



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Esmeralci Ferreira

**Análise do custo-efetividade dos *stents* farmacológicos
versus *stents* convencionais: resultados clínicos e
de custos a médio e longo prazo**

Rio de Janeiro

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Esmeralci Ferreira

**Análise do custo-efetividade dos *stents*
farmacológicos versus *stents* convencionais:
resultados clínicos e de custos a médio e longo prazo**

Tese apresentada, como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque

Coorientador: Prof. Dr. Denizar Vianna de Araújo

Rio de Janeiro

2009

**CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A**

F383

Ferreira, Esmeralci.

Análise do custo-efetividade dos *stents* farmacológicos versus *stents* convencionais: resultados clínicos e de custos a médio e longo prazo / Esmeralci Ferreira. - 2009.
85 f.

Orientador: Denílson Campos de Albuquerque.

Co-orientador: Denizar Vianna de Araújo.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Angioplastia - Teses. 2. Doença da artéria coronariana - Teses. 3. Artérias coronárias - Estenose - Teses. I. Albuquerque, Denílson Campos de. II. Araújo, Denizar Vianna de. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.132.2

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Esmeralci Ferreira

**Análise do custo-efetividade dos *stents*
farmacológicos versus *stents* convencionais:
resultados clínicos e de custos a médio e longo prazo**

Tese apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 25 de setembro de 2009.

Orientador: _____
Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque

Coorientador: _____
Prof. Dr. Denizar Vianna de Araújo

Banca Examinadora: _____
Profa. Dra. Maria Eliane Campos Magalhães
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Prof. Dr. Paulo Caramori
Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Universidade de Toronto

Profa. Dra. Andréa Araújo Brandão
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Prof. Dr. Fernando Mendes Sant'Anna
Hospital Santa Helena – HSH (Cabo Frio - RJ)

Rio de Janeiro

2009

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Esmeralda e Alcides (in memoriam), cujas palavras amor, carinho, dedicação e exemplo são poucas para exprimir sua essência.

Estaremos sempre juntos a vida toda, e em todas as vidas.

AGRADECIMENTOS

À Ueslyana (Lya). Mulher, companheira, amiga e incentivadora. Sempre iluminando, com sua presença, todos os meus dias. E, às nossas filhas Yasmin, Liane, Isabelly e Tamires. Que no futuro possamos ser lembrados como exemplo.

Ao meu irmão Dr. Alcides Ferreira Jr. e sua esposa Sirlei. Obrigado pela sua determinação e capacidade administrativa, que me ajudou a cumprir mais esta tarefa.

Ao meu irmão (por escolha) Dr. Cyro Rodrigues. Obrigado por todos esses anos de amizade fraterna.

Aos meus orientadores: Profs. Drs. Denilson Campos Albuquerque e Denizar Vianna de Araújo, por suas brilhantes participações na elaboração desse trabalho. Obrigado por suas análises sempre científicas, precisas e aliadas a um inesquecível gesto de incentivo.

Ao Dr. Vitor Manuel Pereira de Azevedo, amigo de muitos anos e cujo reencontro se traduziu em uma fundamental ajuda na análise estatística.

Aos companheiros de trabalho Drs. José Geraldo Amino, Mauro Paes Leme, Bernardo Amorim, André Valentim, José R. Palazzo, Marcelo Lemos, Bernardo Tura, Ronaldo Leão, Edgard Quintella, Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Maria de Lourdes Montedonio dos Santos e Camillo Junqueira por sua inestimável amizade e colaboração.

A três ícones da cardiologia brasileira, grandes exemplos de determinação, pensamento científico e arte em fazer discípulos: Siguemituzo Ariê (*in memoriam*), Francisco Mannes Albanesi Filho e José Eduardo Rego Moraes Sousa, obrigado pelos vossos exemplos como indivíduos, médicos e mestres.

Ao amigo Dr. Alexandre Cardoso, ilustre médico, parlamentar e principalmente um amigo de muitos anos, pelo seu apoio e incentivo.

Aos Cardiologistas clínicos e aos seus pacientes os quais, ao confiarem no nosso trabalho, permitiram a realização deste trabalho.

À Profa. Mary Rangel, por todos os ensinamentos e dedicação ao ensino.

À Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) por me deixar pertencer a este pilar da Ciência, reconhecido no Brasil e no mundo.

À Universidade Grande Rio (UNIGRANRIO) e seus alunos pela oportunidade docente na Pós-graduação em Cardiologia.

Às Instituições: Clínica Status Cor; Hospital de Clínicas Mario Lioni e Prontocor. Obrigado por me permitirem integrar suas equipes e pela cessão do material deste estudo. Espero ser sempre merecedor de sua confiança.

A todos os funcionários dessas Instituições, indistintamente, que são em todos os sentidos grandes companheiros de trabalho e desafios.

Aos Diretores (em ordem alfabética): Antonio Farias Neto (Prontocor), João de Almeida Filho (Semiu) e Marcos Pedreira Fernandes (Mario Lioni) pelo apoio ao longo desses anos, o meu obrigado.

Ao Diretor da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ, Prof. Plínio Rocha e ao Diretor do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Prof. Rodolfo Acatauassú Nunes o meu reconhecimento pelo desafio em conduzir estas Instituições.

Aos Doutores Ayrton Pires Brandão e Luiz Alberto Piva e Mattos, pelo incentivo e amizade.

Aos Profs. Márcia Bueno Castier, Mario Fritsh Toro Neves e Mauricio Magalhães Costa pela grandiosa contribuição no Seminário de acompanhamento da tese.

Aos Médicos do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, obrigado pelo nosso bom convívio e amizade.

À funcionária Crice de Deus e às enfermeiras Cristina Diniz, Mônica Durães e Renata Santos, os meus agradecimentos.

À Prof^a. Maria Lucia Brandão, pelo requinte e detalhamento das suas correções atualizadas, obrigado pela revisão final deste trabalho.

Ao Programador Visual Fernando Coimbra Bueno, pela diagramação deste caderno de tese.

