

CIBELLE DIAS MAGALHÃES

**Estudo comparativo entre os custos dos tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo em portadores de doença multiarterial coronária estável: 10 anos de seguimento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

**São Paulo**

**2017**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Magalhães, Cibelle Dias

Estudo comparativo entre os custos dos tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo em portadores de doença multiarterial coronária estável: 10 anos de seguimento / Cibelle Dias Magalhães -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Descritores: 1.Ensaio clínico controlado aleatório 2.Doença da artéria coronariana 3.Revascularização miocárdica 4.Angioplastia coronária com balão 5.Stents 6.Avaliação de custo-efetividade

USP/FM/DBD-233/17

## Dedicatória

À minha doce e amada avozinha, Maria Conceição Sena (*in memoriam*).

Minha maior fonte de inspiração. Sua sabedoria estava na simplicidade, na alegria e no amor ao próximo. À senhora, avozinha, dedico mais esta conquista! Seu apoio e seu carinho foram fundamentais em todas as etapas da minha vida. Para as ligações verdadeiras não existe tempo nem distância; nossos laços serão eternos.

Muito obrigada pela dádiva dos momentos que passei ao seu lado. Continue sendo  
SEMPRE MUITO FELIZ!

*De sua netinha querida,*

*Ci*

## Agradecimentos

Agradecer é demonstrar gratidão, reconhecimento a algo que nos foi dado e nos fez bem; e, se estou neste momento de minha vida, é porque fui grandemente abençoada. Hoje agradeço inclusive àqueles gestos inicialmente desagradáveis; com o passar do tempo pude compreendê-los melhor e perceber o maravilhoso presente das lições aprendidas. Por tudo isso, meu muito obrigada!

Agradeço ao Universo, por todas as muitas energias e vibrações positivas que irradiam no meu caminho. À minha família, que me apoia e me ama em todos os momentos, em especial à minha mãe, Mary Conceição Dias de Oliveira; mulher batalhadora e dedicada, que admiro muito e que hoje é mais do que mãe: uma grande amiga. Ao Gabriel Dondici Ruiz (*in memoriam*) e ao Murilo Dondici Ruiz, tios distantes, mas que acreditaram e investiram no meu potencial. Aos amigos de faculdade e da Moradia do Estudante... tanta coisa vivida: Érika Mendonça, Nídia Pinheiro, Camila Galvão, Ruth Neves, Pedro Gordon, Paulinha Woo, o trio Daniel Curi, Alberto Zaba e Thomas Ito, Ana Calças e a minha grande amiga Violeta Régnier Galvão, entre tantos outros. Aos professores que me ouviram e também dividiram comigo um pouco de suas histórias e seus conhecimentos, mestres e amigos como Dr. Roberto Zatz, Dr. Paulo Saldiva (“o Pepino”), Dr. Marcelo Park, Dra. Myrtes Toledo e Dr. Ruy Barros (meus padrinhos de coração), à minha tutora Dra. Ivete Boulos, ao Dr. Francisco Aguiar (soberano no samba e na medicina), ao Dr. Herlon Saraiva. Guardo felizes recordações da Clínica Médica; do Prof. Milton Arruda e da Dra. Maria do Patrocínio Nunes, do Dr. Glauco Souza Alvarenga e sua paixão pela medicina, do meu residente preferido, Dr. Eduardo Quadros; pessoas que viam nas festas de final de ano da enfermaria aquela menininha tímida, mas curiosa e determinada, filha da auxiliar de enfermagem, se tornar aluna da Faculdade de Medicina e depois colega de profissão. Agradeço igualmente a muitos outros professores que, de maneira especial, participaram da minha formação, não apenas como médica, mas principalmente como pessoa, e marcaram para sempre o meu coração. Aos meus colegas das residências de Clínica Médica e Cardiologia (Elisabetta Colombo, João Paulo Milezzi, Marcelo Loula, Victor Loures, Felipe Bertoldo, Cintia Lima, Tiziane Velozo, Giuliano Generoso, Patrícia Poeta...) pelas muitas histórias e risadas, momentos felizes e inesquecíveis apesar das inúmeras noites mal dormidas e dos

tantos estresses que passamos juntos. Agradeço aos médicos assistentes e preceptores do Incor que colaboraram com o meu aprendizado; pessoas especiais como Dr. Tarso Accorsi e Dr. Guilherme Spina (companheiros desde a Liga de Febre Reumática), Prof. Pablo Pomerantzeff, Dr. José Carlos Nicolau, Dra. Viviane Rocha, Dra. Ana Chacra, Dra. Ludhmila Hajjar e a doce Dra. Sônia Freitas da Cardiopediatria.

Agradeço ao Prof. Whady Hueb pela oportunidade de ter integrado a sua equipe e por me permitir fazer parte do MASS II, trabalho fruto de sua dedicação e inteligência. Agradeço a todo o seu grupo pelo acolhimento, em especial às secretárias e aos colegas de trabalho Thiago Scudeler e Fernando Oikawa, pelas suas dicas alegres e otimistas. Agradeço à Dra. Cibele Garzillo, cuja afinidade vai muito além do nome. Ao Dr. Eduardo Lima, sempre tão brilhante e prestativo. Ao Dr. Paulo Rezende pela serenidade e pelo carinho que teve com minha amada avozinha. À Dra. Rosa Garcia pela compaixão e ao Dr. Desidério Favarato pela atenção e grande ajuda.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Edimar Alcides Bocchi, pela paciência e compreensão ímpares, que permitiram que eu seguisse em frente, e também pela oportunidade de dar aulas aos alunos do 4º ano da faculdade, que reacenderam em mim, com sua mocidade e seu entusiasmo, o prazer de lecionar. Agradeço aos professores dos cursos que fiz ao longo do doutorado, divisor de águas no meu amadurecimento científico, particularmente aos professores Dr. José F. Ramirez, Dr. Luiz Antônio M. César (“doutor Lu”) e Dr. Antônio Augusto da Cardiopediatria.

Agradeço ao Frederico Moreira, paciente e dedicado estatístico que muito auxiliou neste trabalho.

Um agradecimento especial a alguém que tanto amo! Uma pessoa que teve a capacidade de enxergar além do óbvio e, por estas e tantas outras características e afinidades, tornou-se o meu melhor amigo... meu companheiro de estrada, meu esposo: José Ricardo Ramos Rocha de Magalhães. Seu apoio inabalável e sua ajuda foram preciosos; não apenas pelas suas habilidades matemáticas, que me auxiliaram de maneira crucial na organização dos dados, mas principalmente por todo o amor, carinho e cuidado que tem comigo. Você fortalece e alegra os meus dias!

Por fim, agradeço à querida Maria Altina Pereira Teixeira e a todos aqueles que cruzaram o meu caminho e que, direta ou indiretamente, participaram desta construção, deixando certamente uma parte de si na minha história.

Agradeço à banca pela credibilidade e pelo respeito.

“ Não é nos seus discursos e nas suas ideias que se me depara a sua grandeza, senão unicamente nos seus atos e na sua vida. ”

Siddharta – Hermann Hesse

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | INTRODUÇÃO.....   | 1  |
| 1.1 | Saúde e a administração de recursos .....                         | 1  |
| 1.2 | O impacto social e econômico da doença arterial coronariana ..... | 2  |
| 1.3 | O que é custo-efetividade?.....                                   | 5  |
| 2   | HIPÓTESES DO ESTUDO.....  | 8  |
| 3   | OBJETIVOS .....   | 9  |
| 4   | MÉTODOS .....   | 10 |
| 4.1 | CrITÉRIOS para inclusão .....                                     | 10 |
| 4.2 | CrITÉRIOS para não inclusão .....                                 | 11 |
| 4.3 | Intervenções terapêuticas.....                                    | 11 |
| 4.4 | Seguimento clínico .....  | 12 |
| 4.5 | Custos hospitalares .....   | 13 |
|     | 4.5.1 Tratamento medicamentoso.....                               | 13 |
|     | 4.5.2 Tratamento cirúrgico.....                                   | 13 |
|     | 4.5.3 Tratamento percutâneo.....                                  | 14 |
|     | 4.5.4 Admissão e transporte de pacientes .....                    | 14 |
|     | 4.5.5 Sala de operação .....                                      | 14 |
|     | 4.5.6 Sala de terapia intensiva .....                             | 15 |
| 4.6 | Custos do seguimento clínico .....                                | 15 |
| 4.7 | Análise econômica.....  | 16 |
| 4.8 | Análise de custo-efetividade.....                                 | 17 |
| 4.9 | Análise estatística .....   | 18 |
| 5   | RESULTADOS .....  | 20 |
| 5.1 | Tratamento cirúrgico .....  | 22 |
| 5.2 | Tratamento percutâneo .....                                       | 23 |

|     |                               |    |
|-----|-------------------------------|----|
| 5.3 | Tratamento medicamentoso..... | 23 |
| 5.4 | Custo.....                    | 24 |
| 5.5 | Custo-efetividade.....        | 30 |
| 6   | DISCUSSÃO .....               | 34 |
| 7   | CONCLUSÕES .....              | 42 |
| 8   | PERSPECTIVAS FUTURAS .....    | 43 |
| 9   | REFERÊNCIAS .....             | 44 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|             |  |
|-------------|--|
| AI          | Angina instável  |
| ARTS        | <i>Arterial Revascularization Therapies Study</i>  |
| BARI        | <i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation</i>  |
| BARI 2D     | <i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes</i>                               |
| CRM         | Cirurgia de revascularização miocárdica  |
| CCS         | <i>Canadian Cardiovascular Society</i>   |
| CE          | Custo-efetividade  |
| COURAGE     | <i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug</i>                           |
| CK-MB       | Creatinofosfoquinase-MB  |
| DCV         | Doenças cardiovasculares   |
| DAC         | Doença arterial coronariana  |
| ECG         | Eletrocardiograma  |
| ECR         | Ensaio clínico randomizado   |
| FREEDOM     | <i>Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. Trial Investigators</i> |
| INCOR/FMUSP | Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo                         |
| IAM         | Infarto agudo do miocárdio   |
| ICER        | <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>  |
| ICP         | Intervenção coronária percutânea   |
| MASS II     | <i>Second Medicine, Angioplasty, or Surgery Study</i>  |
| RITA-2      | <i>Second Randomized Intervention Treatment of Angina</i>  |
| SF          | Stent farmacológico  |

|          |  |
|----------|--|
| SDRA     | Síndrome do desconforto respiratório do adulto |
| SUS      | Sistema Único de Saúde                         |
| TM       | Tratamento medicamentoso                       |
| $\chi^2$ | Teste de qui-quadrado                          |

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

|      |           |
|------|-----------|
| <    | menor     |
| s/   | sem       |
| pac. | pacientes |
| vs.  | versus    |

# LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| GRÁFICO 1 – RECURSOS EXTRAS E BENEFÍCIOS EM SAÚDE. REPRESENTAÇÃO DE RECURSOS FINANCEIROS<br>EXTRA APLICADOS EM SAÚDE VERSUS OS BENEFÍCIOS GERADOS..... | 2  |
| GRÁFICO 2 – CURVA DE SOBREVIDA EM 10 ANOS – ESTUDO MASS II .....   | 4  |
| GRÁFICO 3 – CUSTO CUMULATIVO MEDIANO (EM DÓLARES) AO FINAL DE DEZ ANOS DAS TRÊS ESTRATÉGIAS<br>TERAPÊUTICAS.....                                       | 25 |
| GRÁFICO 4 – TRATAMENTO CIRÚRGICO – COMPOSIÇÃO DE CUSTOS.....   | 26 |
| GRÁFICO 5 – TRATAMENTO PERCUTÂNEO – COMPOSIÇÃO DE CUSTOS.....  | 27 |
| GRÁFICO 6 – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO – COMPOSIÇÃO DE CUSTOS .....  | 28 |
| GRÁFICO 7 – PROPORÇÃO DO CUSTO CUMULATIVO .....  | 29 |
| GRÁFICO 8 – CUSTO CUMULATIVO MEDIANO CORRIGIDO PARA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTO .....  | 31 |
| GRÁFICO 9 – CUSTO CUMULATIVO MEDIANO CORRIGIDO PARA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTO E ANGINA..   | 32 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes.....           | 21 |
| Tabela 2 – Eventos cardiovasculares – Estudo MASS II - 10 anos .....                           | 22 |
| Tabela 3 – Resultado de comparações múltiplas para custo cumulativo mediano.....               | 25 |
| Tabela 4 – Tempo livre de evento e proporção livre de angina .....                             | 30 |
| Tabela 5 – Resultados de comparações múltiplas – custo corrigido para evento.....              | 31 |
| Tabela 6 – Resultados de comparações múltiplas – custo corrigido para evento e angina<br>..... | 33 |

## RESUMO

Magalhães CD. *Estudo comparativo entre os custos dos tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo em portadores de doença multiarterial coronária estável: 10 anos de seguimento* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**Introdução:** Análise da custo-efetividade no tratamento da doença multiarterial coronária têm ganhado importância nos ensaios clínicos, uma vez que as principais opções terapêuticas: cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), intervenção coronária percutânea (ICP) e tratamento medicamentoso (TM) apresentam eficácia similar em determinados subgrupos de pacientes. Atualmente os interesses direcionados à análise econômica têm crescido, uma vez que os gastos na saúde aumentaram com o desenvolvimento de novas tecnologias, porém os recursos disponíveis são finitos e merecem ser administrados. **Objetivo:** Analisar, prospectivamente, o custo comparativo das três formas terapêuticas da doença multiarterial coronária estável, durante dez anos de seguimento. **Métodos:** Foi computado o custo terapêutico global de 611 pacientes do ensaio clínico *The Second Medicine, Angioplasty, or Surgery Study* (MASS II), baseado na remuneração fornecida pelo sistema de saúde suplementar do Instituto do Coração do HC/FMUSP, utilizando valores em dólares. Posteriormente, a análise de custo-efetividade foi realizada corrigindo o custo cumulativo obtido em cada grupo para o “tempo livre de eventos clínicos” e também para a combinação de “tempo livre de eventos” acrescido de “tempo livre de angina”. **Resultados:** O TM apresentou um custo cumulativo ao final de dez anos de US\$6.183; o ICP apresentou um custo de US\$14.292; e o grupo CRM apresentou um custo de US\$12.316. Os custos corrigidos para sobrevida livre de eventos foram, US\$11.136 para TM; US\$26.912 para ICP e US\$17.883 para CRM. Houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos ( $p < 0,0001$ ) e a análise pareada, mostrou um menor custo para o grupo tratamento clínico tanto comparado com CRM ( $p < 0,0001$ ) quanto comparado com ICP ( $p < 0,0001$ ). O tratamento CRM contra ICP, também mostrou menor custo ( $p < 0,0001$ ). Os custos corrigidos para sobrevida livre de eventos e angina foram, US\$25.690 para TM; US\$45.989 para ICP e US\$27.920 para CRM; com expressiva diferença entre os 3 grupos ( $p < 0,0001$ ). Na comparação dos grupos, observou-se um menor custo no grupo tratamento clínico

comparado com ICP ( $p < 0,0001$ ), o grupo angioplastia também teve um maior custo quando comparado com o grupo cirúrgico ( $p < 0,001$ ). Contudo entre o grupo tratamento medicamentoso e tratamento cirúrgico não houve diferença significativa ( $p = 0,5613$ ).

