Risco e comorbidades	Stent Farmacológico (n=130)		Stent Não Farmacológico (n=87)		p
	N	%	N	%	
Idade (média)	42 a 85 anos (m=64,1)		43 a 90 anos (m=65,2)		NS
Outros fatores:	N	%	N	%	
Sexo masculino	90	69,2	61	70,1	0,89
Hipertensão	88	67,7	66	77,0	0,14
Dislipidemia	74	56,9	37	42,5	0,0381
Obesidade	25	19,2	18	20,7	0,79
Sedentarismo	77	59,2	30	34,5	0,0003
Tabagismo	23	17,7	19	21,8	0,45
História Familiar	53	40,7	13	14,9	<0,0001
Diabetes Mellitus	59 (*)	45,4	16 (**)	18,4	<0,0001
Angina Estável	77	59,2	52	59,8	NS
Angina Instável	53	40,2	35	40,2	NS
Infarto Prévio	51	39,2	23	26,4	0,0512
Revascularização prévia	58	44,6	21	24,1	0,0021

m= média; (*) 18 (30,5%) insulino-dependentes; (**) 2 (2,5%) insulino-dependentes

Tabela 2 – Perfil angiográfico e função ventricular da população avaliada (n= 217).

Características angiográficas	Stent Farmacológico (n=130)		Stent Não Farmacológico (n=87)		p
	N	%	N	%	
Função ventricular (*)					
Normal ou levemente comprometida	115	89,0	65	74,7	0,0005
Moderada/grave	10	7,7	22	25,3	0,0005
Não realizada	5	3,3	-	-	-
Tipo de lesões:					
Tipo A	47	36,1	45	51,7	0,0229
Tipo B I	36	27,7	19	21,8	0,33
Tipo B II	33	25,4	14	16,1	0,10
Tipo C	14	10,7	9	10,3	NS
Artérias:					
Tronco	4	3,1	1	1,1	0,6421
Descendente Anterior	65	50,0	57	65,5	0,0239
Coronária Direita	27	20,7	4	4,6	0,0008
Circunflexa	23	17,7	15	17,2	NS
Diagonal	4	3,1	6	6,9	0,3213
Enxerto de Safena	5	3,8	4	4,6	NS
Anastomose de Mamária	2	1,5	0	0	NS

(*) Em cinco pacientes não foi realizada a ventriculografia esquerda.

Tabela 3 – Seguimento da população estudada (n= 217).

Evolução	Stent Farmacológico (n=130)		Stent não Farmacológico (n=87)		p
	N	%	N	%	
Livre de Eventos	118	90,8	74	85,0	0,191
Angina Pectoris	9	6,9	9	10,3	NS
Óbito Cardíaco	2	1,5	3	3,5	NS
Óbito Não Cardíaco	1	0,75	1	1,2	NS
Reestenose	3	2,3	10	10,3	0,025
Lesão "de novo"	5	3,8	0	0	0,162

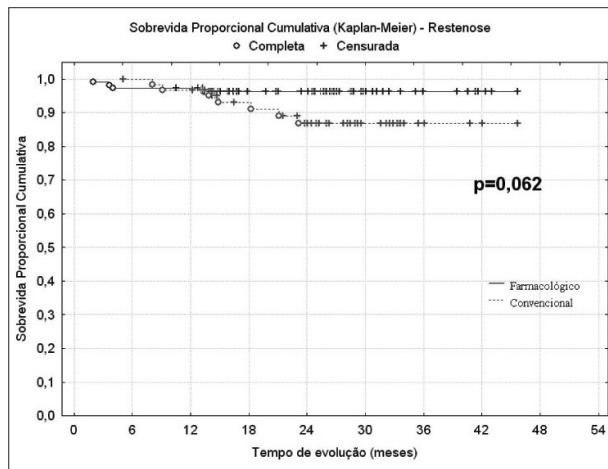


Fig. 2 – Curva geral de sobrevida livre de eventos (reestenose) de Kaplan Meier para população estudada. Obs.: Convencional = Stent Não Farmacológico.