... e não me esquecer, sempre ao começar o trabalho, de me preparar para errar. Não esquecer que o erro muitas vezes havia se tornado o meu caminho. Todas as vezes em que não dava certo o que eu pensava ou sentia – é que se fazia enfim uma brecha e, se antes eu tivesse tido coragem, já teria entrado por ela. Mas eu sempre tivera medo de delírio e erro. Meu erro, no entanto, devia ser o caminho de uma verdade; pois só quando erro é que saio do que conheço e do que entendo. Se a verdade fosse aquilo que posso entender – terminaria sendo uma verdade pequena, do meu tamanho.

Clarice Lispector

RESUMO

FERREIRA, Esmeralci. *Análise do custo-efetividade dos stents farmacológicos versus stents convencionais: resultados clínicos e de custos a médio e longo prazo*. 2009. 85 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2009.

Os resultados tardios com os *stents* farmacológicos são melhores do que com *stents* convencionais, principalmente no que se refere à reestenose. Entretanto, no “mundo real”, os *stents* farmacológicos são implantados em pacientes de maior complexidade, o que teoricamente já diminui a diferença dos resultados. Comparar resultados da utilização de *stents* com paclitaxel (Grupo I) em pacientes complexos com *stents* convencionais (Grupo II) implantados em pacientes menos graves. A partir dos resultados realizar análise para estimar a razão de custo-efetividade nos dois grupos. Foram analisados 220 pacientes prospectivamente durante aproximadamente dois anos (média de 17 meses): 111 do Grupo 1 (GI) e 109 do Grupo II (GII). Foram avaliadas a sobrevida e a sobrevida livre de eventos através do método de Kaplan-Meier. Usando-se os critérios da Organização Mundial de Saúde, calculou-se a razão custo-efetividade incremental (RCEI) para cada reestenose evitada. O escore de propensão foi usado para reduzir diferenças entre os dois grupos. Foi observado predomínio do sexo masculino nos dois grupos (n=174 66,8%), mas sem diferenças entre eles. Também não houve diferenças em relação à idade, que variou de 42 anos a 91 anos (65,9 anos). As diferenças que ocorreram, com maior incidência no GI foram: diabetes: GI=60 (50,4%) e GII=19 (17,4%), p=0,0001; história familiar para doença arterial coronariana (DAC): GI=43 (38,7%) e GII=24 (22,1%), p=0,007; infarto prévio: GI=54 (48,6%) e GII=31 (28,4%), p=0,002; cirurgia de revascularização prévia: GI=24 (21,7%) e GII=6 (5,5%), p=0,0005; angioplastia prévia: GI=28 (25,2%) e GII=17 (15,5%), p=0,077; síndromes coronarianas agudas: GI=48 (43,3%) e GII=35 (32,0%), p=0,088. Os pacientes triarteriais foram mais presentes no GI=21 (18,9%) do que no GII=11 (10,1%), p=0,029. No entanto, os pacientes do GII apresentaram mais frequentemente função normal do VE: GI=51 (45,9%) e GII=85 (77,9%), p=0,0001. Não houve diferença no número de lesões tratadas e entre o número de artérias por paciente, entre os dois grupos. O grupo dos *stents* convencionais abordou lesões mais simples: Tipo A GI=43 (25,6%); GII=65 (45,5%), p=0,0002; Tipo B: B1 GI=50 (29,7%) e GII=35 (24,5%), p=0,30; e B2 GI=51 (30,4%) GII=26 (18,1%), p=0,53; e Tipo C: GI=24 (14,3%) e GII=17 (11,9%), p=0,53. O número de reestenoses por paciente foi menor no GI=7 (6,3%) vs GII=14 (12,8%), mas sem significância estatística (p=0,099). Entretanto, a reestenose por lesão foi menor no GI=7 (4,1%) vs GII=14 (9,8%) p=0,0489. A sobrevida geral em dois anos foi 96,2% no GI e 89,3% no GII (p=0,76) e as sobrevidas livres de eventos foram similares: eventos maiores (p=0,35) e livre de reestenose (p=0,82). O escore de propensão demonstrou que pacientes com idade >72 anos, os diabéticos, as lesões com diâmetro <3,2mm e com o comprimento >18mm foram as variáveis que melhor classificaram pacientes para receber SF. Avaliando-se todos os fatores clínicos, angiográficos e técnicos através da curva de regressão logística, o único item de

destaque foi o tamanho dos *stents* (OR=6,75 e RR=4,37). Com valor corrigido o GII tem 4,3 vezes maior chance de reestenose do que o GI. No que se refere aos custos, a árvore de decisão foi modelada na reestenose dos dois grupos GI=6,3% vs GII=12,8% em 17 meses (média). O benefício líquido do implante do *stent* com paclitaxel foi 6,3% de redução de reestenose, com incremento de custo de R\$9.590,00. A razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi R\$147.538,00 por reestenose evitada, cujo valor incremental encontra-se acima do limiar sugerido pela OMS. **Conclusões:** Os resultados foram similares no GI e GII, mesmo o GI atendendo uma população mais grave, com mais diabéticos e outras comorbidades. A reestenose por lesão foi maior no GII. O tamanho do *stent* foi a única variável importante para a reestenose. O implante dos *stents* farmacológicos, em pacientes do “mundo real”, revelou-se uma estratégia não custo-efetiva.

Palavras-chave: *Stents* farmacológicos. Doença arterial coronariana. Angioplastia Coronariana.