**Conclusão:** A análise econômica comparativa de longa data, revelou que ICP foi o tratamento menos custo-efetivo. O tratamento medicamentoso foi o mais custo-efetivo na prevenção de eventos, porém na prevenção de eventos e angina, teve custo-efetividade semelhante ao tratamento cirúrgico.

**Descritores:** Ensaio clínico controlado aleatório; Doença da artéria coronariana; Revascularização miocárdica; Angioplastia coronária com balão; *Stents*; Avaliação de custo-efetividade.



## ABSTRACT

Magalhães CD. *Comparative study between the costs of clinical, surgical and percutaneous treatments in patients with stable coronary multiple arterial disease: 10 years' follow-up* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

**Introduction:** The cost-effectiveness analysis in multivessel coronary artery disease treatment have gained importance in clinical trials, since the main treatment options: coronary artery bypass grafting (CABG), percutaneous coronary intervention (PCI) and medical treatment (MT) have similar efficacy in certain subgroups of patient. Currently, the concernment in economic analysis have grown, since Medical Treatment costs have increased with the constant development of new technologies, but the available budget are finite and should be administered. **Objective:** prospectively analyze the comparative cost of the three medical treatments for stable multivessel coronary artery disease, during ten years follow-up. **Methods:** It was calculated the overall therapeutic cost of 611 patients in the clinical trial “The Second Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II)”, considering the remuneration provided by the health insurance system of the Heart Institute of HC/FMUSP converted to dollar currency. Afterward, the cost-effectiveness analysis was conducted by adjusting the cumulative cost obtained at each group for the “time free of clinical events” and also for the combination of “time free of events” and “time free of angina”. **Results:** The MT had a cumulative cost, at the end of ten years, of US\$ 6,183.00; PCI had a cost of US\$ 14,292.00; and the CABG group had a cumulative cost of US\$ 12,316.00. The costs adjusted for “events-free survival” were US\$ 11,136.00 for MT; US\$ 26,912.00 for PCI and US\$ 17,883.00 for CABG. There was a statistically significant difference between the 3 groups ( $p < 0.0001$ ) and paired analysis showed lower cost for the medical treatment group compared with CABG ( $p < 0.0001$ ) and PCI ( $p < 0.0001$ ). The CABG compared with PCI also showed lower cost ( $p < 0.0001$ ). The adjusted costs for “survival free of clinical events and angina” were US\$25,690.00 for MT; US\$45,989.00 for PCI and US\$27,920.00 for CABG; with a significant difference between the 3 groups ( $p < 0.0001$ ). Comparing the groups, it can be seen a lower cost in the medical treatment group, compared with CABG ( $p < 0.0001$ ), and also in comparison

with PCI ( $p < 0.0001$ ). However, the comparison between the medical treatment group and surgical treatment group showed no significant difference ( $p = 0.5613$ ). **Conclusion:** The long-term comparative economic analysis revealed that PCI showed up to be the least cost-effective treatment. The medical treatment was the most cost-effective in “events prevention”, but considering “events and angina prevention”, it had a cost-effectiveness similar to surgical treatment.

**Keywords:** Randomized controlled trial; Coronary artery disease; Myocardial revascularization; Angioplasty ballon coronary; Stents; Cost-effectiveness evaluation.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Saúde e a administração de recursos

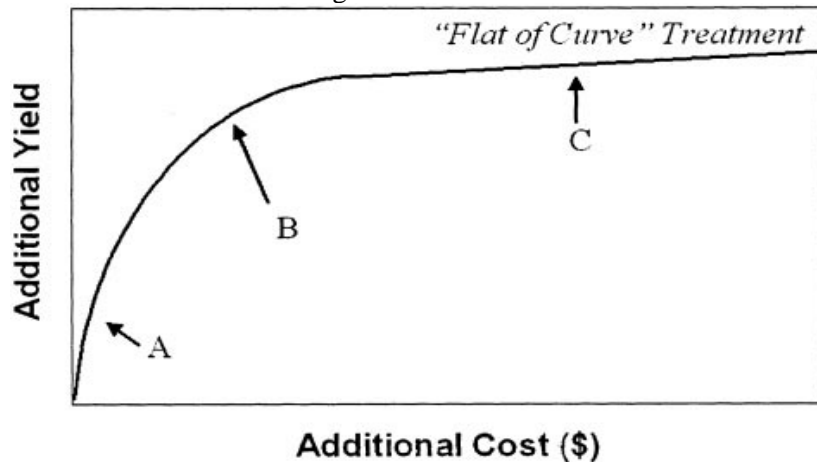
Os gastos com saúde têm crescido há várias décadas nos países industrializados. As decisões tomadas pelos médicos direcionam o volume das despesas e a sociedade tem solicitado cada vez mais uma adequada administração desses recursos,<sup>1</sup> ao mesmo tempo que busca o acesso aos melhores exames e tratamentos, uma vez que hoje temos disponível um grande arsenal de métodos diagnósticos e terapêuticos. Essa variedade de dispositivos é fruto do amplo desenvolvimento técnico-científico das últimas décadas que, se por um lado trouxe incontáveis benefícios, por outro encareceu muito a Medicina. Os recursos financeiros são finitos; portanto, precisamos buscar maneiras de melhor empregá-los.

Um princípio-chave da economia é que todo recurso tem a possibilidade de ser direcionado para usos alternativos, ou seja, o emprego de recursos em alguma atividade torna-os indisponíveis para diferentes e talvez até melhores aplicações, tanto na área da saúde quanto em outras áreas, como por exemplo infraestrutura, programas sociais, meio ambiente etc.

No cenário da Medicina atual, frequentemente o médico que presta o cuidado direto ao paciente não conhece a importância do gerenciamento de gastos e do emprego de estratégias que sejam ao mesmo tempo relevantes à sobrevivência e qualidade de vida do seu paciente e economicamente atraentes.<sup>2</sup>

As ferramentas econômicas são importantes instrumentos para auxiliar na distribuição de gastos; auxiliam, por exemplo, na identificação das terapêuticas mais custo-efetivas entre as inúmeras opções disponíveis. A utilização excessiva de recursos (os chamados “supertratamentos”) nem sempre trazem benefícios progressivos ao paciente, podendo inclusive prejudicá-lo devido à iatrogenias.

**Gráfico 1** – Recursos extras e benefícios em saúde. Representação de recursos financeiros extra aplicados em saúde *versus* os benefícios gerados.



Ponto A: poucos gastos e muitos benefícios.

Ponto B: separação ideal entre investimentos economicamente atraentes.

Ponto C: equivale às terapias não favoráveis economicamente.

Fonte: LIBBY P, BONOW RO, MANN DL, ZIPES DP, 2009.<sup>72</sup>Gráfico

## 1.2 O impacto social e econômico da doença arterial coronariana

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte entre mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos,<sup>3</sup> atingindo a população adulta em plena fase produtiva. As doenças cardiovasculares apresentam importantes implicações sociais e econômicas.

Apesar de haver uma tendência nas últimas décadas de queda no número de mortes por DCV – nos Estados Unidos houve uma redução de 28,8% nas mortes causadas por DCV entre 2003 e 2013 –, estas ainda estão entre as principais causas de óbitos no mundo. Sobretudo a doença arterial coronariana (DAC), responsável por 370.213 óbitos (1 em cada 7 mortes) nos Estados Unidos em 2013.<sup>4</sup> No Brasil não é diferente; recente estudo epidemiológico mostrou que houve uma redução de mortalidade por doenças cardiovasculares de 1980 a 2012, principalmente devido à queda no número de eventos cerebrovasculares. Porém, com relação à DAC não houve redução de mortalidade no período analisado de 2007–2012.<sup>69</sup>

Em 2007, foram registradas 1.157.509 internações por DCV no SUS (10,22% do total do país); só em novembro de 2009, registraram-se 91.970 internações, totalizando

um custo de R\$ 165.461.644,33, segundo o Ministério da Saúde (DATASUS).<sup>5,6</sup> Estima-se que em 2011 os americanos gastaram com DCV e acidente vascular encefálico (AVE) cerca de US\$ 316,6 bilhões, sendo US\$ 193,1 bilhões com gastos diretos e US\$ 123,5 com custos indiretos, relacionados com a perda de produtividade futura e mortes prematuras. No mesmo período, os custos diretos estimados com o tratamento de câncer foram de cerca de US\$ 88,7 bilhões.<sup>4</sup>

O tratamento da doença arterial coronária (DAC) tem como objetivos proporcionar alívio dos sintomas e maior tolerância aos exercícios, prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade. As opções terapêuticas atualmente disponíveis são: a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), a intervenção coronária percutânea (ICP) e o tratamento medicamentoso isolado (TM).

A CRM é uma estratégia de tratamento eficaz no controle dos sintomas da DAC<sup>7</sup> bem como na prevenção de infarto e/ou morte em determinados subgrupos de pacientes.<sup>8-</sup><sup>10</sup> Esses benefícios, entretanto, vêm acompanhados de significativos índices de morbidade intra-hospitalar,<sup>11-16</sup> com subsequente aumento de utilização de recursos financeiros,<sup>17</sup> além de maior tempo de internação.<sup>18</sup>

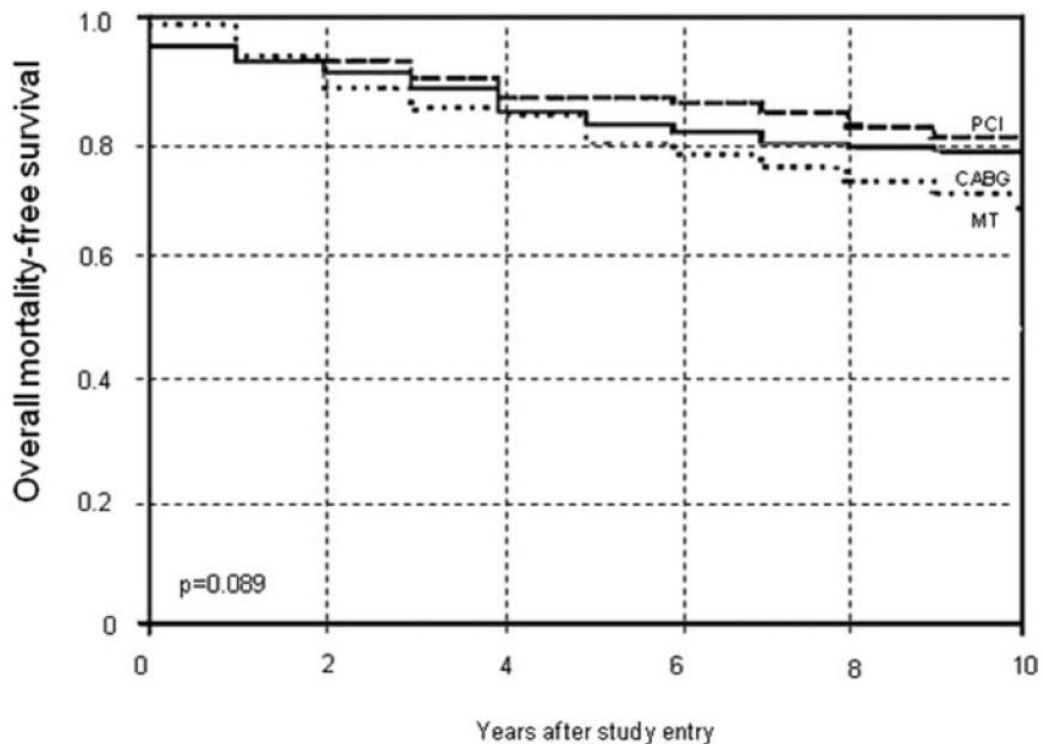
Tratamentos alternativos com os mesmos objetivos clínicos, tais como a intervenção coronária percutânea (ICP) utilizando o cateter-balão, foram desenvolvidos para reduzir a morbidade hospitalar,<sup>19</sup> com conseqüente diminuição de tempo de internação<sup>20</sup> e também redução de custos dos procedimentos.<sup>21,22</sup> Contudo, apesar dos benefícios clínicos, constatou-se que esse procedimento veio acompanhado de altos índices de reestenose das artérias sob tratamento, com conseqüente aumento dos custos hospitalares a médio e a longo prazos.<sup>23</sup> Por outro lado, os avanços tecnológicos objetivando diminuir complicações clínicas decorrentes dessa técnica permitiram o surgimento de *stents* de várias especificações, tais como os revestidos com drogas antiproliferativas.<sup>24</sup> Isso contribuiu para a diminuição das reestenoses, mas implicou um aumento dos custos iniciais do tratamento.<sup>25,26</sup>

Estudos direcionados a avaliar os custos das intervenções coronárias percutâneas usando *stents* convencionais (metálicos) revelaram que, comparada com a cirurgia de revascularização miocárdica, a intervenção cirúrgica aumentava significativamente os custos iniciais do tratamento.<sup>27,28</sup> Contudo, quando o uso de *stents* farmacológicos (SF) foi comparado com a cirurgia de revascularização miocárdica, observou-se inversão dessa

vantagem econômica. O novo dispositivo encareceu sobremaneira o tratamento da DAC, se comparado à CRM.<sup>29,30</sup> Por ano, cerca de 800.000 intervenções coronárias percutâneas são realizadas nos EUA, com gasto estimado de US\$ 10 bilhões. Destes procedimentos, metade é feita em pacientes com doença arterial coronariana crônica, resultando em melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes, mas sem alteração significativa de mortalidade em relação às outras estratégias de tratamento da DAC.<sup>31</sup> Neste cenário de terapêuticas equivalentes, as consequências econômicas da estratégia escolhida passam a ter um importante papel.

Em contrapartida, o tratamento medicamentoso, opção terapêutica mais conservadora para essa doença, permite manter em determinados subgrupos de pacientes uma condição clínica estável e segura por um longo período de tempo sem a necessidade de intervenções mecânicas, com índices de mortalidade semelhantes, como mostrou o seguimento de 10 anos do Estudo MASS II<sup>32</sup> (Gráfico 2).

**Gráfico 2** – Curva de sobrevida em 10 anos – Estudo MASS II



PCI: *percutaneous coronary intervention*.

CABG: *coronary artery bypass graft surgery*.

MT: *medical treatment*.

Fonte: HUEB W et al., 2010.<sup>32</sup>

Gráfico

Contudo, essa aparente vantagem econômica inicial do tratamento clínico pode encobrir os recursos aplicados no seguimento de longo prazo, seja com exames e procedimentos repetitivos, eventos clínicos que impliquem internações hospitalares ou até a necessidade de intervenções coronarianas percutâneas ou cirúrgicas.