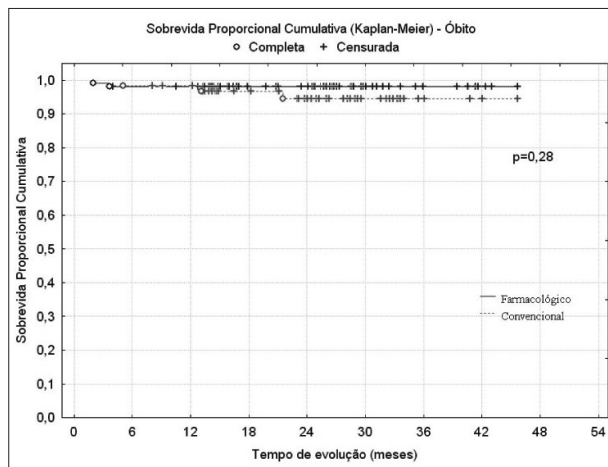


Fig. 3 – Curva geral de sobrevida para população estudada. Obs.: Convencional = Stent Não Farmacológico.

O seguimento clínico médio foi de 26 meses (13 a 48 meses) revelou que após o procedimento 118 (90,8%), no SF e 74 (85%), no SNF mantiveram-se assintomáticos e livres de eventos sem diferenças entre grupos ($p=0,19$). Os quadros de angina não foram diferentes: SF=9 (6,9%) e SNF=9 (10,3%) ($p=NS$). Durante o seguimento houve dois óbitos cardíacos (0,75%), no SF e três (1,2%), no SNF ($p=NS$). (Tabela 3).

No grupo dos SF, um dos óbitos (0,75%) foi relacionado à trombose tardia (6 meses), relacionada à interrupção do uso do clopidogrel. O outro óbito cardíaco foi relacionado à insuficiência cardíaca em paciente idoso (85 anos). Os três óbitos cardíacos, no grupo SNF, estiveram relacionados à reestenose tardia.

Entre os nove pacientes com angina, no grupo SF, cinco ocorreram por progressão da doença em outro segmento (lesão “de novo”) e três por reestenose. Todas as lesões “de novo” foram tratadas por ICP. Entre as três reestenoses, uma foi tratada clinicamente, uma através de cirurgia e a terceira por intervenção percutânea com stent de rapamicina.

O grupo dos SF apresentou curva de sobrevida de Kaplan Meier livre de reestenose de 97,3% em seis meses e um ano e de 96,3% em dois e três anos. Nos pacientes do grupo SNF, a curva de sobrevida de Kaplan Meier livre de reestenose foi de 100% em seis meses, 96,8% em um ano e de 86,9% em dois e três anos ($p=0,062$) (Figura 2).

Os quadros de angina no SNF foram relacionados à reestenose, pois neste grupo não houve lesão “de novo”. (Tabela 3). Nenhum dos pacientes foi submetido à outra intervenção.

O grupo dos SF apresentou curva de sobrevida de Kaplan Meier de 98,2% em até três anos. Nos pacientes do grupo SNF, a curva de sobrevida de Kaplan Meier foi de 98,4% em seis meses e um ano e de 94,5% em dois e três anos ($p=0,28$), sem diferenças. (Figura 3).

O grupo dos SF apresentou curva de sobrevida de Kaplan Meier livre dos eventos combinados, reestenose ou óbito de 97,3% em seis meses e um ano, e de 96,3% em dois e três anos. Nos pacientes do grupo SNF, a curva de sobrevida de Kaplan Meier livre do evento combinado foi de 98,4% em seis meses, 95,2% em um ano e de 82,2% em dois e três anos ($p=0,0067$) (Figura 4). Na casuística apresentada, mesmo após o ajuste entre os dois grupos, não houve diferenças preponderantes para que se pudesse criar subgrupos com resultados diferenciados.

Resultado da análise custo-efetividade

A árvore de decisão foi modelada baseada na frequência de reestenose detectada no SF (2,3%) versus SNF (10,3%), em um período de 26 meses de seguimento, com os seus devidos custos. Através da árvore se observamos as frequências de ocorrência nos dois grupos e os respectivos custos, podendo estabelecer a relação entre o custo e a efetividade.