ABSTRACT

Long term outcomes for drug eluting stents are better than those for bare metal stents, especially for restenosis. However, drug eluting stents are usually implanted in more complex patients, theoretically lessening the difference in the outcomes. To compare the outcomes of paclitaxel stents (GI) in complex patients and bare metal stents (GII), in less complex patients. For some two years (mean: 17 months), 220 patients were analyzed prospectively: 111 in GI and 109 in GII. Their general survival and cardiovascular event-free survival rates were assessed through the Kaplan-Meier method. Using the criteria of the World Health Organization (WHO), the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated for each restenosis avoided. Propensity scores was used to reduce selection bias by equating both groups based on these covariates. Men predominated in both groups (n=174 66.8%), with no differences between them, including age, ranging from 42 to 91 years (65.9 years). The main differences, with higher rates in GI, were diabetes: GI=60 (50.4%) and GII=19 (17.4%), p=0.0001; family history: GI=43 (38.7%) and GII=24 (22.1%), p=0.007; previous acute myocardial infarction: GI=54 (48.6%) and GII=31 (28.4%), p=0.002; previous coronary artery bypass graft: GI=24 (21.7%) and GII=6 (5.5%), p=0.0005; previous angioplasty: GI=28 (25.2%) and GII=17 (15.5%), p=0.077; acute coronary syndrome: GI=48 (43.3%) and GII=35 (32.0%), p=0.088. Multivessel patients were more frequent in GI=21 (18.9%) than in GII=11 (10.1%), p=0.029. However, the GII patients presented normal left ventricle functions more frequently: GI=51 (45.9%) and GII=85 (77.9%), p=0.0001. There were no differences between the groups for the number of lesions treated and number of arteries per patient. The bare metal stent group presented simpler lesions: Type A GI=43 (25.6%); GII=65 (45.5%), p=0.0002; Type B: B1 GI=50 (29.7%) and GII=35 (24.5%), p=0.30; and B2 GI=51 (30.4%) GII=26 (18.1%), p=0.53; and Type C: GI=24 (14.3%) and GII=17 (11.9%), p=0.53. The restenosis per patient was lower in GI=7 (6.3%) than in GII=14 (12.8%), but without statistical significance (p=0.099). However, restenosis by lesion was lower in GI=7 (4.1%) than in GII=14 (9.8%) p=0.0489. The general two-year survival rate was 96.2% in GI and 89.3% in GII (p=0.76) with similar event-free survival rates: major events (p=0.35) and restenosis (p=0.82). The propensity score showed that it was better to receive SF in patients: age >72, diabetics and lesions with diameter <3,2mm and length >18mm. Assessing all the clinical, angiographic and technical factors through the logistic regression curve, the only the major predictor was stent size. With the value corrected, GII has 4.3 times more chances of restenosis than GI. In terms of costs, the decision tree was modeled on the restenosis in the two groups: GI=6.3% versus GII=12.8% in 17 months (mean). The net benefit of implanting of paclitaxel stents was a 6.3% reduction in restenosis, with a cost increase of R\$ 9,590.00. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 147,538.00 for avoided restenosis, whose incremental value exceeds the threshold suggested by the WHO (World Health Organization). The results were similar in GI and GII, despite more diabetes and other co-morbidities in GI. Restenosis by lesion was higher in GII. The size of the stent was the only important variable for restenosis. The use of drug eluting stents in patients is not a cost-effective strategy in actual practice.

Keywords: Drug eluting stents. Coronary artery disease. Coronary angioplasty.

LISTA DE TABELAS

Tabela – 1	Fatores de risco: características clínicas dos grupos estudados	17
Tabela – 2	Comorbidades encontradas nos grupos estudados	18
Tabela – 3	Apresentação clínica dos grupos estudados	19
Tabela – 4	Envolvimento aterosclerótico nos grupos estudados	19
Tabela – 5	Função ventricular esquerda nos grupos estudados	20
Tabela – 6	Artérias abordadas nos grupos estudados	21
Tabela – 7	Localização das lesões nos grupos estudados	21
Tabela – 8	Tipo de lesão obstrutiva nos grupos estudados	22
Tabela – 9	<i>Stents</i> farmacológicos e convencionais implantados no Grupo I	23
Tabela – 10	Relação número de pacientes/número de <i>stents</i> nos grupos estudados	23
Tabela – 11	Tamanho (diâmetro e comprimento) dos <i>stents</i> nos grupos estudados	24
Tabela – 12	Resultados hospitalares dos grupos estudados	25
Tabela – 13	Evolução tardia nos grupos estudados	25
Tabela – 14	Reestenose angiográfica por paciente e por lesão nos grupos estudados ..	28
Tabela – 15	Novas intervenções – eventos nos grupos estudados	29
Tabela – 16	Escore de propensão para RCEI e reestenose	32
Tabela – 17	Escore de propensão para sobrevida em 1 ano	31

LISTA DE QUADROS

Quadro – 1	População amostral e sua estratificação em grupos	9
Quadro – 2	Fórmula para o cálculo da razão custo-efetividade incremental (RCEI) entre o <i>stents</i> com paclitaxel e o convencional	15
Quadro – 3	Resultado da análise de custo-efetividade do GI (paclitaxel) versus GII (convencional)	31
Quadro – 4	Resultados da RCEI comparando os estudos randomizados, não randomizados e o presente estudo	47

LISTA DE FIGURAS

Figura – 1	Curva de óbitos no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional)	26
Figura – 2	Curva de eventos no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional)	27
Figura – 3	Curva de reestenose no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional)	29
Figura – 4	Árvore de decisão da análise de custo-efetividade no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional) em 12 meses	30
Figura – 5	Análise custo-efetividade do GI (paclitaxel) versus GII (convencional) em 12 meses	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMIE	Artéria mamária interna esquerda
CD	Artéria coronária direita
CE	Custo-efetividade
CENIC	Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares
CX	Artéria circunflexa
CY	<i>Stent</i> farmacológico com (rapamicina)
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DA	Artéria descendente anterior
DAC	Doença arterial coronariana
DI	Artéria diagonal
ESaf.	Enxerto de safena
GI	Grupo I (ICP com paclitaxel)
GII	Grupo II (ICP com SMC)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMSSST	IAM sem supra de ST
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICP	Intervenção coronariana percutânea
IMS	Isquemia miocárdica silenciosa
MIE-DA	Mamária esquerda para DA
Pt.	Pacientes
PIB	Produto interno bruto
PMC	Preço máximo ao consumidor
QALY	<i>Quality-adjusted life-year</i>
RCEI	Relação custo-efetividade incremental
RLA	Revascularização da lesão-alvo
RVA	Revascularização do vaso-alvo
SCA	Síndrome coronariana aguda
SCAAR	Síndrome coronariana aguda de alto risco