Diante destes questionamentos, vemos a importância de analisar não apenas os gastos iniciais dos tratamentos propostos, mas também os recursos utilizados no seguimento de longo prazo. Os poucos estudos que tratam dessas questões têm ganhado espaço nos últimos tempos. Há estudos que comparam os custos entre intervenções cirúrgicas e percutâneas, ou entre diferentes próteses endovasculares.<sup>25,33</sup> Há, também, estudos prospectivos e randomizados desenvolvidos em nosso meio em que se compararam os custos hospitalares de cirurgia de revascularização miocárdica com e sem o uso de circulação extracorpórea, indicando vantagens em determinadas condições para uma ou para outra técnica.<sup>34,35</sup> Dados sobre custos cumulativos no seguimento de cinco anos de tratamento cirúrgico, percutâneo ou clínico, revelaram vantagem para o tratamento clínico otimizado, que se mostrou mais custo-efetivo.<sup>36</sup>

### **1.3 O que é custo-efetividade?**

Uma intervenção em saúde deveria levar em consideração sobretudo os seguintes fatores: a efetividade, a disponibilidade, os custos dessa intervenção e a comparação dela com alternativas disponíveis,<sup>37</sup> buscando sempre a estratégia terapêutica que proporcione o maior ganho em saúde com os menores custos financeiros possíveis. Isso é o que chamamos de custo-efetividade, conceito que surgiu nos países desenvolvidos no final dos anos 1970.<sup>70</sup>

A análise de custo-efetividade (ACE) de uma intervenção pode ser obtida de várias formas. Um dos métodos mais disseminados é a comparação dos custos de um tratamento (em unidades monetárias) com os efeitos obtidos com a intervenção proposta (em unidades clínico-epidemiológicas), em termos de anos de vida ganhos ou eventos clínicos adversos evitados com a quantia em dinheiro investida.<sup>38</sup> Tal metodologia requer poucos recursos para ser desenvolvida e tem fácil aplicabilidade prática. Uma característica importante é que os estudos de ACE são sempre comparativos e se destinam a selecionar

a melhor opção para atingir a eficiência. Os resultados da ACE são expressos por um quociente em que o numerador é o custo e o denominador, a efetividade (custo/efetividade).

Outra ferramenta comum nos trabalhos de análise de custo-efetividade é o cálculo do QALY (*quality-adjusted life-year*)<sup>42-44</sup> e a correlação de dinheiro gasto por QALY ganho. Isso permite uma avaliação mais global da qualidade de vida e do status de saúde do paciente no momento de sua análise, pois, para calcular o QALY, é preciso obter através da aplicação de questionários (exemplo: EuroQol<sup>46</sup>) uma medida representativa da qualidade de vida do paciente, a chamada *utility*,<sup>45</sup> que reflete as preferências e condições ideais de vida do indivíduo, e varia numa escala de 0 (morte) a 1 (saúde perfeita). Por fim, multiplica-se o valor da *utility* obtida pelo tempo de vida ganho com a intervenção.

A complexidade do QALY dificulta o seu emprego rotineiro, porém é uma ferramenta interessante, principalmente diante de patologias que interferem de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes, como insuficiência cardíaca e doença renal crônica dialítica, dentre outras.

A Organização Mundial da Saúde estabelece valores de custo considerados economicamente viáveis para uma intervenção médica por ano de vida ou QALY ganho. Tais valores se baseiam no PIB (Produto Interno Bruto) de cada país: nos Estados Unidos, é < US\$ 50.000 por ano de vida ou QALY ganho e, para os países em desenvolvimento, é < 3 vezes o PIB diário. Levando em consideração esses critérios, para o Brasil um valor < US\$ 35.000 por ano de vida ou QALY ganho é economicamente aceitável.

Podemos exemplificar como tratamentos pouco custo-efetivos, ou seja, que mais oneram o sistema que geram benefícios à população: a realização de ressonância nuclear magnética para o rastreamento de demência (acima de US\$ 500.000 por QALY ganho) e o exame de Papanicolau anual para o rastreamento de câncer de colo uterino (acima de US\$ 800.000 por QALY ganho).<sup>71</sup> Em contrapartida, o tratamento do infarto agudo do miocárdio com estreptoquinase é economicamente muito atraente, com gasto médio de US\$ 450/ano de vida ganho.<sup>72</sup>

Em resumo, há duas maneiras de obtermos a custo-efetividade: a ACE direta ou o cálculo do QALY. Obtido um desses valores, damos sequência à análise econômica em



saúde através de modelos matemáticos utilizados para comparar as intervenções e identificar a melhor estratégia.

Existem dois principais modelos: o primeiro é o chamado **modelo dinâmico**,<sup>1</sup> que estima projeções futuras de custo/efetividade a partir das análises de ensaios clínicos randomizados; como há um grande número de pacientes representantes da doença em estudo, informações fidedignas de prognóstico e custos serão obtidas. A vantagem dessa metodologia é a capacidade de realizar suposições em cenários diversos. Entre as desvantagens estão a síntese de informações de fontes diferentes, sujeitas a inúmeros vieses, e a própria complexidade e sofisticação do método, que limita sua comparação e reprodutibilidade.

O segundo método mais utilizado na avaliação econômica na área médica se baseia na aplicação da ACE em ensaios clínicos prospectivos e randomizados, também conhecido como **método determinístico**.<sup>47</sup> Entre suas vantagens estão a simplicidade e aplicabilidade do método, além da redução de vieses, uma vez que as coletas dos dados são realizadas em populações semelhantes. Como desvantagem, destacamos: os diferentes parâmetros de diagnóstico e de tratamento considerados por cada ensaio clínico, que podem divergir das práticas clínicas habituais e, com isso, distorcer a análise econômica; a utilização de ensaios com amostras pequenas, que geram resultados pouco confiáveis, e, por fim, o fato de os pacientes envolvidos em ensaios clínicos serem populações altamente selecionadas, o que limita de certa forma a capacidade de validação externa do estudo.<sup>1</sup>

## **2 HIPÓTESES DO ESTUDO**

A cirurgia de revascularização miocárdica, para o tratamento da doença coronária estável, parece apresentar menor necessidade de procedimentos adicionais a longo prazo, porém seu custo inicial é maior que o dos outros tratamentos. O tratamento percutâneo tem um custo inicial intermediário, mas este se eleva devido à necessidade de reintervenções. Por fim, o tratamento medicamentoso isolado tem um menor custo a curto prazo, contudo é menos efetivo no alívio dos sintomas, podendo esconder maiores gastos ao longo do seguimento.

### **3 OBJETIVOS**

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar, prospectivamente ao longo de dez anos do estudo MASS II, o custo cumulativo de cada uma das três estratégias terapêuticas empregadas no tratamento da doença coronária estável: revascularização cirúrgica do miocárdio, tratamento medicamentoso e intervenção coronária percutânea. Também buscamos corrigi-los para o tempo livre de eventos cardíacos maiores (morte por todas as causas, acidente vascular encefálico, angina instável, infarto agudo do miocárdio e necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica) e para o tempo livre de angina ao final do período.

## 4 MÉTODOS

*The second Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II)* é um ensaio clínico randomizado, multidisciplinar e unicêntrico que comparou a eficácia dos procedimentos de revascularização cirúrgicos e percutâneos com o tratamento clínico isolado em pacientes com angina estável, doença coronária multiarterial e função ventricular esquerda preservada. O desfecho primário do estudo foi a combinação de mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio e a necessidade de novas revascularizações miocárdicas. Detalhes da hipótese, do modelo e dos métodos do protocolo de estudo foram previamente publicados.<sup>39</sup>

### 4.1 Critérios para inclusão

Foram considerados para inclusão neste estudo pacientes com DAC que apresentassem obstrução luminal maior que 70% em pelo menos duas artérias coronárias principais, diagnosticadas visualmente por cinecoronariografia, bem como isquemia miocárdica documentada pelo teste ergométrico ou dor torácica considerada angina e graduada pela Canadian Cardiovascular Society (CCS).<sup>40</sup>

Os pacientes foram designados para as respectivas intervenções após avaliação pelo cirurgião, pelo hemodinamicista e pelo clínico terem concluído de maneira unânime ser seguro e factível qualquer uma das três opções terapêuticas. Após terem assinado o termo de consentimento, os pacientes foram randomizados para os tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo.

Este estudo foi desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR/FMUSP), envolvendo a Unidade Clínica de Aterosclerose, o Serviço de Métodos Gráficos, o Laboratório de Pesquisas Clínicas, o Serviço de Hemodinâmica e a Divisão de Cirurgia. Obteve aprovação da Comissão Científica do Instituto do Coração, sob o número 946/94/56, e da Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 264/94/11.

## 4.2 Critérios para não inclusão

Os critérios para não inclusão foram: presença de angina instável, aneurisma ventricular que requeresse intervenção cirúrgica, disfunção ventricular com fração de ejeção < 45% e intervenções percutâneas ou cirúrgicas prévias. Além disso, não foram incluídos pacientes com doenças cardíacas congênitas, doença valvar, miocardiopatias ou impossibilidade de cooperar com o protocolo de estudo ou com o acompanhamento ambulatorial. Pacientes em que se constatou presença de estenose de 50% ou mais no tronco da artéria coronária esquerda, gravidez suspeitada ou planejada ou qualquer condição que contraindicasse os tratamentos percutâneos e cirúrgicos também foram excluídos do estudo.

## 4.3 Intervenções terapêuticas

Todos os pacientes foram submetidos a um completo e adequado regime terapêutico incluindo nitratos, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina ou uma combinação desses fármacos, a menos que fossem contraindicados. As prescrições aplicavam-se aos três grupos terapêuticos e os medicamentos podiam ser obtidos, sem ônus para os pacientes, no INCOR/FMUSP.

Para os pacientes encaminhados para tratamento percutâneo o procedimento foi disponibilizado duas semanas depois de assinado o termo de consentimento. Os recursos utilizados incluíam: balão, *stents* convencionais (metálicos), laser e aterectomia direcional. A angioplastia foi realizada de acordo com protocolo padronizado. Antiagregantes plaquetários inibidores da via da adenosina difosfato-ADP e da glicoproteína IIb/IIIa não foram utilizados.

Para os pacientes encaminhados para revascularização cirúrgica o procedimento foi disponibilizado, igualmente, duas semanas após a assinatura do termo de consentimento. Revascularização anatômica completa foi utilizada, se tecnicamente factível, com o uso de todos os recursos, que incluíam veia safena, artérias mamárias e artéria radial ou gastroepiplóica. A técnica cirúrgica foi utilizada de acordo com o procedimento

padronizado. O procedimento também incluiu cardioplegia. Todos os pacientes foram submetidos à técnica cirúrgica com o uso de circulação extracorpórea.

#### **4.4 Seguimento clínico**

Fatores adversos, bem como eventos clínicos, foram considerados a partir da data da assinatura do termo de consentimento. Os pacientes tiveram seguimento clínico ambulatorial trimestral no primeiro ano de seguimento e semestral nos anos subsequentes. Todos eles, a menos que contraindicados, submeteram-se ao teste de esforço, conforme o protocolo de Bruce, na admissão do estudo e, na sequência, uma vez ao ano.

Exames laboratoriais de rotina foram realizados a cada seis meses, bem como o eletrocardiograma de repouso. Estudos cintilográficos ou angiográficos estavam disponíveis para a ocorrência de sintomas anginosos de difícil controle.

A cinecoronariografia foi realizada segundo a técnica de Sones ou Seldinger. Para a obtenção da função ventricular foi usada a projeção oblíqua anterior direita, e o cálculo da fração de ejeção foi feito segundo a fórmula de Dodge.<sup>41</sup>

Sintomas anginosos foram graduados, segundo a gravidade, de 1 a 4, como previamente definido.<sup>40</sup> Angina era considerada instável somente quando os pacientes recebiam dose plena de medicamentos anti-isquêmicos sem resposta efetiva.

Infarto do miocárdio foi considerado presente na observância de novas ondas Q em pelo menos duas derivações do eletrocardiograma ou de sintomas de dor torácica característica associada a aumento do nível sérico da enzima CK-MB três vezes acima do valor normal de referência. Acidente vascular encefálico foi diagnosticado mediante observação do aparecimento de déficit neurológico associado a lesão estruturalmente compatível, identificada por tomografia de crânio ou ressonância nuclear magnética. A morte foi classificada como cardíaca ou não cardíaca.

## **4.5 Custos hospitalares**

Os pacientes do estudo estavam sob assistência do Sistema Único de Saúde (SUS); porém, por facilidade de obtenção de dados, os custos hospitalares foram calculados a partir da remuneração fornecida pelo Sistema de Saúde Suplementar, obtida diretamente da administração contábil do Instituto do Coração da FMUSP, considerados os valores em dólar americano, moeda internacional padrão.

### **4.5.1 Tratamento medicamentoso**

Uma vez que o tratamento medicamentoso implementado foi o mesmo para os três grupos de tratamento, os custos com medicamentos de uso ambulatorial não foram contabilizados. No grupo que recebeu tratamento medicamentoso exclusivo (TM) os custos foram baseados na análise dos exames periódicos de controle, nas intercorrências clínicas relacionadas ao sistema cardiovascular, assim como nos exames complementares realizados para sua elucidação. Computaram-se ainda como custos adicionais as revascularizações miocárdicas que se fizeram necessárias ao longo do seguimento, seja por cateter, seja por cirurgia.

### **4.5.2 Tratamento cirúrgico**

Os custos hospitalares diretos das intervenções cirúrgicas foram calculados de acordo com o Sistema de Saúde Suplementar da instituição. A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) tem remuneração fixa por paciente, independentemente do número e do tipo de enxertos. Porém, por se tratar de procedimento de alta complexidade e alto custo, tanto a revascularização cirúrgica como a percutânea têm remuneração diferenciada para alguns recursos extra utilizados na intervenção, seja na sala de operação, seja no laboratório de hemodinâmica ou na unidade de tratamento intensivo; são eles: cateteres de Swan-Ganz, balão intra-aórtico de contrapulsção e circuito de hemodiálise, além daqueles custos resultantes da ocorrência de complicações

intra-hospitalares. Com isso, foram obtidos valores mais próximos dos gastos efetivamente aplicados em cada procedimento.

Já os custos indiretos, como aqueles com taxa de administração predial, manutenção, consumo de água, luz e telefone, lavanderia, alimentação, depreciação de materiais ou da estrutura hospitalar, não foram contabilizados, por estarem presumivelmente embutidos no pacote cirúrgico.

### **4.5.3 Tratamento percutâneo**

Do mesmo modo que para os custos das intervenções cirúrgicas, as informações para o tratamento percutâneo foram obtidas conforme descrição anterior. A intervenção tem remuneração fixa por paciente, na qual estão incluídos taxa de sala, equipo de fluidos intravenosos, caixa de materiais e roupas esterilizadas, além de cateteres e guias endovasculares, bem como pessoal circulante de sala. Foram considerados à parte e contabilizados o número de artérias tratadas e o número de próteses endovasculares, tais como *stents* e cateteres-balão.

### **4.5.4 Admissão e transporte de pacientes**

Por se tratar de procedimentos de rotina da instituição, já estavam embutidos nos cálculos hospitalares os custos de transporte dos pacientes com macas especiais e do pessoal treinado, assim como os custos do trabalho de enfermagem, de medicamentos pré-anestésicos, da chegada à sala de operação, do preparo para a anestesia e dos cuidados pós-operatórios, todos já inclusos no pacote do tratamento cirúrgico proposto.

### **4.5.5 Sala de operação**

Itens como depreciação da sala de operação, do laboratório de hemodinâmica ou do material e remuneração do pessoal circulante e das equipes de instrumentação das salas



cirúrgicas ou de hemodinâmica não foram considerados, tampouco os custos das equipes médica e de anestesia, por já estarem embutidos no valor final do procedimento. A caixa de instrumentos cirúrgicos não entrou no cálculo.

#### **4.5.6 Sala de terapia intensiva**

Os custos com terapia intensiva, incluindo o tempo de permanência do paciente na unidade, o tempo de necessidade de ventilação mecânica, assim como a necessidade de hemoderivados, não foram calculados à parte; estavam embutidos no pacote de valor definido pelo hospital, tanto nos procedimentos cirúrgicos como nas internações por eventos cardiovasculares maiores. Quanto à utilização de recursos de alta complexidade e alto custo, como balão intra-aórtico, circuito de hemofiltração e cateter de Swan-Ganz, seus custos foram computados à parte.