Utilizando como parâmetro a taxa de reestenose líquida, a diferença de efetividade é de 7,7%. O custo final do implante do stent com paclitaxel, com efetividade de 97,7%, foi de R\$ 13.098,60 versus R\$ 5.860,44 para o implante do stent não farmacológico, cuja efetividade foi de 89,7%. Para a efetividade de 7,7% de redução de reestenose,

houve o incremento no custo de R\$ 7.238,16. A RCEI foi de R\$ 90.476,97, por reestenose evitada Tabela 4.

Discussão

Neste estudo não randomizado, envolvendo pacientes do “mundo real”, os stents farmacológicos não foram custo-efetivos em relação aos stents não farmacológicos. Os resultados clínicos, no período hospitalar e em médio prazo, foram similares nos dois grupos, entretanto, a reestenose foi maior nos SNF. Apesar da menor reestenose, o fato dos SF serem consideravelmente mais dispendiosos do que os não farmacológicos, não permitiu comprovar o benefício com o uso destes stents.

A razão de custo-efetividade compara o valor relativo entre as terapias. Seu resultado pode ser expresso em unidades YLS (“year of life saved”) ou unidades QALY (“quality adjusted life year”). Habitualmente, se admite que terapias com custos abaixo de US\$ 20.000/QALY sejam muito favoráveis, entre US\$ 20.000 e US\$ 40.000/QALY sejam consistentes com as intervenções habituais e acima de US\$ 40.000/QALY sejam pouco favoráveis. Colombo e cols.²⁴, em 2004, demonstraram que no primeiro ano, a qualidade de vida ajustada por ano ganho é dependente da reestenose. Estima-se que para os SF, os valores de QALY de U\$ 50.000 e o valor de do custo-efetividade de U\$ 10.000, por reestenose evitada sejam satisfatórios. Os custos adicionais podem ser contrabalançados, com maior sobrevida ou com melhor qualidade de vida^{24,25}. A questão a ser respondida é se evitar a reestenose aumenta a qualidade ou a expectativa de vida?

O estudo SIRIUS²⁵, envolveu 1.100 pacientes, comparando SF e SC, e demonstrou que o custo foi U\$ 309 maior para os pacientes tratados com sirolimus. A RCEI para cada revascularização evitada foi de US\$ 1.650²⁵. Os pacientes com artérias de calibre abaixo de 2,5 mm apresentaram custos adicionais de U\$ 1.256 com uso dos SNF. Os pacientes com artérias de comprimento acima de 20 mm tiveram custos adicionais de U\$ 1.055. A RCEI por revascularização da lesão alvo (RLA) evitada foi de U\$ 1.650, com QALY de U\$ 27.540. Em 5 anos, a taxa de RLA diminuiu em 60,4%, e o custo-efetividade foi abaixo de U\$ 10.000, por repetida revascularização evitada. Os pacientes com artérias de calibre abaixo de 2,5 mm apresentaram custos adicionais de U\$ 1.256 com uso dos SNF.

A randomização do C-SIRIUS²⁶ comparou o CY e o SNF em pequenos vasos, durante um ano. O CY reduziu a RLA de 22% para 4% (p=0,015). Utilizando 1,5 stent por lesão, com o custo do SF em U\$ 2.700 e do SNF em U\$ 700, a RCEI foi de U\$ 11.275 por reestenose evitada. Estes valores são considerados limítrofes para os padrões canadenses (U\$ 12.551).

O estudo TAXUS IV randomizou 1.314 pacientes uniarteriais, comparando SF versus SNF. Houve redução de 12,2 eventos para cada 100 pacientes¹⁸. A diferença de custos em 1 ano foi de U\$ 572 por paciente e a RCEI foi de U\$ 4.678 por RLA evitada, com QALY ganho de U\$ 47.798. Houve redução de eventos, com moderado aumento de custos.