SCABR	Síndrome coronariana aguda de baixo risco
SCAMR	Síndrome coronariana aguda de médio risco
SF	<i>Stent</i> farmacológico
SMC	<i>Stent</i> metálico convencional
SUS	Sistema Único de Saúde
TAXUS / TX	<i>Stent</i> farmacológico com paclitaxel
TCE	Tronco de coronária esquerda
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	18
	Objetivos	22
1	METODOLOGIA	24
1.1	População amostral	24
1.2	Fases do estudo	25
1.3	Seleção dos pacientes	26
1.4	Grupo I – <i>stent</i> com paclitaxel	27
1.5	Grupo II – <i>stent</i> metálico convencional	27
1.6	Análise estatística	27
1.7	Análise de custos	28
1.8	Escore de propensão	29
2	RESULTADOS	30
2.1	Características clínicas	30
2.2	Características angiográficas	32
2.3	Resultados da fase hospitalar (fase I)	37
2.4	Resultados da Fase II – médio prazo	37
2.5	Resultados da análise custo-efetividade	43
3	Discussão	46
4	Conclusões	65
	Referências	66
Anexo A	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	75
Anexo B	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76

Anexo C	- Protocolo	81
Anexo D	- Dicionário alfanumérico das planilhas	84

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica é o mais importante agente causador das síndromes coronarianas, sendo a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. O substrato anatômico na maioria desses pacientes é a presença de doença arterial coronariana (DAC) com lesões obstrutivas fixas. O tratamento da DAC apresentou grande avanço desde que os procedimentos de intervenções coronarianas percutâneas (ICP) foram introduzidos por Andréas Grüentzig,¹ em 1977. Essa técnica foi bastante aprimorada com a criação de cateteres-balão de baixo perfil, cateteres de perfusão e guias metálicas capazes de atravessar obstruções acentuadas e mesmo oclusões. Entretanto, mesmo com o grande acúmulo de experiência nessa área, foram observadas algumas limitações do método.

Quatro fatores, entre outros, representaram limitações relacionadas à técnica de angioplastia com cateter-balão: lesões complexas (limitante na indicação); estenoses residuais acima de 30% do lúmen (com aumento da reestenose tardia); oclusão aguda (complicações graves em 4% dos pacientes) e a reestenose tardia.²⁻⁵ A reestenose tardia se traduz em uma resposta exacerbada à injúria mecânica ao vaso, no local da lesão previamente dilatada, provocada pelo cateter-balão.²

A resposta inicial ocorre logo após a dilatação, com aparecimento de retração elástica do vaso. Ainda no começo, ocorre a agregação plaquetária com formação de trombos murais. Em seguida, observa-se acúmulo de células inflamatórias, hiperplasia da íntima, migração das células musculares lisas das camadas média e íntima, secreção da matriz extracelular e reendotelização. Finalmente, há a fase de remodelamento, com mudança do conteúdo celular e protéico das camadas média e íntima da artéria. ²

Esses fatores permaneceram como limitantes da ICP até o aparecimento dos stents coronarianos que, por sua força radial, aboliram definitivamente a retração elástica inicial e o remodelamento tardio.

Desde a década passada, os stents coronarianos revolucionaram a cardiologia intervencionista, e os implantes dessas próteses tornaram-se o procedimento padrão na maioria das intervenções percutâneas no tratamento da DAC, com componente obstrutivo fixo. ³

A era dos stents foi acompanhada de uma diminuição das complicações intra-hospitalares. A sobrevida apresentou menos eventos, principalmente a reestenose.

Esta foi comprovada por grandes estudos como STRESS,⁴ BENESTENT-I⁵ e BENESTENT-II.⁶

Desse período em diante, também aconteceram grandes evoluções técnicas, relacionadas ao implante ótimo de stents, idealizadas por Colombo et al.⁷ No que tange ao tratamento farmacológico adjunto, houve inovações referentes aos antiagregantes plaquetários associados à ampla utilização dos derivados tienopiridínicos.⁸

Mesmo se considerando que houve uma grande taxa de sucesso inicial, os resultados tardios demonstraram importantes limitações relacionadas ao retorno da lesão obstrutiva.⁹

A reestenose da lesão passou a representar um grande problema, uma vez que o número absoluto de reestenoses intra-stents e nas bordas dos mesmos aumentou. Essa elevação ocorreu paralelamente ao aumento do volume de procedimentos e à complexidade de suas indicações. A reestenose passou a ser o grande desafio da cardiologia intervencionista, constituindo-se em um verdadeiro “Calcanhar de Aquiles” para a cardiologia contemporânea. O risco de reestenose é associado aos fatores tais como: predisposição genética, diabetes, comprimento e calibre das lesões e número de stents.¹⁰⁻¹²

Durante duas décadas, esforços para a prevenção da reestenose foram focados na otimização da técnica de angioplastia, nas plataformas dos stents, assim como na associação de terapias farmacológicas mais modernas.¹³

Nenhuma das tentativas resultou em diminuição significativa dos níveis de reestenose, corroborando a premissa de que mesmo a melhor técnica de implante associada à melhor estratégia antitrombótica não era suficiente para impedir o processo de proliferação da neoíntima.

Houve vários avanços na tentativa de prevenir a reestenose intra-stent, tais como: advento de cateteres especiais, técnicas de átero-ablação (direcional e rotacional), braquiterapia entre outros. Mesmo com essa evolução, o índice de novas reestenoses permaneceu elevado.¹⁴⁻²⁰

As limitações das técnicas relacionadas e seus resultados fomentaram o desenvolvimento de alternativas para inibir a proliferação neointimal.²¹ O caminho seguido pelos pesquisadores foi por meio de medicamentos com propriedades antiproliferativas.^{22,23}

A utilização dos fármacos por via sistêmica não mostrou ser hábil em atingir

níveis terapêuticos no local da injúria, de modo a serem suficientes para prevenir o processo inflamatório. Uma dosagem errática pode ocasionar efeitos colaterais relacionados à dose do fármaco.