No caso de uma reoperação, o custo foi calculado como o de uma nova operação. Não foram considerados os custos de transporte do paciente da sala de operação para a sala de terapia intensiva.

Complicações ocorridas no pós-operatório, desde a saída da unidade de terapia intensiva até a alta hospitalar, tais como acidente cerebrovascular, infarto agudo do miocárdio e infecções respiratórias e de ferida operatória, foram consideradas como custos adicionais e calculadas de acordo com os valores definidos pela instituição.

#### **4.6 Custos do seguimento clínico**

Todos os pacientes, de qualquer uma das três modalidades terapêuticas, tiveram seguimento ambulatorial agendado a cada três meses, no primeiro ano de seguimento, e a cada seis meses, nos anos subsequentes; consultas extras solicitadas pelos pacientes podiam ser realizadas conforme o julgamento da equipe. Ao longo de todo o período, foram realizados exames laboratoriais, eletrocardiográficos de repouso e de esforço, ecocardiogramas bidimensionais com *doppler*, cintilografias de perfusão miocárdica sob estresse físico ou farmacológico e cinecoronariografias; foram fornecidos medicamentos

para o controle de sintomas anginosos e de fatores de risco cardiovascular. Os pacientes do estudo também receberam assistência diante das intercorrências clínicas ao longo do seguimento, contudo foram considerados e computados nos cálculos como eventos apenas acidente cerebrovascular, infarto agudo do miocárdio, angina instável e novas necessidades de intervenção miocárdica cirúrgica ou percutânea.

#### **4.7 Análise econômica**

A análise econômica comparou os custos cumulativos de cada estratégia terapêutica ao longo de dez anos de seguimento. Resumidamente, os recursos analisados foram: (1) procedimento de revascularização inicial (ICP ou CRM) após a randomização; (2) complicações intra-hospitalares dos procedimentos de revascularização; (3) consultas ambulatoriais; (4) exames complementares cardiovasculares (teste ergométrico, ecocardiograma bidimensional com doppler, cintilografia de perfusão miocárdica, cineangiocoronariografia); (5) hospitalização subsequente por doença cardiovascular: infarto agudo do miocárdio, angina instável e acidente vascular encefálico; (6) morte; (7) procedimentos de revascularização subsequentes e complicações intra-hospitalares.

Os custos de cada recurso no Instituto do Coração do HC/FMUSP são: US\$ 10.294 por cirurgia de revascularização miocárdica (CRM); US\$ 2.647 por angioplastia; US\$ 2.282 por *stent* convencional (metálico); US\$ 1.400 por cateter-balão; US\$ 5.882 por hospitalização decorrente de infarto agudo do miocárdio (IAM); US\$ 5.294 por hospitalização decorrente de angina instável (AI); US\$ 3.529 por hospitalização decorrente de acidente vascular encefálico (AVE); US\$ 705 por cinecoronariografia; US\$ 362 por cintilografia de perfusão miocárdica; US\$ 85 por ecocardiograma bidimensional com doppler; US\$ 47 por teste ergométrico; US\$ 24 por consulta ambulatorial.

Os custos médios das complicações hospitalares dos procedimentos de revascularização são, por sua vez: US\$ 6.470 por episódio de choque cardiogênico com uso de balão de contrapulsção intra-aórtico; US\$ 5.882 por episódio de pneumonia nosocomial ou síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA); US\$ 2.941 por episódio de disfunção renal aguda com necessidade de hemodiálise; US\$ 7.058 por

episódio de mediastinite ou osteomielite de esterno; US\$ 5.000 para cada cirurgia cardíaca por sangramento e/ou tamponamento cardíaco.

#### 4.8 Análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade foi realizada a partir da correlação do custo cumulativo do tratamento para cada modalidade terapêutica ao longo de dez anos de seguimento, com o tempo de sobrevida livre de evento e de angina. Lembrando que evento, no estudo MASS II, foi considerado como o desfecho primário combinado: morte, IAM ou realização de novo procedimento de revascularização miocárdica.

Para o cálculo de sobrevida livre de evento, analisou-se para cada um dos três grupos de tratamento o tempo médio para a ocorrência do primeiro evento.

$$\text{Sobrevida livre de evento} = \frac{10 \text{ anos}}{\text{Tempo médio 1º evento}}$$

Para o cálculo de sobrevida livre de evento e angina, multiplicou-se o valor obtido com a sobrevida livre de evento pela porcentagem de pacientes sem angina no final do período.

$$\text{Sobrevida livre de evento e angina} = \frac{10 \text{ anos}}{\text{Tempo médio 1º evento}} \times \frac{100}{\% \text{ pac. s/ angina}}$$

O custo corrigido para sobrevida livre de evento foi calculado multiplicando-se o custo cumulativo ao final de 10 anos de seguimento pelos valores obtidos com o cálculo da sobrevida livre de evento. Os valores foram expressos em dólares por ano de vida livre de evento (US\$/ano de seguimento livre de evento).

$$\text{Custo corrigido para sobrevida livre de evento} = \frac{\text{Custo cumulativo em 10 anos}}{\text{Tempo médio 1º evento}} \times \text{Sobrevida livre de evento}$$

Por seu turno, o custo cumulativo multiplicado pelo fator de correção da sobrevida livre de evento e angina gerou o custo corrigido para evento e angina. Os valores foram

expressos em dólares por ano de vida livre de evento e angina (US\$/ano de seguimento livre de evento e angina).

$$\text{Custo corrigido para sobrevida livre de evento e angina} = \text{Custo cumulativo em 10 anos} \times \text{Sobrevida livre de evento e angina}$$

Semelhante conceito foi previamente aplicado no estudo de Vieira RD,<sup>36</sup> que comparou a custo-efetividade das três estratégias de tratamento da DAC para cinco anos de seguimento, em análise pioneira. Apesar do uso de metodologias equivalentes, a análise de custos de cinco anos do estudo MASS II não pode ter seus valores diretamente comparados aos do presente estudo, uma vez que foram utilizados parâmetros distintos para o cálculo dos custos.

A análise da qualidade de vida da população do estudo MASS II ao longo de 10 anos<sup>48</sup> mostrou que houve ganho semelhante nos três grupos de intervenção terapêutica – TM, ICP e CRM – utilizando-se a ferramenta SF 36 – *Medical outcomes study 36-item short-form health survey*<sup>49-50</sup>. A homogeneidade da população estudada nos permitiu empregar uma ferramenta de análise econômica descritiva e de fácil aplicação. Ela difere, por exemplo, do QALY, que é uma ferramenta de análise de custo-efetividade mais complexa de se obter e que tem maior relevância em enfermidades que causem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes estudados.

## 4.9 Análise estatística

Todos os dados foram analisados de acordo com os princípios de *intention-to-treat*. A comparação de proporções entre três grupos independentes foi efetuada utilizando-se teste exato de Fisher-Freeman-Halton seguido de comparações múltiplas de proporções via testes de permutação. Variáveis quantitativas foram comparadas entre três grupos independentes segundo o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis; quando se observou significância estatística neste teste, foram aplicados testes de permutação<sup>51,52</sup> para obtenção de valores de p ajustados para comparações múltiplas. Curvas de sobrevivência foram calculadas com o método produto-limite de Kaplan-Meier e comparadas via teste Log-rank seguido de comparações múltiplas segundo o método de Holm.

Variáveis quantitativas foram descritas com mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas com contagens e proporções. O software R (R Foundation, Viena, Áustria) foi utilizado na análise estatística de dados. Todas as probabilidades de significância apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

## 5 RESULTADOS

Entre maio de 1995 e maio de 2000, foram selecionados 2.390 pacientes que preenchiam todos os critérios clínicos e angiográficos para inclusão no estudo MASS II. Desses pacientes, 611 assinaram o termo de consentimento e foram encaminhados para a randomização, enquanto os demais 1.779 pacientes tiveram acompanhamento não randomizado. As principais razões para a não randomização foram a recusa em participar de um estudo randomizado ou algum impedimento para seguimento clínico sistematizado.

Dos 611 pacientes randomizados que compuseram a amostra do presente estudo para seguimento clínico a longo prazo, 205 receberam angioplastia, 203 foram encaminhados para cirurgia e 203 foram tratados exclusivamente com medicamentos.

Os grupos terapêuticos reuniam características clínicas e demográficas balanceadas, relacionadas a importantes fatores prognósticos da enfermidade. Assim, os pacientes das três opções terapêuticas se assemelhavam quanto às condições clínicas e angiográficas, ao uso de medicamentos, a resultados de exames laboratoriais, entre outros fatores – como se observa na Tabela 1, fonte do *baseline* do presente estudo.<sup>32</sup> Nenhum paciente foi perdido ao longo do seguimento de dez anos.

**Tabela 1** – Características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes

| <b>CARACTERÍSTICAS</b>                 | <b>GRUPO CLÍNICO<br/>(n=203)</b> | <b>GRUPO ANGIOPLASTIA<br/>(n=205)</b> | <b>GRUPO CIRURGIA<br/>(n=203)</b> | <b>p<br/>(X<sup>2</sup>)</b> |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Idade (anos)</b>                    | 60±9                             | 60±9                                  | 60±9                              | 0,959                        |
| <b>Sexo feminino</b>                   | 31%                              | 33%                                   | 28%                               | 0,412                        |
| <b>HAS</b>                             | 55%                              | 61%                                   | 63%                               | 0,215                        |
| <b>DM</b>                              | 36%                              | 23%                                   | 29%                               | 0,062                        |
| <b>Tabagismo</b>                       | 33%                              | 27%                                   | 32%                               | 0,013                        |
| <b>IAM prévio</b>                      | 39%                              | 52%                                   | 41%                               | 0,024                        |
| <b>Angina II/III (CCS)</b>             | 78%                              | 78%                                   | 86%                               | 0,006                        |
| <b>Colesterol Total (mmol/L)</b>       | 5,74±1,01                        | 5,69±1,06                             | 5,53±1,09                         | 0,063                        |
| <b>LDL Colesterol (mmol/L)</b>         | 3,83±0,88                        | 3,80±0,93                             | 3,70±0,93                         | 0,305                        |
| <b>HDL Colesterol (mmol/L)</b>         | 0,96±0,26                        | 0,98±0,26                             | 0,96±0,26                         | 0,870                        |
| <b>Triglicerídeo (mmol/L)</b>          | 2,01±0,93                        | 2,04±0,82                             | 1,91±0,95                         | 0,235                        |
| <b>Teste ergométrico positivo</b>      | 47%                              | 33%                                   | 56%                               | 0,705                        |
| <b>FEVE (%)</b>                        | 68±7                             | 67±8                                  | 67±9                              | 0,984                        |
| <b>Biarterial</b>                      | 41%                              | 42%                                   | 42%                               | 0,980                        |
| <b>Triarterial</b>                     | 59%                              | 58%                                   | 58%                               | 0,980                        |
| <b>DAC obstrutiva em ACDA proximal</b> | 89%                              | 93%                                   | 93%                               | 0,312                        |

P - Nível estatístico de significância.

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica.

DM - Diabetes Mellitus.

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio.

Angina II/III (CCS) - Angina Pectoris classe II ou III pela Canadian Cardiovascular Society.

FEVE - Fração de Ejeção Ventricular Esquerda.

DAC obstrutiva em ACDA - Doença Arterial Coronariana obstrutiva em Artéria Coronária Descendente Anterior.

Conforme publicado no estudo MASS II: 10 anos de seguimento, existe uma diferença estatisticamente significativa na incidência do desfecho primário combinado – morte, infarto agudo do miocárdio e revascularização – entre os grupos.<sup>32</sup> Os pacientes

alocados no grupo cirúrgico tiveram mais alto índice de sobrevida livre de eventos. Contudo, os índices de mortalidade geral foram semelhantes nas três estratégias de tratamento. Vale ressaltar que a metodologia utilizada na análise de eventos deste estudo foi a curva de Kaplan-Meier,<sup>32</sup> sendo que cada indivíduo permanece na curva somente até a ocorrência do primeiro evento. Esse fato merece destaque, uma vez que em nossa análise de custos foram computados todos os eventos ocorridos ao longo do período de dez anos com cada indivíduo e não apenas o primeiro desfecho (Tabela 2).

**Tabela 2** – Eventos cardiovasculares – Estudo MASS II - 10 anos

| <b>EVENTOS</b>               | <b>GRUPO<br/>ANGIOPLASTIA<br/>(n= 205)</b> | <b>GRUPO<br/>CLÍNICO<br/>(n=203)</b> | <b>GRUPO<br/>CIRURGIA<br/>(n=203)</b> |
|------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Mortalidade geral</b>     | 49   | 66                                   | 58                                    |
| <b>IAM</b>                   | 57   | 60                                   | 38                                    |
| <b>AI</b>                    | 22   | 8                                    | 12                                    |
| <b>Intervenção adicional</b> | 114 (88 ICP; 26 RM)                        | 107 (45 ICP; 62 RM)                  | 27 (22 ICP; 5 RM)                     |
| <b>AVE</b>                   | 14   | 22                                   | 26                                    |
| <b>Ausência de angina</b>    | 121 (59%)                                  | 88 (43%)                             | 130 (64%)                             |

P - nível estatístico de significância.

IAM - infarto agudo do miocárdio.

AI – angina instável.

ICP – intervenção coronária percutânea.

RM – revascularização miocárdica cirúrgica.

AVE - acidente vascular encefálico.

NOTA: Os valores das variáveis categóricas estão expressos em porcentagem.

## 5.1 Tratamento cirúrgico

Dos 203 pacientes randomizados, 198 foram submetidos a CRM, com uma média de sete dias de internação. Foram registrados como complicações hospitalares do procedimento de revascularização sete episódios de acidente vascular cerebral, quatro de choque cardiogênico com uso de balão intra-aórtico, quatro de insuficiência renal aguda



e hemodiálise, uma cirurgia cardíaca por tamponamento cardíaco, 11 pneumonias nosocomiais e dois episódios de infecção de ferida operatória.

Durante os dez anos de acompanhamento, cinco pacientes necessitaram repetir a cirurgia de revascularização miocárdica e 22 pacientes necessitaram de ICP (em média, um *stent* por paciente). Foram registrados ainda 12 episódios de angina instável, 38 infartos agudos do miocárdio, 26 acidentes vasculares cerebrais e 58 mortes. Após a randomização, foram realizados 1.025 testes ergométricos, 460 ecocardiogramas bidimensionais com doppler, 66 cintilografias de perfusão miocárdica, 165 cinecoronariografias e 3.125 consultas ambulatoriais.

## **5.2 Tratamento percutâneo**

Dos 205 pacientes randomizados, 194 foram submetidos a ICP (média de 3.46 dias de hospitalização). Foram registrados como complicações hospitalares do procedimento de revascularização dois episódios de acidente vascular cerebral, dois episódios de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência e dois ICP adicionais de emergência. Após dez anos de seguimento, 88 ICP adicionais foram necessárias (média de 1.3 *stent* por paciente). Também foram realizadas 26 CRM, houve 57 infartos agudos do miocárdio, 22 episódios de angina instável, 14 acidentes vasculares cerebrais e 49 mortes. Adicionalmente, foram feitos 1.181 testes ergométricos, 469 ecocardiogramas bidimensionais com doppler, 169 cintilografias de perfusão miocárdica, 264 cinecoronariografias e 3.406 consultas ambulatoriais.