Lacey e cols.²⁷, compararam stents TaxusTM e SNF por um ano e demonstraram custos de US\$ 20.170 para o SF e US\$ 19.327 para o SNF. A taxa de revascularização da lesão alvo (RLA) foi de 5,36% para os SF e 16,43% para

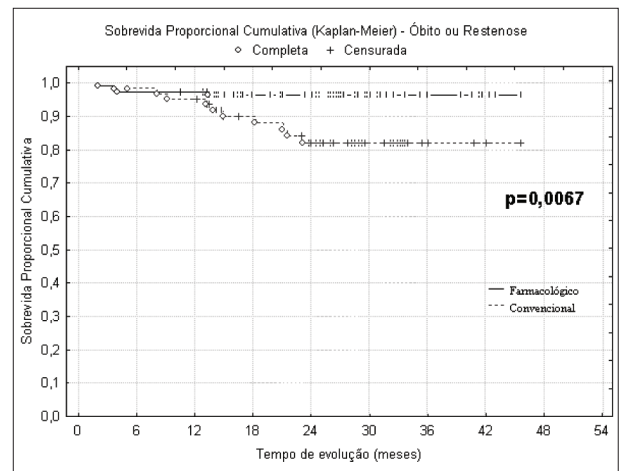


Fig. 4 – Curva geral de sobrevida livre de eventos (óbito e reestenose) de Kaplan Meier para população estudada. Obs.: Convencional = Stent Não Farmacológico.

Tabela 4 – Análise dos Custos e da Relação Custo-Efetividade Incremental do SF versus SC, no período de 26 meses.

Tipo de Stent	Efetividade (26 meses)	Diferença Efetividade	Custo (R\$)*	Diferença de Custo (R\$)	RCEI**
Stent Não farmacológico	89,7%	--	R\$ 5.860,44	--	--
Stent Farmacológico	97,7%	7,7 %	R\$ 13.098,60	R\$ 7.238,16	R\$ 90.476,97

*R\$ - valor em Reais; **RCEI – Relação Custo-Efetividade Incremental.

os SNF. O custo-efetividade para cada RLA evitada foi de US\$ 7.615. Mesmo os diabéticos, que tiveram mais eventos, apresentaram o custo-efetividade de US\$ 1.585 por reestenose evitada.

O Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment realizou meta-análise comparando stents CypherTM e TaxusTM com SNF²⁸. Os stents TaxusTM apresentaram custos entre US\$ 2.365 e US\$ 2.411 comparados ao SNF. A redução da RLA foi de 15% e 9% para o Cypher e o TaxusTM, resultando numa RCEI de US\$ 10.751 e US\$ 22.794, respectivamente, por reestenose evitada²⁸. Embora haja uma tendência nestes resultados, há que se considerar o fato dessa meta-análise contemplar grupos heterogêneos criados para comparar os dois SF, resultando em viés potencial.

O estudo RESEARCH²⁹, um registro comparando SF e SNF, mostrou que a taxa de RLA diminuiu 60,4% em 5 anos. Quinhentos e oito pacientes consecutivos foram avaliados no “mundo real”, sendo observada uma taxa de eventos de 14,8% no SNF e 9,7% no SF. O grupo do SNF teve nova revascularização na frequência de 10,9% e o SF na de 3,7%, (p<0,001). A diferença nos resultados dos dois grupos não foi custo-efetiva.

No estudo BASKET³⁰, onde foram analisados pacientes complexos, não houve diferença entre as características das populações. A redução de eventos neste estudo foi de 44%, em comparação com 34% do estudo RESEARCH. Contudo, o elevado preço dos stents não compensou a redução dos custos no acompanhamento. Esses dados devem ser interpretados com cautela devido o seu curto período de seguimento.

Em nosso estudo, a árvore de decisão foi modelada para reestenose, em ambos os grupos, com um tempo médio de acompanhamento de 26 meses. O benefício de implantação do SF desta série, foi uma reestenose de 2,3%, mas com acréscimo de custo de R\$ 7.238,16. O RCEI foi de R\$ 90.476,97 para cada reestenose evitada, o que é superior ao limite sugerido pela OMS, tornando seu uso não custo-efetivo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere que o valor incremental do tratamento apresenta o limiar de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*. O PIB em 2005 foi de US\$ 6,771 (3x = US\$ 20,313 = R\$ 47.532,00), segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)²³.