Sendo assim, o estado da arte evoluiu com a criação de mecanismos de liberação do fármaco ativo no local da lesão, possibilitando o alcance de níveis adequados de concentração e prevenindo a injúria decorrente do processo inflamatório. Quando o sistema de entrega dessa dosagem ideal atinge a lesão obstrutiva, não se faz necessário nenhum complemento relacionado à quantidade do fármaco. Portanto, a sua quantidade em circulação é mínima, reduzindo possíveis riscos de toxicidade sistêmica.²⁴

A idéia de se utilizar um fármaco agindo no local da lesão, em associação com a plataforma mecânica, teve início nos primórdios da técnica de implante de stents, com a utilização de stents recobertos com substâncias anticoagulantes. A liberação progressiva dos fármacos é feita através de polímeros. Os polímeros são camadas de moléculas, não tóxicas, com compatibilidade vascular, que fazem aderência do medicamento ao stent. Esses polímeros permitem o controle na velocidade de liberação do fármaco no local, assim como a uniformidade na sua distribuição, protegendo-o.²⁵

A liberação da substância nas primeiras semanas produz impacto na diminuição da proliferação celular e, conseqüentemente, na reestenose. Os fármacos utilizados apresentam como sua principal característica, a possibilidade de inibir os componentes do complexo processo da reestenose.

O primeiro stent farmacológico testado foi embebido com rapamicina (sirolimus). O sirolimus é um produto do *Streptomyces hygroscopicus*, projetado inicialmente como antibiótico.²⁶ Trata-se de um antibiótico macrolídico, desacreditado nas suas propriedades antifúngicas, mas com poder imunossupressor observado em laboratório.²⁷ Suas aplicações iniciais foram na prevenção da aterosclerose acentuada, nos pacientes submetidos ao transplante renal.²⁸ Em seguida, mostrou-se eficaz para a profilaxia da rejeição de transplante renal,²⁹ até finalmente ter seu potencial como antiproliferativo comprovado.³⁰⁻³⁵

Vários outros fármacos foram testados, mostrando resultados promissores em relação à capacidade de inibir a proliferação de neoíntima; entretanto, nem todos apresentaram ensaios clínicos que confirmassem os resultados in-vitro. Os seguintes fármacos foram analisados, e ainda têm sido estudados: actinomicina d,

rapamicina, dexametasona, paclitaxel, ABT 578, tacrolimus, everolimus, antisense e biolimus a9.³⁶

Nesse grupo os dois mais estudados e de maior utilização na prática clínica são: a rapamicina e o paclitaxel. Ambos mostraram grande diminuição nos índices de reestenose quando comparados aos stents convencionais.

Após vários autores comprovarem a eficiência da angioplastia usando stents com rapamicina, em diferentes estudos experimentais, iniciaram-se as pesquisas em seres humanos.³⁷ Os primeiros estudos para testar a eficácia e a segurança dos stents com rapamicina em pacientes foram realizados, no Brasil, de forma pioneira, por Sousa et al.³⁸ Seus resultados, no estudo FIM (First In Man), representaram uma grande revolução no tratamento da DAC com implante de stents, pelo forte impacto na redução comprovada da reestenose coronariana em curto e longo prazo.³⁹

O outro fármaco, que será objeto deste estudo, tem sido amplamente estudado em seres humanos. Trata-se do paclitaxel. Esse medicamento é um componente ativo do extrato da árvore Teixo, da família das Taxáceas, oriunda do Pacífico e encontrada no noroeste dos Estados Unidos e do Canadá. Recebeu na nomenclatura a denominação de *Taxus brevifolia*. Sua utilização se iniciou nos anos 60 no tratamento do câncer de mama e de ovário.^{40,41}

O paclitaxel apresenta os seguintes efeitos: inibe a replicação celular, reduz a resposta inflamatória, a produção da matriz e a migração celular. Possui uma grande duração de efeito nas células e em pequenas doses, inibe a formação das células musculares e, conseqüentemente, da neointima. Esse é um bloqueador do ciclo celular das fases G₂ e M. O paclitaxel liga-se à porção N-terminal do peptídeo da cadeia beta da tubulina, principalmente no formato de polímeros, ou seja, microtúbulos. Estes se tornam extremamente estáveis e disfuncionais, causando assim a morte da célula, por desajustar a dinâmica normal dos microtúbulos, necessária aos processos de divisão celular. Além de inibir a proliferação celular predominante nas fases G⁰/G¹ e G²/GM do ciclo celular, também inibe a liberação de citotoxinas e de fatores de crescimento, bem como a expressão gênica da ativação plaquetária.⁴² A sua lipossolubilidade garante uma dispersão eficaz e segura através do polímero na região da placa ateromatosa onde pode ser liberada de forma concentrada, com menos efeitos tóxicos.⁴³⁻⁴⁵

Os stents com paclitaxel foram avaliados por vários grupos, usando diferentes tipos de stents e polímeros.^{46,47} Estudos clínicos como o TAXUS I, II, III e IV

mostraram bons resultados com a utilização desse tipo de stent.⁴⁸⁻⁵⁰

A principal dificuldade para o implante dos stents farmacológicos (SF) tem sido relacionada aos altos custos desse tipo de material.

Os estudos relacionados ao impacto econômico foram inicialmente demonstrados com a rapamicina, no estudo SIRIUS,⁵¹ cujos custos na fase hospitalar foram mais elevados nos pacientes tratados com os SF. A reavaliação dos custos, após um ano do implante dos stents, mostrou uma redução importante daquela diferença inicial.

Classicamente, a comparação dos SF com os stents metálicos convencionais (SMC) não apresenta impacto na diminuição de eventos maiores, tais como infarto e mortalidade.⁴⁸⁻⁵¹ Outros estudos, como o TAXUS IV⁵⁰ e o RESEARCH,⁵² avaliaram o impacto econômico com implante dos SF.

Pela diferença de valores entre as duas tecnologias, os estudos relacionados ao custo-benefício e custo-efetividade despertam bastante interesse da classe médica, dos órgãos governamentais e das seguradoras de saúde. Alguns modelos econômicos sugerem que os SF têm valores elevados comparados ao benefício, principalmente quando se confrontam com outras formas de intervenção. As diferenças de valores podem variar conforme os subgrupos de risco e até mesmo os diferentes países onde são utilizados.

No Brasil, conforme levantamento nos bancos de dados dos principais arquivos bibliográficos, há poucos estudos prospectivos comparando SMC com SF e demonstrando o seu impacto financeiro no mundo real. Esse foi o fator preponderante para se realizar este trabalho.

Objetivos

Objetivo geral:

- Avaliar o custo-efetividade em pacientes não selecionados (“mundo real”), comparando a utilização de stents com paclitaxel e stents convencionais.