## **5.3 Tratamento medicamentoso**

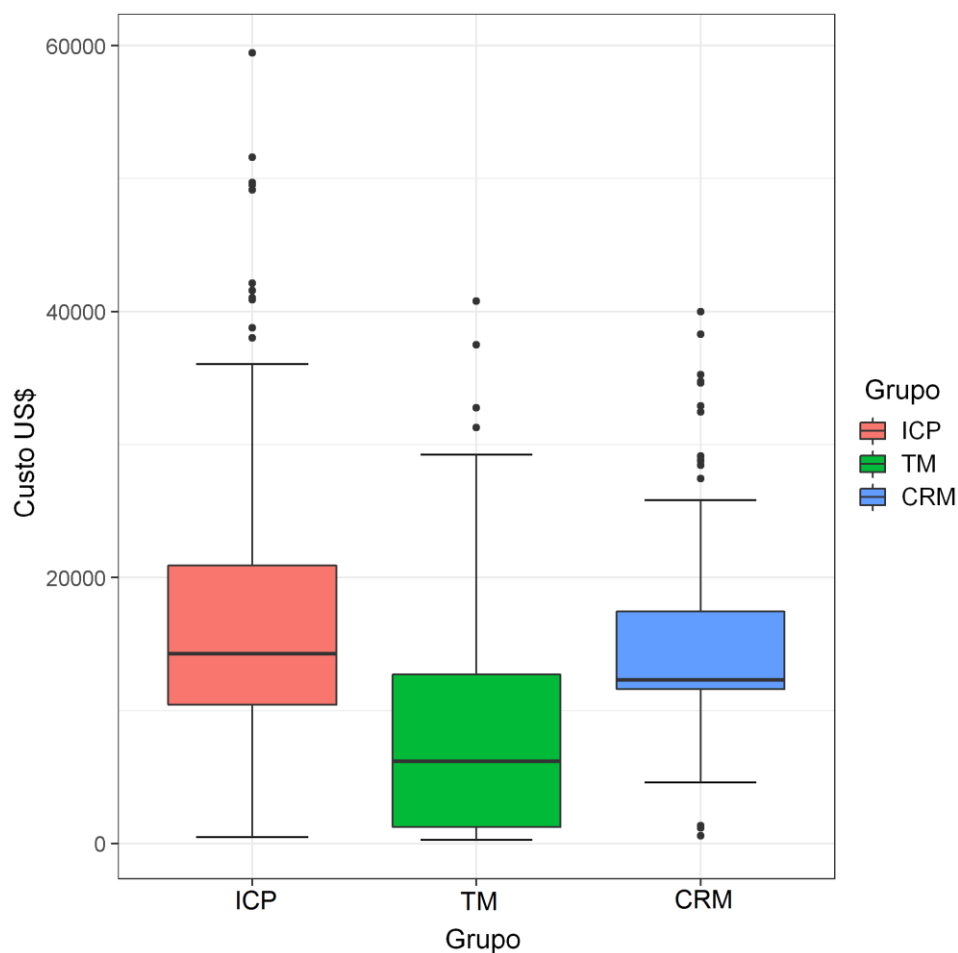
Foram randomizados para tratamento clínico 203 pacientes. Após dez anos de seguimento, 62 foram submetidos a revascularização cirúrgica. Além disso, foram realizadas 45 ICPs. Houve 60 infartos agudos do miocárdio, oito episódios de angina instável, 22 acidentes vasculares cerebrais e 66 mortes. Após a randomização, foram realizados 1.154 testes ergométricos, 504 ecocardiogramas bidimensionais com doppler,

64 cintilografias de perfusão miocárdica, 180 cinecoronariografias e 3.405 consultas ambulatoriais.

## 5.4 Custo

O custo cumulativo mediano de cada um dos grupos de tratamento, após dez anos de seguimento, foi de US\$ 12.316 por paciente do grupo tratamento cirúrgico (CRM), US\$ 6.183 por paciente do grupo tratamento medicamentoso (TM) e US\$ 14.292 por paciente do grupo tratamento percutâneo (ICP). No nível de significância de 5%, observou-se diferença entre as medianas de custo dos três grupos ( $p < 0,0001$ ). Na análise pareada houve diferença estatisticamente significativa, com menor custo para o tratamento medicamentoso (TM) quando comparado com ICP ( $P < 0,0001$ ) e CRM ( $p < 0,0001$ ). Contudo, considerando o custo cumulativo mediano da CRM versus ICP, não houve diferença significativa ( $p 0,8329$ ). Vide gráfico 3.

**Gráfico 3** – Custo cumulativo mediano (em dólares) ao final de dez anos das três estratégias terapêuticas



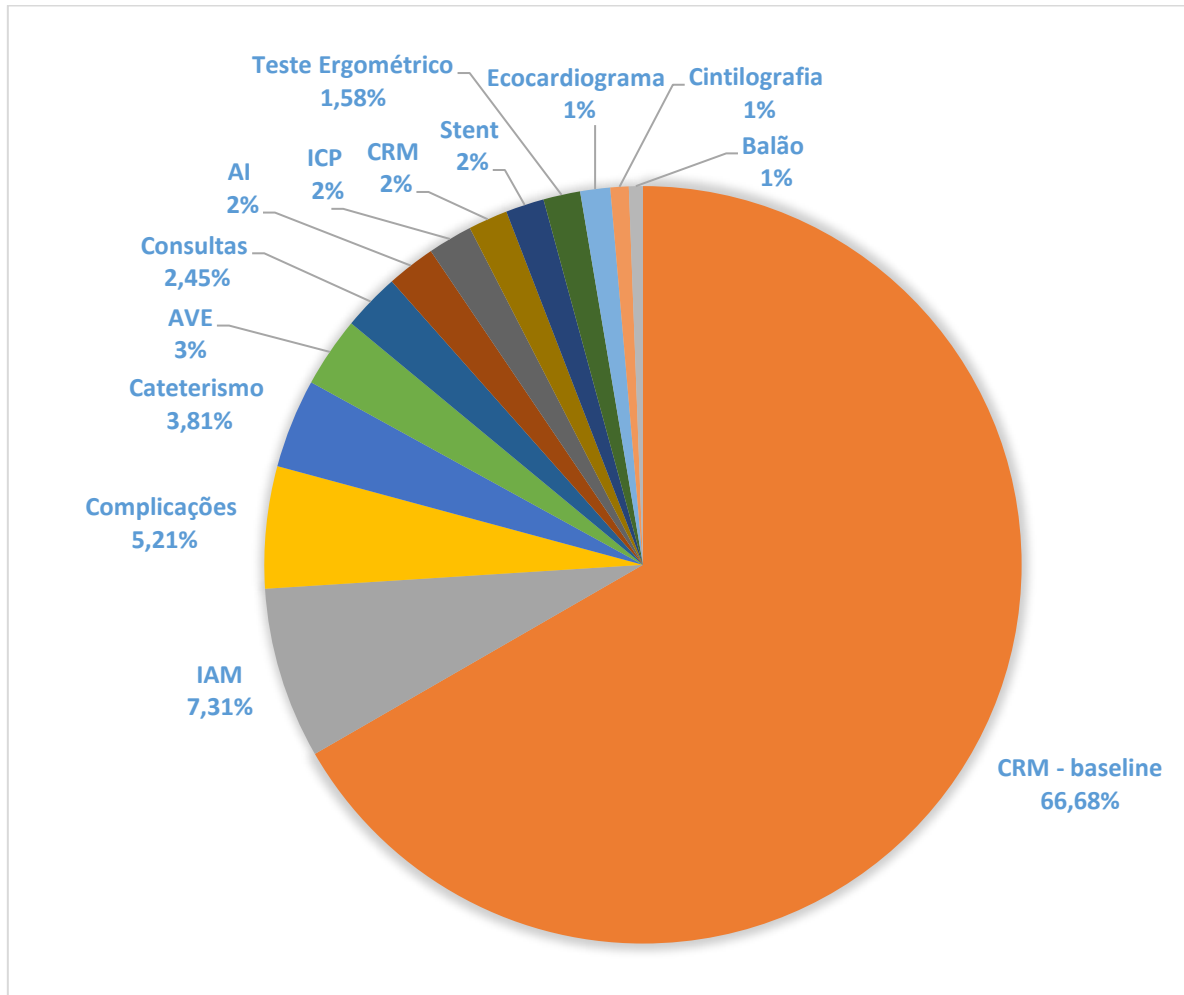
**Tabela 3** – Resultado de comparações múltiplas para custo cumulativo mediano

| Variável    | Grupo      | p*       |
|-------------|------------|----------|
| Custo total | TM vs ICP  | < 0,0001 |
| Custo total | TM vs CRM  | < 0,0001 |
| Custo total | ICP vs CRM | 0,8329   |

\*Testes de permutação de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner foram utilizados para obter valores de p ajustados para comparações múltiplas, uma vez que o teste de Kruskal-Wallis foi significativo.

Podemos observar a composição desses custos, ao longo do seguimento de dez anos, nos gráficos a seguir (gráfico 4, gráfico 5 e gráfico 6).

**Gráfico 4** – Tratamento cirúrgico – Composição de custos



CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

IAM: infarto agudo do miocárdio.

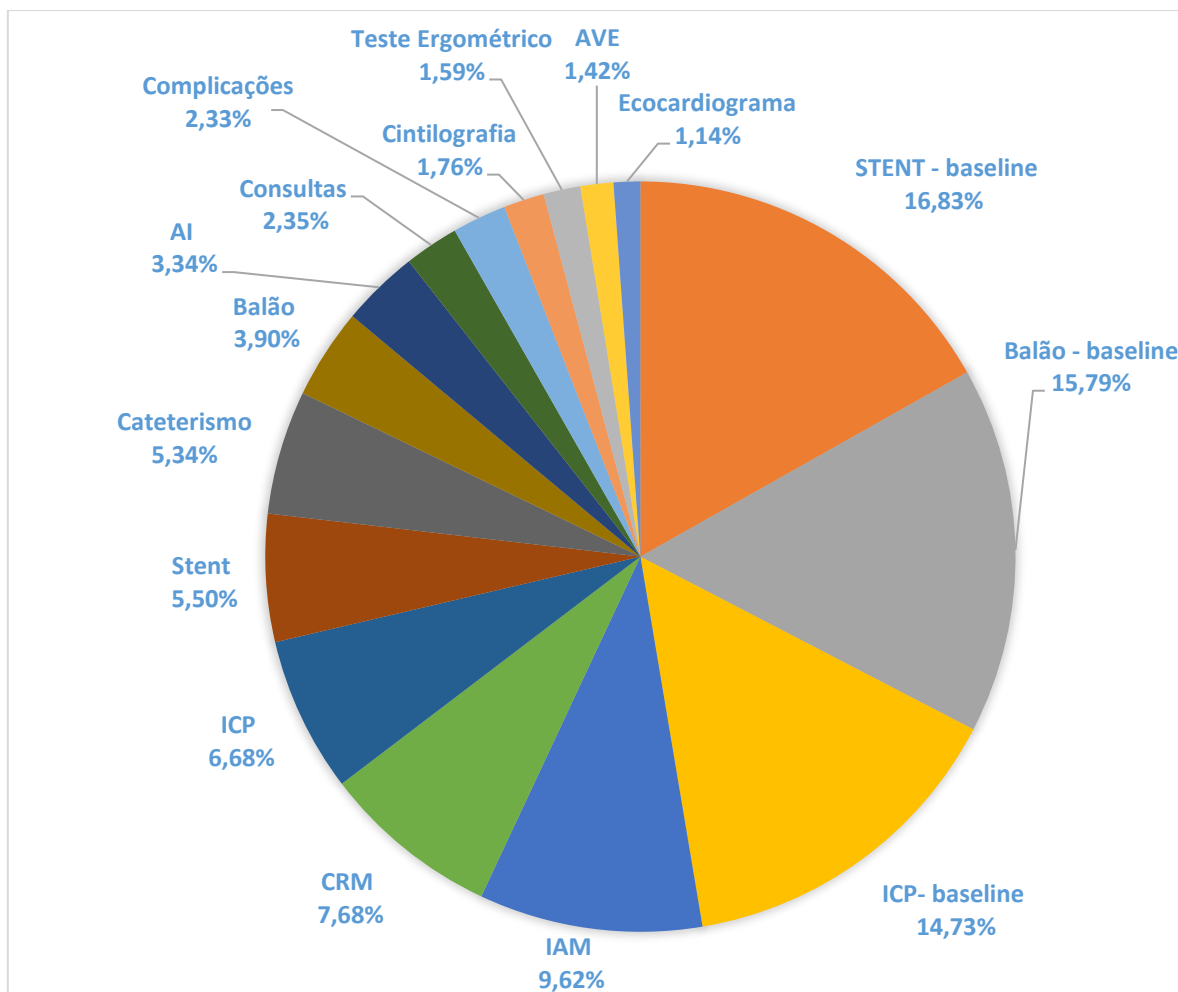
AVE: acidente vascular encefálico.

AI: angina instável.

ICP: intervenção coronária percutânea.

Observa-se, no grupo cirúrgico, que o determinante do custo foi a terapia de revascularização após a randomização, responsável por 66,68% do custo cumulativo ao término dos dez anos de seguimento.

**Gráfico 5 – Tratamento percutâneo – Composição de custos**



CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

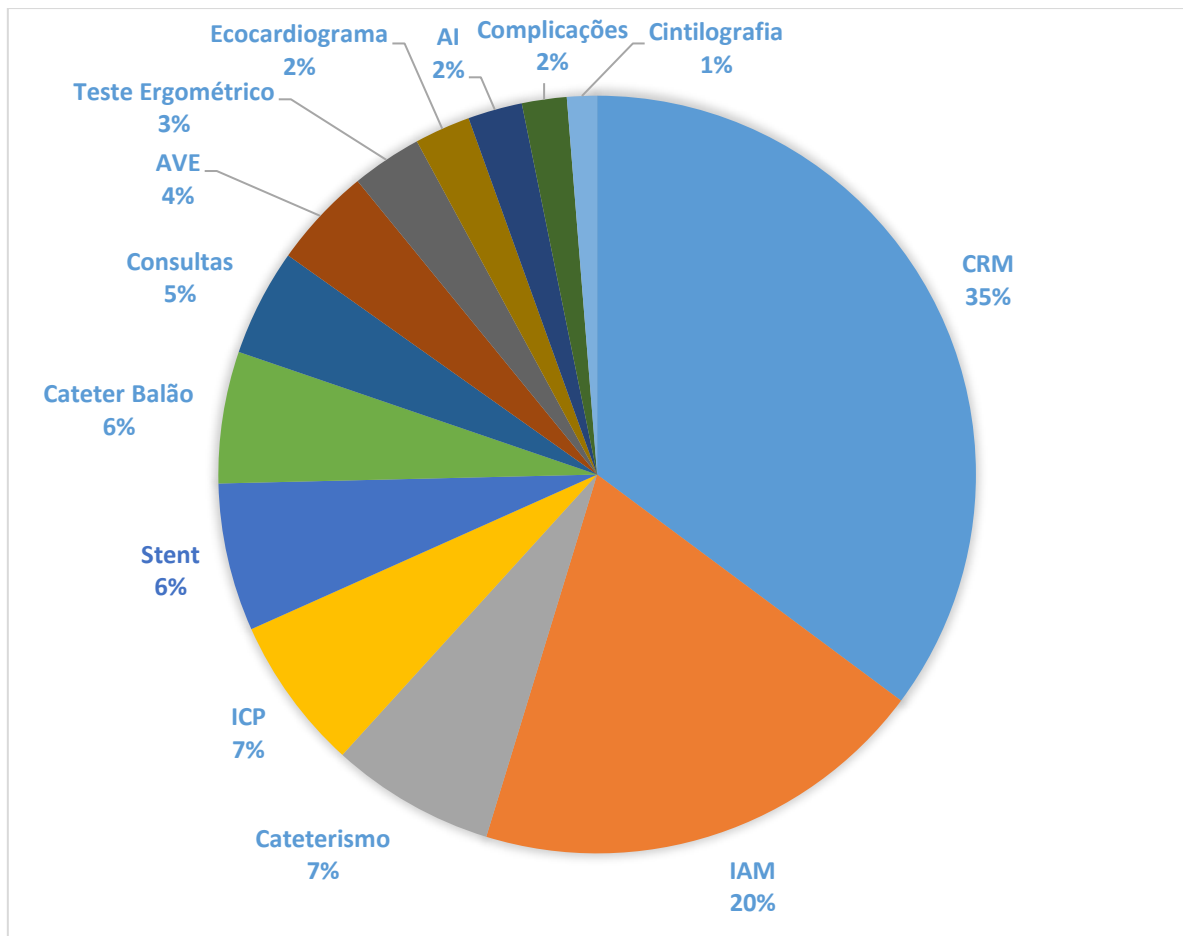
IAM: infarto agudo do miocárdio.