Além do custo adicional do SF, uma baixa incidência de reestenose e RLA para o SNF contribuiu para uma redução de custos nestes pacientes. O resultado dos SNF pode ser explicado por uma indicação seletiva, com pacientes e lesões mais favoráveis ao uso destes stents.

O estudo BASKET³⁰ demonstrou que os SF foram custo-efetivos em idosos e pacientes de alto risco. Em nosso estudo, o grupo dos SF abordou lesões mais longas e de menor diâmetro além de um maior número de pacientes diabéticos e com mais comorbidades. Mesmo assim, a reestenose foi muito baixa e comparativamente menor do que no SNF. Entretanto, devido ao reduzido número de pacientes avaliados, não foi possível selecionar subgrupos específicos de pacientes, como diabéticos, idosos, com pequenos vasos e lesões longas, em que o stent com paclitaxel pudesse proporcionar uma boa relação custo-efetividade. Os bons resultados deste estudo, em pacientes do “mundo real”, corroboram que, uma criteriosa indicação dos stents farmacológicos e não farmacológicos, é fundamental para a boa evolução tardia dos pacientes. Na casuística apresentada, por Ferreira e cols.³¹, em uma população comparativa do “mundo real”, incluindo multarteriais, o tamanho do stent foi o fator preponderante em relação à reestenose, com OR= 6,752 e RR= 4,366. A tradução para estes valores é que os pacientes com SNF tinham 4,3 vezes mais chances de reestenose do que os do SF. Em nossa coorte, talvez pelo tamanho da amostra, o ajuste não permitiu demonstrar nenhuma característica clínica ou angiográfica que interferisse nos eventos.

A recente meta-análise realizada por Kirtane e cols.³², demonstrou de forma clara, em mais de 180 mil pacientes, em 52 ensaios, que os SF são seguros, tanto nas indicações “on label” (de bulário), quanto “off label” (fora de bulário), com uma grande superioridade relacionada a RLA a favor dos SF. Estes dados foram confirmados nos ensaios randomizados e naqueles avaliando mundo real^{33,34}. O risco de nova intervenção nos SNF varia de 5% a 14% nos registros e é muito maior nos estudos controlados (até 30%). Sendo assim, a diferença absoluta de repetida revascularização entre SNF

e SF é menor na vida real. Não obstante, não há aumento na sobrevida ou diminuição de IAM, portanto, a diferença do impacto financeiro diminuiu. Os SF acarretam maior custo, mas proporcionam redução na repetição de eventos²³.

Limitações do estudo

Por ser uma análise cuja decisão da forma de tratamento, na maioria das vezes, dependia da indicação do médico assistente, não foi possível realizar a devida randomização com grupo-controle. Pelo mesmo motivo, o estudo não permitiu o controle angiográfico de todos os pacientes, principalmente os assintomáticos.

Sendo assim, torna-se impossível afirmar que não houve alguma perda tardia devido à hiperplasia intimal, *intra-stent*. Apesar do número da amostra ser limitado, ela permitiu tirar extrapolações da evolução desses pacientes no período analisado.

Mesmo estudando populações heterogêneas, foi possível, através da análise ajustada, comprovar que, não houve diferença estatística entre os quadros de angina estável e de síndrome coronariana aguda entre os dois grupos.

Conclusões

Os stents farmacológicos, embora apresentem custos superiores aos não farmacológicos, são promissores no tratamento da doença arterial coronariana, principalmente em casos mais complexos.

Os resultados clínicos do período analisado foram semelhantes, em ambos os grupos.

Mesmo abordando grupos heterogêneos, observamos uma taxa de reestenose menor com os stents farmacológicos, entretanto, esta observação não foi suficiente para demonstrar, nesta coorte, ser o uso dos stents farmacológicos, uma estratégia custo-efetiva.