Objetivos específicos:

- Analisar os resultados clínicos a médio prazo e verificar se são melhores com o stent com paclitaxel ou com stent convencional.
- Avaliar a redução dos níveis de reestenose como fator determinante na

diminuição de eventos nos pacientes com stents farmacológicos.

- Mensurar o número maior de eventos como fator preponderante no aumento dos custos finais em médio prazo nos pacientes que foram submetidos ao implante de stents convencionais.

- Verificar fatores angiográficos que possam estabelecer a diferença entre o grupo do stent com paclitaxel e o grupo do stent convencional.

- Estabelecer relação entre a taxa de revascularização do vaso-alvo no grupo do stent convencional com o custo-efetividade.

- Aferir o custo por reestenose evitada no período analisado.

1 METODOLOGIA

1.1 População amostral

No período de novembro de 2002 até novembro de 2004, foram avaliados 220 pacientes consecutivos, de forma prospectiva, submetidos à ICP com implante de stents. O intervalo médio de acompanhamento foi de 17 meses.

Os pacientes foram estratificados em dois grupos. O Grupo I (GI) com 111 pacientes recebeu implante de um ou mais SF com o fármaco paclitaxel – Stent TAXUS (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, TX). O Grupo II (GII) com 109 pacientes recebeu implante de um ou mais SMC do tipo Express (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts), sem nenhum agente medicamentoso no stent (Quadro 1).

Os 220 pacientes incluídos no estudo foram encaminhados dos Serviços de Hemodinâmica de três hospitais privados da cidade do Rio de Janeiro: Clínica Status Cor, Prontocor e do Hospital Mario Lioni. O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos A e B).

Os pacientes foram submetidos ao procedimento de ICP, utilizando-se a técnica de Judkins, por punção de artéria femoral e, em menor frequência, pela via radial.

Os pacientes tinham as seguintes formas de apresentação clínica: angina estável e síndromes coronarianas agudas de baixo (SCABR), médio (SCAMR) e alto risco (SCAAR), conforme o escore de pontos TIMI Risk (de 0-2 pontos – SCABR; de

Quadro 1 População amostral e sua estratificação em grupo

População amostral n=220n	Grupo I: Stent farmacológico n=111	Grupo II: Stent convencional n=109
Idade (anos)	42 anos a 91 anos (Média=67,1 anos)	43 anos a 90 anos (Média=65,4 anos)

3-5 pontos – SCAMR; e de 6-7 pontos – SCAAR).⁵³

Todos os pacientes apresentavam lesões obstrutivas acima de 70% da luz do vaso, avaliadas por mais de um observador experiente, e confirmadas pela análise quantitativa computadorizada. As lesões foram classificadas conforme a Diretriz de

Angioplastia, em: tipo A para lesões de baixo risco, alta taxa de sucesso e com menos de 10mm de comprimento; tipo B para lesões de risco médio e sucesso intermediário, com 10mm a 20mm de comprimento; e lesões de tipo C, acima de 20mm, extremamente complexa e com alta taxa de insucesso.⁵⁴ Para estabelecer um critério em relação aos pacientes que colocaram apenas um stent e os que colocaram mais de um, foi realizada a soma do comprimento total de todos os stents de cada indivíduo e, em seguida, calculada a média das medidas de cada grupo.

Os critérios de implante dos SF para os pacientes passíveis de ICP foram: pacientes com lesões longas (acima de 20mm), vasos de fino calibre (abaixo de 2,5mm), estenoses em vasos derradeiros ou remanescentes, reestenose de stent, lesões complexas envolvendo tronco coronariano, enxertos de safena, bifurcação e óstio. Pacientes diabéticos, com diagnóstico estabelecido pelos critérios da American Diabetes Association (ADA)⁵⁵ foram tratados preferencialmente com os SF.

Por serem pacientes tratados em instituições do Sistema Suplementar de Saúde, todos foram tratados conforme a orientação e/ou anuência do médico de referência. A utilização dos stents foi feita após a autorização dos gestores do seguro saúde ou dos familiares (no caso de pacientes particulares ou situações cuja cobertura contratual não permitia o uso de próteses para o paciente).

Os SMC foram implantados em pacientes com lesões mais favoráveis, ou seja, preferencialmente do tipo A e B, ou por completa impossibilidade econômica. Ponderou-se também o uso dos SMC, mediante qualquer limitação ao uso prolongado da dupla terapia antiplaquetária.

Considerou-se sucesso do procedimento quando houve, do ponto de vista angiográfico, lesão residual abaixo de 30% da luz do vaso; e do ponto de vista clínico, ausência de infarto agudo de miocárdio (IAM), morte, necessidade de nova revascularização de urgência por nova ICP ou cirurgia no período da internação.

Foram excluídos da análise os pacientes com IAM com supradesnível de ST, pacientes com choque cardiogênico e óbito no procedimento.

1.2 Fases do estudo

Fase Hospitalar – Fase I:

Foram avaliados, em cada grupo, os seguintes parâmetros:

Características clínicas

Características angiográficas

Resultados:

Tempo de internação

Complicações clínicas

Complicações vasculares maiores

Eventos cardíacos maiores: morte, oclusão subaguda e IAM

Custos diretos

Os dados da Fase I (fase hospitalar) foram obtidos no período da internação, através da anamnese, anotação dos dados do procedimento, análise dos prontuários, preenchimento de formulário, planilha Excel e dicionário alfanumérico específico para a realização deste estudo (Anexos C e D).

Fase II – Médio Prazo: acima de um ano

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

Eventos cardíacos maiores: morte, IAM, angina, reestenose, revascularização da lesão-alvo (RLA) e reinternação

Custos diretos

Os dados da Fase II acima de um ano foram obtidos por meio de contato telefônico com o próprio paciente ou por contato com o médico assistente. Apenas o investigador principal realizou as entrevistas e catalogou os resultados. Os dados de acompanhamento foram anotados em formulário específico para a realização deste estudo (Anexo D).