AVE: acidente vascular encefálico.

AI: angina instável.

ICP: intervenção coronária percutânea.

No grupo ICP, também foram determinantes os custos da revascularização miocárdica percutânea após a randomização, além das novas cinecoronariografias complementares e angioplastias adicionais necessárias.

**Gráfico 6 – Tratamento medicamentoso – Composição de custos**

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

IAM: infarto agudo do miocárdio.

AVE: acidente vascular encefálico.

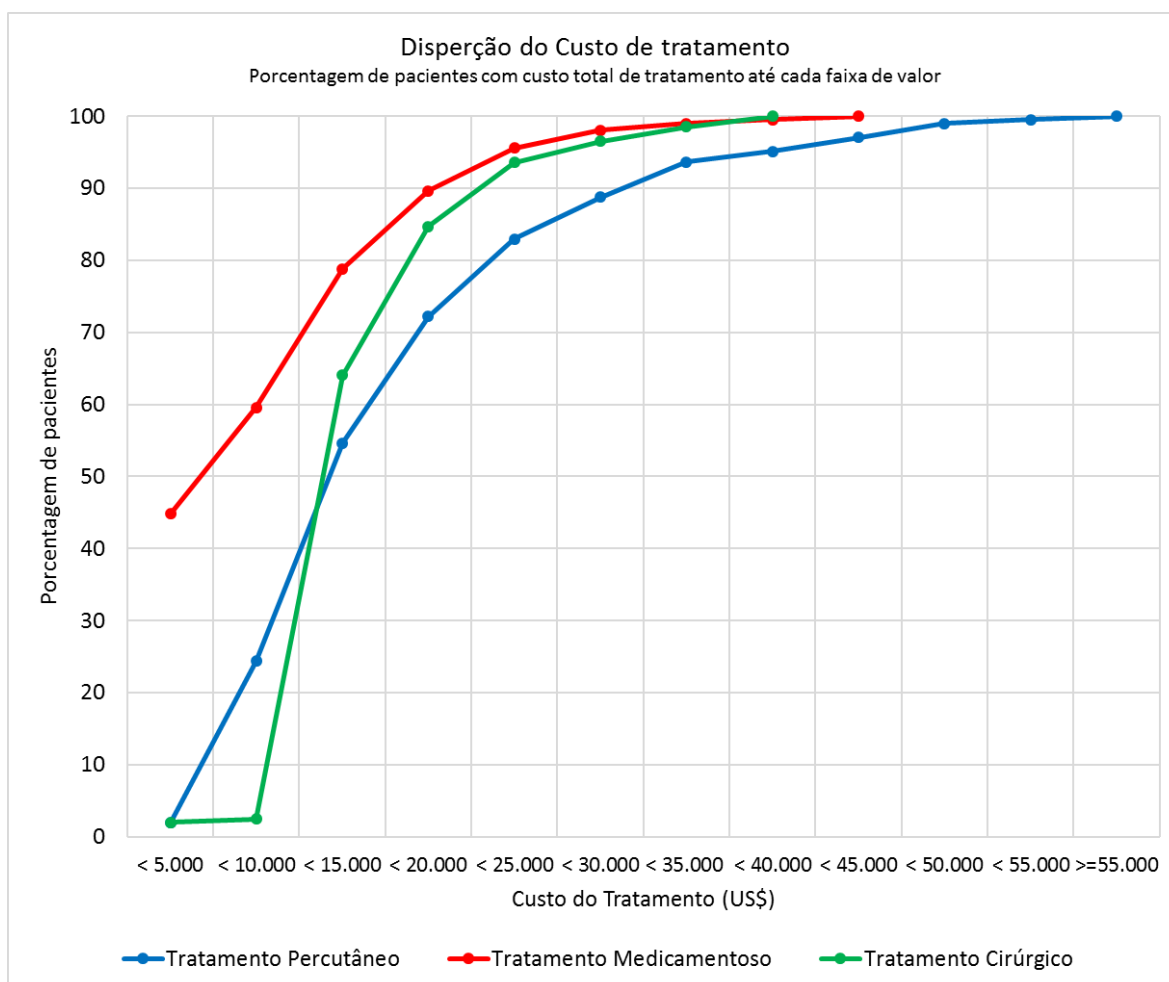
AI: angina instável.

ICP: intervenção coronária percutânea.

Os principais componentes do custo final do grupo tratamento medicamentoso foram as terapias de revascularização miocárdica (cirúrgica e percutânea), responsáveis por 54% dos custos ao longo do seguimento analisado.

A dispersão dos custos de cada grupo de tratamento pela porcentagem de pacientes, é demonstrada no Gráfico 7. No grupo cirúrgico houve uma menor dispersão dos gastos, ou seja, o gasto por paciente ao longo do tempo foi mais homogêneo. O grupo angioplastia teve as maiores porcentagens de pacientes com os gastos mais elevados, enquanto que no grupo clínico 40 a 60% dos pacientes gastaram menos de \$10.000 por pessoa ao longo dos 10 anos de seguimento.

**Gráfico 7** – Proporção do custo cumulativo



## 5.5 Custo-efetividade

Para realizar a análise de custo-efetividade, como citado na metodologia, foram calculadas a média de sobrevida livre de evento e a porcentagem de pacientes livre de angina ao final de dez anos, como vemos na Tabela 4. Posteriormente, elas foram correlacionadas com os custos cumulativos medianos para cada uma das estratégias terapêuticas.

**Tabela 4** – Tempo livre de evento e proporção livre de angina

| <b>DESFECHO CLÍNICO</b>                                | <b>TM<br/>(n=203)</b> | <b>ICP<br/>(n=205)</b> | <b>CRM<br/>(n=203)</b> | <b>p</b>  |
|--|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| <b>Tempo médio para ocorrência do primeiro evento*</b> | 5,11 (2,01-10)        | 5,11 (0,62-10)         | 10 (3,4-10)            | 0,0002**  |
| <b>Livre de angina (%)</b>                             | 88 (43%)              | 120 (59%)              | 130 (64%)              | 0,001 *** |

\* Mediana do tempo em anos.

\*\* Teste de Kruskal-Wallis.

\*\*\* Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

O tempo médio para o primeiro evento foi semelhante nos grupos TM e ICP: 5,11 anos; no grupo CRM foi de 10 anos, uma significativa diferença a favor dos pacientes cirúrgicos ( $p=0,0002$ ).

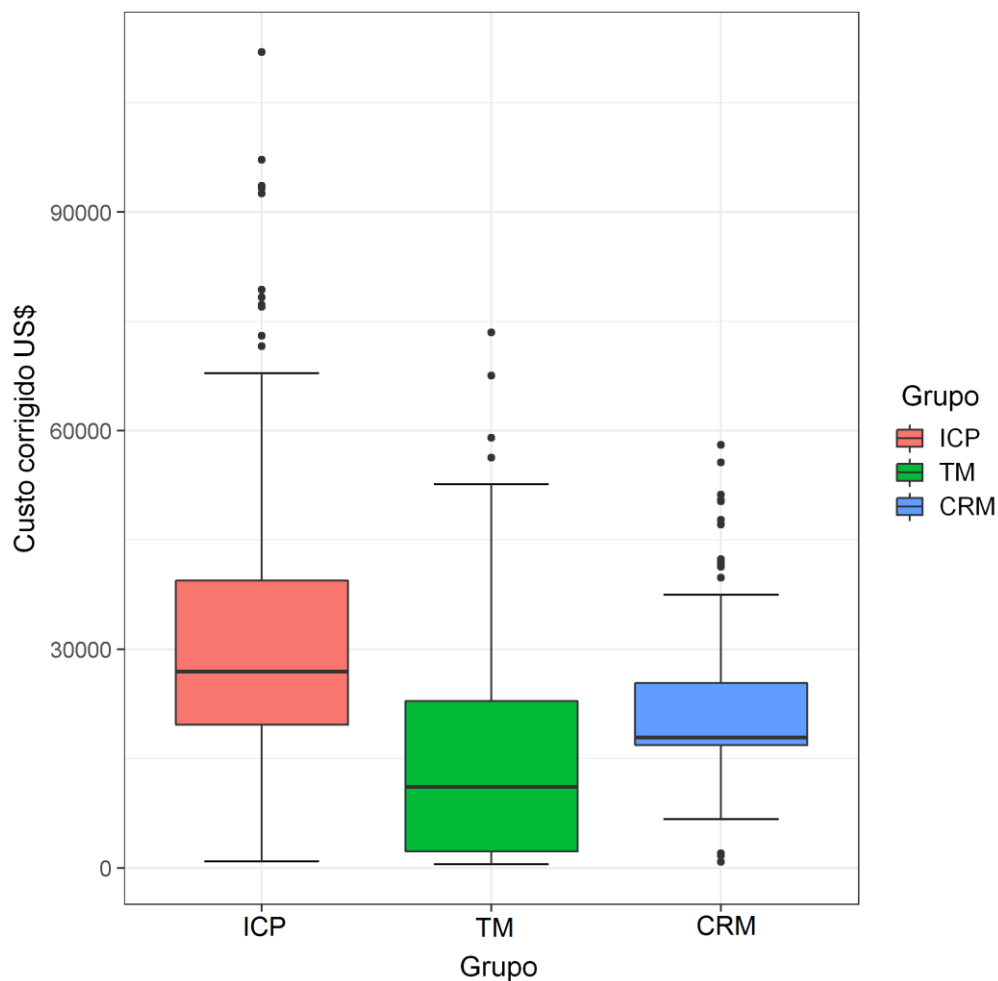
Ao término de dez anos de acompanhamento, 43% dos pacientes do grupo TM não apresentavam angina. Para ICP, a porcentagem livre de angina foi de 59% e, para o grupo CRM, de 64%, com diferença significativa entre os três grupos ( $p=0,001$ ), com um predomínio de sintomas anginosos no grupo de tratamento medicamentoso.

Ao final dos dez anos de seguimento, os custos medianos corrigidos para sobrevida livre de evento foram de US\$ 11.136 para TM, US\$ 29.912 para ICP e US\$ 17.883 para CRM (Gráfico 8). Esses valores indicam o custo equivalente necessário, por paciente, para a prevenção de um evento cardiovascular maior, num período de dez anos. A análise mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos ( $p<0,0001$ , teste de Kruskal-Wallis). Na comparação pareada entre os grupos, observou-se um menor custo no grupo de tratamento clínico tanto se comparado com CRM ( $p<0,0001$ ) quanto



se comparado com ICP ( $p < 0,0001$ ); a comparação de CRM contra ICP também mostrou menor custo ( $p < 0,0001$ ) para o tratamento cirúrgico.

**Gráfico 8** – Custo cumulativo mediano corrigido para sobrevida livre de evento



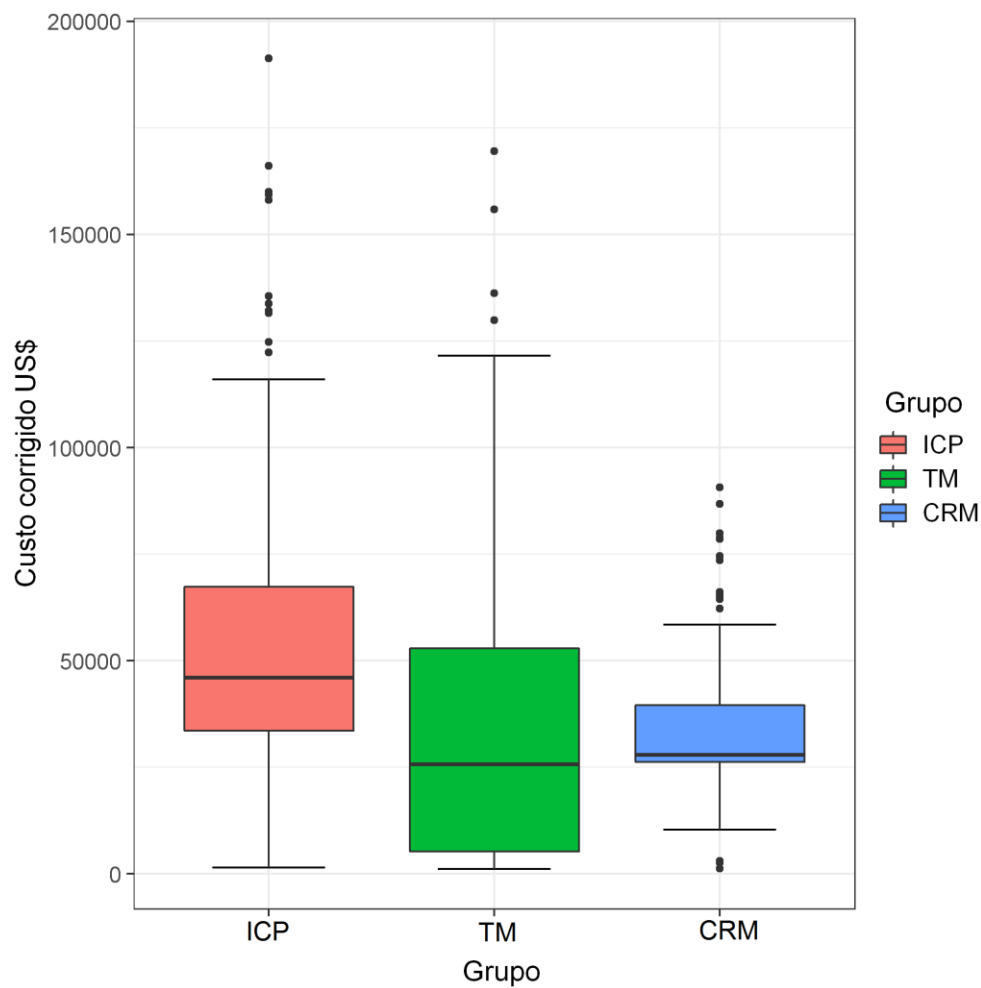
**Tabela 5** – Resultados de comparações múltiplas – custo corrigido para evento

| Variável       | Grupo      | p*       |
|----------------|------------|----------|
| Custo x evento | TM vs ICP  | < 0,0001 |
| Custo x evento | TM vs CRM  | < 0,0001 |
| Custo x evento | ICP vs CRM | < 0,0001 |

\*Testes de permutação foram utilizados para obter valores de p ajustados para comparações múltiplas, uma vez que o teste de Kruskal-Wallis foi significativo.