Agradecimentos

Este estudo faz parte da Tese de Doutorado do autor, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro e os dados dos pacientes foram coletados nas seguintes Instituições no Rio de Janeiro: Clínica Status Cor, Prontocor e Hospital Mario Lioni. A análise estatística foi realizada no Instituto Nacional de Cardiologia. Os autores agradecem a excelência das referidas Instituições.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Esmerlci Ferreira pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Referências

1. Araujo DV, Ferraz MB. Impacto econômico no tratamento da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: o desafio da incorporação de novas técnicas cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85: 1-2.
2. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anula do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85: 3-8.
3. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet.* 1978; 1: 263.
4. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vliestra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1990; 82 (6): 2190-200.
5. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiography patterns of in-stent restenosis: classification and implication for long term outcome. *Circulation.* 1999; 100 (18): 1872-8.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, 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 (8): 489-95.
7. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomized comparison of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT BMS). *Lancet.* 1998; 352: 673-81.
8. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with coronary ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91 (6): 1676-88.
9. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double blind study of safety clopidogrel with and without a loading combination with heparin after a coronary stenting: the clopidogrel-aspirin stent international cooperative study (CLASSIC). *Circulation.* 2000; 102 (6): 624-9.
10. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation.* 1995; 59 (5): 655-61.
11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a QCA and three-dimensional IVUS study. *Circulation.* 2001; 103 (2): 192-5.
12. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression by sirolimus-eluting: one year of angiography and ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001; 104 (17): 2007-11.
13. Sousa JMR, Costa MA, Abzaid AAC. Late (three years) follow-up from First In Man (FIM) experience after implantation of sirolimus-coated stents. [abstract] *Circulation.* 2002; 106: BMS-394.
14. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997; 96 (2): 636-45.
15. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six and twelve months results from a randomized double-blind trial on a slow release paclitaxel – eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003; 107 (1): 38-42.
16. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, et al. TAXUS III trial. In stent restenosis treated with stent based delivery paclitaxel incorporated in a slow release polymer formulation. *Circulation.* 2003; 107 (4): 559-64.
17. Stone DW, Ellis SG, Cox DA. The Pivotal U.S. Study of the slow release polymer based paclitaxel eluting TAXUS stent in patients with de novo coronary lesions: 1 year clinical results of TAXUS IV trial. [abstract]. *Circulation.* 2003; 108: IV-533.
18. Ellis SG, Stone DW, Popma JJ. The TAXUS IV Study: final angiographic results [abstract]. *Circulation.* 2003; 108: IV532.
19. Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single vessel disease: use of a decision analytic model. *Circulation.* 1994; 89 (4): 1859-74.
20. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. SIRIUS Investigators. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349 (14): 1315-23.
21. Polaczky CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (4): 464-74.
22. Ryan TJ, Faxon DP, Gunar RP, ACC/AHA Task Force Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 529-45.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Acesso em 2006 dez. 10]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
24. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer based paclitaxel eluting stents of coronary artery lesions. *Circulation.* 2003; 108 (7): 788-94.
25. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SIRIUS) trial. *Circulation.* 2004; 110 (5): 508-14.
26. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1110-5.
27. Lacey MJ, Clark MA, Halpern MT. Estimated cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting coronary stent [Abstract]. *Am J Cardiol.* 2003; 92 (Suppl 6A): 26L.
28. Mittmann N, Brown A, Seung SJ. Economic Evaluation of Drug Eluting Stents. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005. Technology report number 53.
29. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the 'real world': the rapamycin-eluting stent evaluated at Rötterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation.* 2004; 109 (2): 190-5.
30. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet.* 2005; 366 (9489): 921-9.
31. Ferreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Albuquerque DC, Araujo DV. Custo-efetividade dos Stents farmacológicos: intervenções cardiovasculares SOLACI. 2ª. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1673-771.
32. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Mehran R, Moses JW, Martin B, et al. Drug-eluting stent versus bare metal stent use: meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2008; 118: S_1040.
33. Ferreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Ferreira Jr A, Tura BR, Junqueira CLC, et al. Estudo prospectivo da angioplastia percutânea com stents farmacológicos em pacientes diabéticos, não – randomizado e multicêntrico comparando stents farmacológicos com stents convencionais em pacientes multiarteriais. *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (2): 97-102.
34. Ferreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Ferreira Jr A, Tura BR, Junqueira CLC, et al. Estudo prospectivo não – randomizado e multicêntrico comparando stents farmacológicos com stents convencionais em pacientes multiarteriais. *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (4): 266-71.