Procedimentos

1.3 Seleção dos pacientes

Os pacientes selecionados para o GI ou GII apresentaram quadro clínico de angina estável, ou instável, incluindo-se as SCA sem supradesnível de segmento ST. Todos eram portadores de DAC com lesões obstrutivas fixas $\geq 70\%$ e foram submetidos ao procedimento de ICP com implante de SF ou SMC. Os pacientes com apresentação clínica de infarto com supradesnível de ST e/ou choque cardiogênico

foram excluídos da coorte.

1.4 Grupo I (GI) - Stent com paclitaxel

Inicialmente foram selecionados 113 pacientes submetidos à ICP com implante de SF com paclitaxel. Dois pacientes foram excluídos: o primeiro por ter sido submetido à ICP na fase aguda de IAM com lesão de tronco de coronária esquerda (TCE), choque e óbito durante o procedimento; o outro paciente, apesar de ter tido sucesso angiográfico, por ter apresentado complicação hemorrágica com hematoma retroperitoneal, tendo também evoluído para óbito no período hospitalar.

Todos os 111 pacientes do seguimento do GI apresentaram sucesso clínico e angiográfico na Fase I. Os pacientes receberam alta hospitalar nas primeiras 24-48 horas, após o procedimento.

A terapia adjunta antes e após a ICP seguiu a conduta convencional, com utilização de clopidogrel, aspirina e estatinas para todos os pacientes, associados ou não aos betabloqueadores, mononitratos e/ou inibidores da enzima conversora.

1.5 Grupo II (GII) – Stent Metálico Convencional

Foram selecionados 109 pacientes submetidos à ICP com implante de SMC. Todos os 109 pacientes do GII apresentaram sucesso clínico e angiográfico na Fase I, e receberam alta hospitalar nas primeiras 24-48 horas após o procedimento.

A terapia adjunta pré e pós-ICP seguiu a conduta convencional, com utilização das mesmas condutas do GI (excetuando o tempo de utilização do clopidogrel).

1.6 Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, calculado o intervalo de confiança de 95% (CI95%) e a média±DP. Na análise de sobrevida geral e na sobrevida livre de eventos, utilizou-se o método de Kaplan-Meier (KM) e o teste de log rank para diferenciar populações e, na análise multivariada, o método de Cox (Cox). O programa estatístico empregado na análise foi o Statistica 6 da Statsoft Inc, Houston, Texas, USA. Considerou-se significância estatística quando $p < 0,05$.

1.7 Análise de custos

Desenvolveu-se o modelo analítico de decisão para estimar as probabilidades de desfechos e de custos no implante do SF versus SMC, no período analisado, em pacientes não selecionados, cenário do “mundo real”, atendidos no Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro no Rio de Janeiro.

Os modelos de análise de decisão clínica são elaborados pela sequência cronológica de identificação do problema; estruturação do problema (árvore de decisão); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrências dos desfechos de acordo com análise crítica da literatura) e análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos).⁵⁶

Os dados de efetividade foram obtidos da série de pacientes acompanhados no estudo prospectivo, com acompanhamento mínimo de 12 meses (média=17 meses).

Foram computados como custo direto aqueles diretamente resultantes das intervenções. Especificamente os custos de: internação hospitalar, exames complementares, preço dos stents, procedimento de angioplastia, medicamentos e honorários profissionais.

Aos recursos utilizados foram atribuídos custos em Reais (R\$), baseando-se em valores do ano de 2005. O câmbio foi fixado para cálculo em 31 dezembro 2005, com correspondência de 1USD = R\$2,34.

Os preços dos medicamentos foram calculados através da tabela Brasíndice em 30 junho 2005, Preço Máximo ao Consumidor (PMC).⁵⁷

Os valores dos exames complementares foram obtidos na Classificação Brasileira de Hierarquização de Procedimentos Médicos (CBHPM), ano 2003.⁵⁸ Para o preço dos stents foi considerado o valor das aquisições pelas instituições hospitalares participantes. Por apresentar preços tabelados, não houve diferença de custos entre as instituições. Em todas as instituições o valor unitário de cada dispositivo foi o mesmo, sendo de R\$ 4.200,00 para os SNF e de R\$ 11.762,00 para os SF.

Os valores encontrados para medicamentos, exames, honorários, taxas hospitalares e stents não foram significativamente diferentes entre as instituições.

A unidade de efetividade mensurada no modelo foi a sobrevida livre de reestenose em um ano (expresso em percentual).

A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)⁵⁹ foi calculada pela divisão da diferença de custos diretos entre o SF versus SC, pela diferença de efetividade (sobrevida livre de reestenose em um ano). O Quadro 2 apresenta a fórmula para o cálculo da RCEI entre o implante com SF vs SMC.

O modelo analítico de decisão (árvore de decisão) e as análises estatísticas foram conduzidas no programa TreeAge Pro Health Care [Treeage Software, Inc, MA, USA (versão 2005)].

Quadro 2 Fórmula para o cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) entre o Stent com Paclitaxel e o Convencional

$$RCEI = \frac{\text{Custo Paclitaxel} - \text{Custo convencional}}{\text{Efetividade Paclitaxel} - \text{Efetividade Convencional}}$$

Custos = internação hospitalização, exames complementares, procedimento de angioplastia, honorário profissional e preço dos stents com paclitaxel e convencional.

Efetividade = sobrevida livre de reestenose, no mínimo de um ano.

1.8 Escore de propensão

Através de regressão logística com eliminação de possíveis variáveis de confusão foi feito pareamento entre pacientes com SF e SMC e calculado o escore de propensão.^{60,61} Foram avaliadas as variáveis de reestenose e sobrevida em um ano.

2 RESULTADOS

2.1 Características clínicas

Dos 111 pacientes do Grupo I, 74 (66,7%) eram do sexo masculino e 37 (33,3%) do sexo feminino, com idades variando entre 42 anos e 91 anos (média = 67,1 anos). Entre os 109 pacientes do Grupo II, 73 (67%) eram do sexo masculino e 36 (33%) do sexo feminino, com idades variando entre 43 anos e 90 anos (média = 65,4 anos) (Quadro 1).

- **Fatores de Risco Cardiovascular**

Entre os fatores de risco, no GI, encontram-se: sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica (HAS) que esteve presente em 83 (74,7%) pacientes, dislipidemia em 63 (56,7%), obesidade em 28 (25,2%), sedentarismo em 53 (47,7%), tabagismo em 13 (11,7%) e a história familiar em 43 (38,7%) pacientes. Sessenta pacientes (50,4%) eram diabéticos, sendo dois insulino-dependentes (1,8%) (Tabela 1).