O custo cumulativo mediano corrigido para evento acrescido da correção para tempo livre de angina foi de US\$ 25.690 para TM, US\$ 45.989 para ICP e US\$ 27.920 para CRM. (Gráfico 9). Houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $p < 0,0001$ , teste de Kruskal-Wallis). Na comparação pareada dos custos livres de evento e angina entre os grupos, observou-se um menor custo no grupo TM comparado com ICP ( $p < 0,0001$ ) e CRM também teve um custo menor quando comparado com ICP ( $p < 0,0001$ ). Porém, quando comparados TM e CRM, não houve diferença estatística entre os grupos ( $p = 0,5613$ ).

**Gráfico 9** – Custo cumulativo mediano corrigido para sobrevida livre de evento e angina



**Tabela 6** – Resultados de comparações múltiplas – custo corrigido para evento e angina

| Variável                | Grupo      | p*       |
|-------------------------|------------|----------|
| Custo x evento e angina | TM vs ICP  | < 0,0001 |
| Custo x evento e angina | CRM vs ICP | < 0,0001 |
| Custo x evento e angina | TM vs CRM  | 0,5613   |

\*Testes de permutação foram utilizados para obter valores de p ajustados para comparações múltiplas, uma vez que o teste de Kruskal-Wallis foi significativo.

## 6 DISCUSSÃO

A análise do custo cumulativo mediano das três estratégias de tratamento da doença multiarterial coronária crônica, ao final de dez anos, mostrou custos significativamente menores gastos com o grupo de tratamento medicamentoso comparado com os grupos cirúrgico ( $p < 0,0001$ ) e percutâneo ( $p < 0,0001$ ); enquanto isso, na comparação do grupo cirúrgico *versus* o grupo de angioplastia os gastos ao longo do período foram semelhantes ( $p = 0,8329$ ).

Contudo, quando esses valores de custos são corrigidos para a sobrevida livre de eventos, apesar do tratamento medicamentoso continuar economicamente mais favorável se comparado com a CRM ( $p < 0,0001$ ) e a ICP ( $p < 0,0001$ ), o tratamento cirúrgico passa a ser mais custo-efetivo que o tratamento percutâneo ao final do período ( $p < 0,0001$ ). Esses resultados são semelhantes aos obtidos na análise econômica de cinco anos do estudo MASS II<sup>36</sup> e compatíveis com análises prévias realizadas por outros estudos clínicos randomizados (ECR).<sup>56-58</sup>

Quando os custos cumulativos foram corrigidos para sobrevida livre de evento e angina, a ICP foi menos custo-efetiva que o tratamento clínico ( $p < 0,0001$ ) e que o tratamento cirúrgico ( $p < 0,0001$ ) e não houve diferença entre os custos corrigidos de CRM versus TM ( $p = 0,5613$ ). Os resultados encontrados são bastante coerentes com o comportamento dos pacientes nos diferentes grupos de tratamento estudados.

O tratamento medicamentoso inicialmente exclusivo tem um custo muito baixo comparado com as estratégias invasivas e, apesar das necessidades de procedimentos cirúrgicos e complicações ocorridas nesse grupo de pacientes ao longo de dez anos, o custo cumulativo final ainda foi menor que o dos outros grupos. Essa diferença se manteve na correção dos custos para sobrevida livre de eventos, lembrando que o tempo médio para a ocorrência do primeiro evento cardiovascular no grupo de TM foi semelhante ao do grupo de tratamento percutâneo (5,11 anos); por outro lado, o tratamento cirúrgico se mostrou bem mais protetor nesse quesito, com tempo médio para a ocorrência do primeiro evento de 10 anos.

Porém, uma das desvantagens do tratamento medicamentoso, já estabelecida no Estudo MASS II, deve-se à menor incidência de pacientes livres de angina ao final do

seguimento: 43%, o que fez com que o custo corrigido do tratamento medicamentoso para sobrevida livre de evento e angina se elevasse sobremaneira, equiparando-se assim aos gastos obtidos com o grupo de tratamento cirúrgico, apesar de ainda ter se mantido favorável quando comparado ao grupo ICP.

Com relação ao tratamento percutâneo, os seus custos inicialmente intermediários aumentaram significativamente ao longo de dez anos de seguimento, principalmente devido à necessidade de novas intervenções coronarianas, o que corresponde a 29% da composição final de custos deste grupo de tratamento. Assim, tanto pelo custo elevado como pela maior ocorrência de eventos, a ICP se confirma como o tratamento menos custo-efetivo no tratamento da doença multiarterial coronariana crônica.

Inúmeros estudos avaliaram o impacto clínico das diferentes intervenções terapêuticas na doença multiarterial coronária. O desfecho econômico de cada intervenção tem sido cada vez mais objeto de interesse dos ensaios clínicos, com o objetivo de colaborar em primeira instância na tomada de decisões médicas e, em maior dimensão, contribuir com as políticas de gerenciamento dos recursos em saúde.

A análise de custos não é uma tarefa fácil, com inúmeros vieses em potencial.<sup>29, 47, 54,</sup>  
<sup>55</sup> Para minimizar tais distorções prosseguimos na avaliação a longo prazo do ensaio clínico MASS II, numa ampla análise de custos. Verificamos o custo global do tratamento de pacientes portadores de doença multiarterial coronariana estável, para cada um dos grupos de estratégia terapêutica (medicamentoso, percutâneo ou cirúrgico). A análise foi realizada num período de dez anos de seguimento, a partir da data da randomização, contabilizando todos os recursos assistenciais: consultas ambulatoriais, exames complementares, hospitalização por doença cardiovascular, procedimentos de revascularização e complicações intra-hospitalares dos procedimentos de revascularização.

Os pacientes deste estudo receberam terapia medicamentosa semelhante nos três grupos de tratamento, por isso os gastos com medicamentos não foram contabilizados. Foram utilizados apenas *stents* metálicos nas abordagens percutâneas; portanto, não houve a necessidade de medicação antiagregante plaquetária específica, que poderia elevar os custos.

Para a análise comparativa entre ICP e TM, destaca-se a *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)*.<sup>31</sup> Nesse estudo, compararam-se a ICP (n=1149) e o tratamento clínico isolado otimizado (n=1138), com rigoroso controle de fatores de risco cardiovasculares. Após cinco anos, não se constatou diferença entre os grupos quanto à ocorrência de IAM ou morte. A necessidade de realizar nova revascularização ocorreu em 21,1% no grupo de ICP e 32,6% no de TM (p<0,001). O controle de angina foi mais eficaz nos pacientes submetidos a angioplastia em até três anos de seguimento. Com cinco anos de seguimento não houve diferença de angina entre os grupos.

O desfecho econômico desse estudo, publicado em 2008, mostrou que a adição precoce de ICP ao tratamento clínico otimizado no manejo de indivíduos sintomáticos não é uma medida custo-efetiva. O custo total, ao término do estudo, foi estatisticamente superior (diferença líquida de US\$ 10.125) no grupo de ICP (US\$ 34.843 vs US\$ 24.718). O custo de medicação e de cuidados extra-hospitalares foi semelhante entre os grupos. A diferença foi decorrente sobretudo do custo das revascularizações adicionais, mais frequentes no grupo ICP (US\$ 14.901 vs US\$ 4.368). O tratamento clínico isolado ofereceu melhor desfecho com menor custo. Ou seja, a ICP não foi custo-efetiva quando comparada com o tratamento medicamentoso; resultando em uma ICER > US\$ 168.000/QALY.<sup>57</sup>

Hambrecht e colaboradores conduziram estudo unicêntrico, randomizado, na Alemanha, comparando a intervenção coronariana percutânea ao tratamento clínico associado com atividade física diária (20 minutos/dia)<sup>59</sup>. Foram randomizados 51 pacientes para o grupo de treinamento físico e 50 para ICP. As características clínicas dos pacientes eram semelhantes (aproximadamente 95% apresentavam angina estável CCS I ou II e 85% eram portadores de doença coronária uni ou biarterial). Ao final do primeiro ano de seguimento, o impacto na prevenção de morte e IAM e a melhora da classe funcional foi semelhante. Entretanto, os pacientes submetidos a reabilitação física apresentaram menor necessidade de revascularização ou internação hospitalar, evoluindo com maior sobrevida livre de evento (88% vs 70% no grupo ICP, p<0,023).

Na análise econômica desse estudo, foi contabilizada a estrutura necessária para a realização de atividade física diária (por exemplo, compra de bicicleta ergométrica). O custo final do grupo de ICP (US\$ 6.086) comparado ao de reabilitação física (US\$ 3.708)

foi significativamente superior ( $p < 0,01$ ). O gasto para promover melhora de uma classe funcional da angina (CCS I) também foi significativamente superior na ICP (US\$ 6.956) se comparado ao custo de reabilitação física (US\$ 3.429). O estudo concluiu que medidas adicionadas ao tratamento clínico para proporcionar redução em revascularização são custo-efetivas.<sup>59</sup>

Outro ensaio clínico, *The Second Randomized Intervention Treatment of Angina* (RITA-2), revelou um custo médio adicional de 2.685 libras esterlinas por paciente randomizado para ICP durante um período de três anos de seguimento.<sup>58</sup>

No estudo BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*),<sup>60</sup> Hlatky e colaboradores publicaram, em dezembro de 2009, a análise de um grande estudo multicêntrico, composto por 2.005 pacientes portadores de diabetes tipo 2 que foram randomizados para tratamento clínico ( $n=1017$ ) ou terapia de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea,  $n=988$ ). A técnica de revascularização foi definida pelo investigador principal de cada centro de pesquisa. A análise econômica foi realizada após quatro anos da randomização. Constatou-se que os custos médicos foram maiores no grupo submetido a revascularização comparados aos do tratamento clínico ( $p < 0,001$ ). O custo cumulativo para o paciente cirúrgico (US\$ 80.900), em comparação com o tratamento clínico (US\$ 60.600), foi significativamente superior (diferença de US\$ 20.300,  $p < 0,0001$ ). Os pacientes submetidos à ICP também apresentaram custo cumulativo superior ao do tratamento clínico (US\$ 73.400 vs US\$ 67.800,  $p < 0,02$ ), com diferença média de US\$ 5.600.<sup>56</sup>

Na análise econômica comparativa de CRM e TM, há escassez de ensaios clínicos randomizados. A análise realizada pelo MASS II, em um ano de seguimento, demonstrou um maior custo da CRM, embora o tratamento medicamentoso tenha apresentado maior aumento de custos (317% vs 21%) esperados devido à menor proporção de alívio de angina.<sup>39</sup> Por sua vez, a análise baseada no BARI 2D mostrou que os custos foram superiores para revascularização cirúrgica do que para a terapia clínica (diferença líquida de US\$ 20.300,  $p=0,0001$ ).<sup>56</sup>

É interessante notar que, na análise do MASS, a vantagem econômica do tratamento clínico se manteve, mesmo considerando o fato de a população estudada apresentar doença coronária mais extensa e sintomas anginosos mais graves: aproximadamente 60% dos pacientes tinham doença coronária triarterial, com envolvimento do segmento

proximal da artéria descendente anterior em cerca de 90% dos casos; aproximadamente 80% tinham angina de classes II e III, segundo a classificação da Canadian Cardiovascular Society.<sup>32,36,39</sup>

Na análise comparativa entre CRM e ICP, o BARI não constatou diferença entre as duas estratégias quanto aos custos cumulativos da assistência médica após uma média de 11,4 anos de seguimento.<sup>61</sup> O custo hospitalar dos pacientes cirúrgicos foi maior. Os pacientes do grupo de ICP tiveram maior necessidade de reintervenção e um custo mais elevado com terapia medicamentosa ( $p=0,009$ ). É preciso considerar que a randomização desse estudo ocorreu entre agosto de 1988 e agosto de 1991, quando ainda não se dispunha do *stent*, e que a angioplastia foi realizada apenas com balão. Devido a essa limitação metodológica, torna-se difícil uma análise econômica contemporânea.

No *Arterial Revascularization Therapies Study* (ARTS), publicado em 2001,<sup>27</sup> foram randomizados 1.205 pacientes multiarteriais para serem submetidos a CRM ( $n=605$ ) ou a ICP com *stent* metálico ( $n=600$ ). O desfecho clínico primário foi sobrevida livre de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) ou necessidade de repetir revascularização miocárdica ao final do primeiro ano. Após a randomização, foram realizadas 95,5% das cirurgias programadas e, em média, 2,6 angioplastias por paciente (2,3 *stents*/paciente). Foram contabilizados os custos médicos diretos (procedimento índice, medicação, tempo de permanência hospitalar e reabilitação) para cada intervenção. Ao término do procedimento índice, o custo total da ICP em relação à CRM foi significativamente menor (US\$ 6.441 contra US\$ 10.653;  $p<0,001$ ), uma diferença líquida total de US\$ 4.212. No entanto, devido à alta taxa de recorrência de revascularização no grupo ICP comparada à do grupo CRM (21% vs 3,8%), a diferença caiu para US\$ 2.973 no primeiro ano de seguimento. Considerando-se a redução de aproximadamente 14% na taxa de eventos combinados proporcionada pela CRM (73,8% vs 87,8%) associada à elevada incidência de novos procedimentos de reintervenção no grupo de angioplastia, a diferença encontrada possivelmente se acentuaria; porém, como foi realizada a análise de apenas um ano de seguimento, impediu-se uma avaliação econômica mais profunda.

Recentemente, com o advento dos *stents* farmacológicos (SF), eluídos com substâncias que diminuem as taxas de proliferação endotelial, têm surgido inúmeros ensaios clínicos para avaliar a eficácia e o impacto econômico desses dispositivos. Um



importante ensaio clínico, o FREEDOM Trial,<sup>62</sup> realizado entre 2005 e 2010, randomizou 1.900 pacientes com doença multiarterial coronariana e diabetes, para angioplastia com *stent* farmacológico (n=953) ou cirurgia de revascularização miocárdica (n=947). Esse estudo mostrou superioridade da CRM em pacientes diabéticos na redução dos índices de morte e IAM. Porém, na análise de subgrupos, pacientes não diabéticos e com Syntax *score*<sup>64</sup> mais baixos se beneficiaram da intervenção percutânea com SF, devido à redução dos índices de reestenose e à necessidade de revascularização. A análise econômica revelou que os custos iniciais eram menores para CRM, porém, somando-se os custos de internação hospitalar, a ICP acabou tendo menor gasto por procedimento. No entanto, ao longo do seguimento de cinco anos essa aparente vantagem se reverteu; os custos com ICP foram maiores, devido a maior frequência de repetidas revascularizações e aos maiores custos da terapia farmacológica de uso ambulatorial. Em conclusão, o FREEDOM mostrou que, apesar dos custos iniciais mais elevados para CRM, ao final de cinco anos ela ainda é a estratégia de revascularização mais custo-efetiva se comparada com a ICP em pacientes multiarteriais diabéticos.

Nesse contexto, alguns estudos também avaliaram a custo-efetividade de CRM *versus* ICP com SF em pacientes não diabéticos. Ao final de um ano de seguimento, estudos como o ARTS I/II<sup>65</sup> e o Syntax Trial<sup>66</sup> mostraram que a ICP com *stent* farmacológico foi mais custo-efetiva que a CRM, com exceção de pacientes com Syntax *score* elevados, para os quais os custos foram semelhantes em ambos os grupos. Porém, tanto o ARTS I/II como o Syntax relataram resultados a curto prazo, uma limitação desses estudos.<sup>37</sup> Krenn L. et al. buscaram minimizar possíveis vieses de tempo de seguimento e acompanharam 199 pacientes submetidos à ICP com SF ou CRM por cinco anos. Ao final desse período houve maior incidência de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico no grupo ICP. No entanto, os custos com CRM foram maiores. A CRM foi mais efetiva, embora mais custosa. Já no grupo com anatomia arterial coronária mais complexa (Syntax *score* elevado) os pacientes do grupo de CRM mantiveram menor risco de eventos sem aumento de custos em comparação com o grupo de ICP. Em suma, embora o uso de *stents* farmacológicos pareça não ser custo-efetivo na população geral de pacientes, ele pode ser custo-efetivo em pacientes de alto risco para reestenose e com anatomia favorável ao procedimento percutâneo.<sup>37,67</sup>

A análise de dez anos do MASS II reforça a ideia de que, para minimizarmos os vieses, é necessário fazer uma avaliação econômica a longo prazo.

Ao final do primeiro ano do nosso estudo, o custo médio do tratamento de um paciente randomizado para ICP representou aproximadamente 75% do tratamento cirúrgico inicial. Entretanto, após cinco anos de seguimento, a revascularização cirúrgica tornou-se mais custo-efetiva para a prevenção do desfecho primário e de angina.

Conclusão semelhante foi obtida no ensaio BARI: após a revascularização inicial, o custo de ICP (sem *stent*) foi 35% menor do que o de CRM.<sup>61</sup> No entanto, ao final de cinco anos, essa diferença diminuiu para 5%. Depois de 12 anos, não houve diferença entre os custos médios acumulados de ambas as estratégias de intervenção (ICP = US\$ 120.750 vs CRM = US\$ 123.000;  $p=0,55$ ).

Na análise econômica do estudo MASS II com cinco anos de seguimento, o tratamento clínico foi mais custo-efetivo que o tratamento percutâneo e cirúrgico, tanto para sobrevida livre de evento como para sobrevida livre de evento e angina; a cirurgia, por sua vez, foi mais custo-efetiva que a angioplastia.<sup>36</sup> No período estudado de dez anos, nosso trabalho encontrou resultados que reafirmam os dados prévios de que o grupo cirúrgico foi superior ao grupo de angioplastia e de que o tratamento clínico foi mais custo-efetivo quanto à prevenção de eventos se comparado aos grupos cirúrgico e de intervenção percutânea, e quanto à prevenção combinada de evento e angina, se comparado ao tratamento percutâneo. Porém, diferentemente do estudo anterior, não encontramos diferença no custo corrigido para evento e angina do tratamento clínico comparado ao cirúrgico ao final do seguimento.

Interessante notar que o grupo de CRM partiu de um custo cumulativo de US\$ 12.316 e, na correção para evento e evento mais angina, teve um aumento dos custos de 45% e 127%, respectivamente. Enquanto isso, os grupos de tratamento medicamentoso e angioplastia partiram de custos cumulativos de US\$ 6.183 e US\$ 14.337 e, após a correção para evento e evento mais angina, tiveram um acréscimo respectivo de valores de 80% e 315% no grupo clínico e 109% e 221% no grupo de ICP. A CRM teve os custos mais estáveis ao longo do período.

Também vale a pena destacar os elevados custos necessários para a prevenção de evento e angina, por paciente, ao longo de dez anos: US\$ 25.690 para TM, US\$ 45.989

para ICP e US\$ 27.920 para CRM. Estudos anteriores já observaram a reduzida custo-efetividade do tratamento clínico para a melhora da angina em pacientes com DAC extensa e sintomas anginosos graves. No presente estudo, os pacientes dos grupos de ICP e CRM experimentaram alívio significativamente maior da angina. Com isso, a custo-efetividade do TM diminuiu, pois sabemos que o custo estimado para a melhora da angina é alto<sup>57</sup>; considerando que nossa amostra se caracteriza por pacientes de maior gravidade e complexidade anatômica, tais observações são de grande relevância.

Por fim, análise econômica é uma tarefa inovadora, com dificuldades inerentes a esse processo. Um grande desafio desse tema é a determinação dos valores para a composição do custo final, ou “apropriação de custo”. Essa dificuldade é encontrada em todos os ensaios clínicos. Observam-se valores distintos para os diversos recursos utilizados em todos os centros internacionais, tanto nas instituições americanas<sup>56-57, 60-61</sup> quanto nas europeias.<sup>27, 58-59</sup> A apropriação de custo, no presente estudo, baseou-se no Sistema de Saúde Suplementar do Instituto do Coração do HC/FMUSP. O fato de o estudo ter sido prospectivo e randomizado e de a análise econômica ser comparativa entre os diversos grupos terapêuticos, permitem que os resultados tenham uma boa validação interna e externa.<sup>47, 54</sup>

## 7 CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo randomizado de que temos conhecimento que avalia o desfecho econômico, em um período de dez anos, das três estratégias terapêuticas para pacientes com DAC multiarterial e função ventricular preservada. Esperamos poder contribuir com informações importantes para as políticas de saúde pública ou institucionais, no sentido de otimizar os recursos disponíveis.

Entretanto, assumimos uma das limitações do estudo, que foi termos nos baseado na planilha de valores fornecida pelo Sistema de Saúde Suplementar; isso pode ser interpretado como um viés metodológico uma vez que não reflete exatamente os custos aplicados, seja no sistema público, seja em âmbito privado.

A análise de custos de dez anos do estudo MASS II demonstrou que a adoção de estratégia de revascularização percutânea imediata na doença multiarterial coronária crônica é mais cara e menos custo-efetiva. O tratamento clínico é o mais custo-efetivo na prevenção de eventos (morte geral, infarto agudo do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico e revascularizações adicionais); porém, quanto à prevenção do desfecho combinado evento e angina, o tratamento medicamentoso perde custo-efetividade, uma vez que os grupos cirúrgico e de angioplastia apresentaram significativo maior alívio de angina que o grupo clínico. O grupo cirúrgico foi superior ao grupo angioplastia; quanto ao tempo médio para a ocorrência de eventos, à necessidade de novas intervenções cirúrgicas e também com relação aos custos corrigidos para evento e para evento mais angina.

Em conclusão, o tratamento clínico otimizado, assim como a realização do procedimento de revascularização miocárdica, mostraram-se as terapias mais custo-efetivas no tratamento da doença multiarterial coronariana no seguimento de longo prazo, atentando para a maior incidência de sintomas anginosos no grupo de tratamento clínico ao final de dez anos de seguimento.

## 8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Futuramente, pretendemos complementar este trabalho calculando a *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), um índice frequentemente utilizado nas análises atuais de custo-efetividade em saúde.<sup>68</sup> Também buscaremos ampliar as análises dos resultados obtidos utilizando modelos matemáticos dinâmicos, como o de Markov. Esta ferramenta nos permitirá simular a dinâmica da doença em estudo, incorporando as diferentes probabilidades de transição entre os estados de saúde, além de simular possíveis variações entre as opções terapêuticas disponíveis ao longo do tempo. Dessa forma, poderão ser gerados dados capazes de prever o impacto financeiro global da adoção das terapias elegíveis.<sup>38</sup> Tratam-se de informações fundamentais para os gestores do orçamento da saúde pública, suplementar e privada; tais dados poderão auxiliar na previsão orçamentária para um intervalo de tempo definido e apoiar de maneira consistente a tomada de decisões.

## 9 REFERÊNCIAS

1. Mark DB, Hlatky MA. Medical Economics and the Assessment of Value in Cardiovascular Medicine: Part I. *Circulation*. 2002;106:516-20.
2. Mark DB, Hlatky MA. Medical Economics and the Assessment of Value in Cardiovascular Medicine: Part II. *Circulation*. 2002;106:626-30.
3. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(2):755-61.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447-54.
5. Pinheiro JA, Piva e Mattos LA, Carvalho AC, Machado CA, Oliveira GMM. National Physician Qualification Program in Cardiovascular Disease Prevention and Integral Care. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):203-11.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (Tabnet). Opção selecionada: Mortalidade - 1996 a 2014, pela CID-10. *Datasus*. [citado 15 janeiro 2017] Disponível em: [www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937).
7. Rotter M, Pfiffner D et al. Interventional Cardiology in Europe. *European Heart Journal*. 2003;24:1164-70.
8. Rogers WJ for the CASS Investigators. Ten years' follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary bypass surgery study (CASS). *Circulation*. 1990;82:1647-58.
9. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fischer LD, Takaro T, Kennedy JW. Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
10. Davvies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
11. Pepper JR. Severe morbidity after coronary artery surgery. *Eur Hearth J*. 1999;20:921-2.

12. Mack MJ, Pfister A et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):167-73.
13. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolkman R. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 1996;335:1857-63.
14. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:420-4.
15. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:1300-3.
16. Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, Anisimowicz L, Lango R, Narkiewicz M. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:520-3.
17. Zenati M, Domit TM, Saul M. Resource utilization for minimally invasive direct and standard coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:884-7.
18. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and mid-term outcome after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet.* 2002;359:1194-9.
19. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
20. Hearn JA, King III SB, Douglas Jr. JS, Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZM. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation.* 1993;88:2086-96.
21. Hill R, Bagust A, Bakhai A. Coronary artery stents: A rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii-iv,1-242.
22. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, Reeder GS, Rogers WJ, Ryan TJ, Whitlow PL, Wiens RD. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2004;110:1960-6.
23. Greenberg D, Cohen DJ. Examining the economic impact of restenosis: Implications for the cost-effectiveness of an of an antiproliferative stent. *Zeitschrift fur Kardiologie.* 2002;3:137-43.

24. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
25. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, Lahue BJ, Clark MA, Lacey MJ, Russell ME, Ellis SG, Hermiller JB, Cox DA, Cohen DJ. TAXUS-IV Investigators. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:253-61.
26. Reynolds MR, Neil N, Ho KK, Berezin R, Cosgrove RS, Lager RA, Sirois C, Johnson RG, Cohen DJ. Clinical and economic outcomes of multivessel coronary stenting compared with bypass surgery: a single-center US experience. *Am Heart J*. 2003;145:334-42.
27. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
28. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, Nielsen TT, Paulsen PK, Gomes RS, de Queiroz e Melo JM, Neves JP, Lindeboom W, Backx B; Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*. 2004;109:1114-20.
29. Hlatky MA, Owens DK, Sanders GD. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clinical Trials*. 2006;3:543-51.
30. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, Reeder G, Ryan T, Smith H, Whitlow P, Wiens R, Mark DB, Rosen AD, Detre K, Frye RL; for The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1997;336:92-7.
31. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without ICP for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
32. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha ASC, Hueb AC, Ramires JAF. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2010;122:949-57.



33. Elezi S, Dibra A, Folkerts U, Mehilli J, Heigl S, Schömig A, Kastrati A. Cost analysis from two randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in high-risk patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:262-7.
34. Girardi PB, Hueb W, Nogueira CR, Takiuti ME, Nakano T, Garzillo CL, Paulitsch Fda S, Góis AF, Lopes NH, Stolf NA. Comparative costs between myocardial revascularization with or without extracorporeal circulation. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:340-6.
35. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Castro CC, Paulitsch FS, Oliveira SA, Dallan LA, Hueb AC, Stolf NA, Ramires JA. A randomized comparative study of patients undergoing myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass surgery: The MASS III Trial. *Trials*. 2008;28:52-9.
36. Vieira RD, Hueb W, Hlatky M, Favarato D et al. Cost-Effectiveness Analysis for Surgical, angioplasty, or Medical Therapeutics for Coronary Artery Disease : 5-Year Follow-Up of Medicine, Angioplasty, or surgery Study (MASS) II Trial. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S145-50.
37. Scudeler T, Rezende P, Hueb W. The cost-effectiveness of strategies in coronary artery disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):805-13.
38. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas e Análise de Impacto Orçamentário*. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
39. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: 1-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1743-51.
40. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter to the editor). *Circulation*. 1976;54:522-3.
41. Dodge HT, Sandler HS, Baxley WA, Hawley RR. Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol*. 1966;18:10-24.
42. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. London: NICE; 2008. [citado 10 janeiro 2017]. Disponível em: [www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf](http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf).
43. Nord E, Pinto JL, Richardson J, Menzel P, Ubel P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ*. 1999;8:25-39.
44. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ*. 2004; 329: 1233-6.

45. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 1977;296:716-21.
46. The EuroQol Group. Euro-Qol: a new facility for measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
47. Cohen D, Reynolds R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2119-26.
48. Carvalho ALO, Hueb W et al. Quality of Life in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease: Ten-year Follow-up of a Comparison of Surgical, Angioplasty or Medical Strategies - MASS II Trial. *J Clin Trials*. 2014;4(2):1-7.
49. Ware JE, Sherbourne CD et al. The Mos 36- item short-form health survey (SF 36). I Conceptual frame work and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
50. Ciconelli RM, Ferraz MB et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF 36 (Brasil SF 36). *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1999;39(4):143-50.
51. Good P. *Permutation Tests*. New York: Springer Verlag; 1993.
52. Neuhauser M. *Nonparametric Statistical Tests: A Computational Approach*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2012.
53. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programmes*. 2nd ed. Oxford, England: Oxford Medical Publications; 1997.
54. Murray CJL, Evansa DB, Acharyab A, Baltussenc RMPM. Development of who guidelines on generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ* .2000;9:235-51.
55. Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332:699-703.
56. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, Venkitachalam L, Brooks MM. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. *Circulation*. 2009;120:2550-8.
57. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, Hartigan P, Veledar E, Jurkovitz C, Bowen J, Maron DJ, O'Rourke R, Dada M, Teo KK, Goeree R, Barnett PG. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention

- in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:12-20.
58. Sculpher MJ, Smith DH, Clayton T, Henderson RA, Buxton MJ, Pocock SJ, Chamberlain DA. Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: health service costs based on the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Eur Heart J*. 2002;23:1291-300.
  59. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease a randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371-8.
  60. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
  61. Hlatky MA, Rogers W. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1997;336:92-9.
  62. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
  63. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. FREEDOM Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation*. 2013;127(7):820-31.
  64. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
  65. Dulisse B, Zhang J, Ryan J, et al. Cost-effectiveness of ICP with or without drug-eluting stents vs bypass surgery for treatment of multivessel coronary disease: 1-year results from the ARTS I and ARTS II trials. In: Abstracts presented at American Heart Association Scientific Sessions; November 15, 2005; Dallas, Texas, USA.
  66. Cohen DJ, Lavelle TA, Van Hout B, et al. Economic outcomes of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with left main or three-vessel coronary artery disease: one-year results from the SYNTAX trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(2):198-209.

67. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: the price is not right. *Circulation*. 2006;114(16):1745-54.
68. Marseille E, Larson B, Kazi DS et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93:118-24.
69. Mansur AP, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(1):20-5.
70. Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciêñ Saúde Coletiva*. 2005;10:287-96.
71. Drexler M. Can cost-effective health care = better health care? *Harvard Public Health*. Winter 2010. [citado 10 janeiro 2017]. Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/news/magazine/winter10assessment/>.
72. LIBBY P, BONOW RO, MANN DL, ZIPES DP. *Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares*. 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. Cap. 3 – p.36.