No GII, encontram-se: sexo masculino, HAS que esteve presente em 89 (81,6%) pacientes, dislipidemia em 55 (50,4%), obesidade em 27 (24,7%), sedentarismo em 43 (39,4%), tabagismo em 20 (18,3%) e história familiar em 24 (22,1%). Dezenove pacientes (17,4%) eram diabéticos e nenhum era insulino-dependente.

A história familiar e o diabetes apresentaram diferenças significativas entre os grupos de pacientes: $p=0,007$ e $p<0,001$, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 Fatores de risco cardiovascular: características clínicas dos grupos estudados

Fatores de risco	Grupo I n= 111		Grupo II n= 109		Valor de p
	n	%	n	%	
Sexo masculino	74	67,7	73	66,9	0,53
HAS	83	74,7	89	81,6	0,22
Dislipidemia	63	56,7	55	50,4	0,35
Obesidade	28	25,2	27	24,7	0,94
Sedentarismo	53	47,7	43	39,4	0,21
Tabagismo	13	11,7	20	18,3	0,17
História familiar	43	38,7	24	22,1	0,007
Diabetes mellitus	60	54,0	19	17,4	<0,001

HAS=hipertensão arterial sistêmica

- **Comorbidades Prévias**

No GI, 54 pacientes (48,6%) apresentavam história pregressa de IAM. Cinquenta e nove pacientes (53,1%) foram submetidos à primeira revascularização naquela internação, enquanto que 52 (46,9%) já haviam sido revascularizados anteriormente. Esses pacientes estavam distribuídos da seguinte forma: 24 (21,7%) com cirurgia prévia e 28 (25,2%) com ICP prévia. Nos pacientes com ICP prévia, 17 (15,3%) foram tratados devido à reestenose e 11 (9,9%) por lesão “de novo” em outro segmento (Tabela 2).

No GII, 31 (28,4%) pacientes apresentavam história de IAM. Oitenta e seis pacientes (78,8%) foram submetidos à primeira revascularização naquela internação, e 23 (21,1%) já haviam sido revascularizados anteriormente, com a seguinte distribuição: 6 (5,5%) com cirurgia prévia e 17 (15,5%) com angioplastia prévia. Nos pacientes da angioplastia, 4 (3,6%) foram tratados devido à reestenose e 13 (11,9%) por lesão “de novo” em outro segmento (Tabela 2).

As comorbidades IAM e CRM prévios apresentaram diferenças significativas entre os grupos de pacientes: $p=0,002$ e $p=0,0005$, respectivamente. A ICP prévia em reestenose também apresentou diferença significativa entre os grupos de pacientes ($p=0,003$).

Tabela 2 Comorbidades encontradas nos grupos estudados

Comorbidades	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Infarto prévio	54	48,6	31	28,4	0,002
CRM prévia	24	21,7	6	5,5	0,0005
ICP prévia (reestenose)	17	15,3	4	3,6	0,003
ICP prévia (progressão)	11	9,9	13	11,9	0,631
ICP prévia (total)	28	25,2	17	15,5	0,077

- **Apresentação Clínica**

No GI foram tratados 63 (56,7%) pacientes com angina estável e 48 (43,3%) com síndrome coronariana aguda (SCA). Dos 48 pacientes com SCA, 21 (18,9%) apresentavam SCA de alto risco (SCAAR); 20 (18,1%) SCA de médio risco CAMR); e 7 (6,3%) pacientes, SCA de baixo risco (SCABR) (Tabela 3).

No GII, 74 (67,9%) pacientes apresentaram angina estável e 35 (32,1%) SCA.

Dos 35 pacientes com SCA, 15 (13,7%) apresentavam SCAAR; 15 (13,7%) SCAMR; e 5 (4,5%) pacientes, SCABR (Tabela 3).

Tabela 3 Apresentação clínica dos grupos estudados

Apresentação Clínica	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Angina estável	63	56,7	74	68,0	0,401
SCABR	07	6,3	05	4,6	0,573
CAMR	20	18,1	15	13,7	0,392
SCAAR	21	18,9	15	13,7	0,301
Total SCA	48	43,3	35	32,0	0,088

2.2 Características angiográficas

Dos 111 pacientes do GI, 47 (42,4%) tinham DAC com acometimento uniarterial, 41 (36,9%) com lesões biarteriais e 23 (18,9%) apresentavam envolvimento triarterial (Tabela 4).

No GII, 52 (47,7%) pacientes tinham DAC com acometimento uniarterial, 46 (42,2%) com lesões biarteriais e 11 (10,1%) apresentavam envolvimento triarterial. Foi observada diferença entre grupos para o envolvimento triarterial ($p=0,029$) (Tabela 4).

Tabela 4 Envolvimento aterosclerótico nos grupos estudados

Envolvimento Aterosclerótico	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Uniarterial	47	42,4	52	47,7	0,421
Biarterial	41	36,9	46	42,2	0,423
Triarterial	23	20,7	11	10,1	0,029

- **Função do Ventrículo Esquerdo (VE)**

A função ventricular esquerda era normal ou levemente alterada em 51 (45,9%) pacientes do GI. Havia moderada disfunção em 52 (46,8%) e grave disfunção em 8 (7,3%) pacientes (Tabela 5).

No GII, a função ventricular esquerda era normal ou levemente alterada em 85 (78%) pacientes. Havia moderada disfunção em 18 (16,5%) e grave disfunção em

6 (5,5%) pacientes.

A função normal e a moderada disfunção do VE apresentaram diferenças significativas entre os grupos (ambas $p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5 Função ventricular esquerda nos grupos estudados

Função ventricular Esquerda	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Normal ou Discreta	51	45,9	85	78,0	<0,0001
Moderada disfunção	52	46,8	18	16,5	<0,0001
Acentuada disfunção	8	7,3	6	5,5	0,60

• Artérias Abordadas

No GI, foram tratadas 171 lesões em 164 artérias. As artérias foram: 58 (35,6%) descendentes anteriores (DA); 43 (26,2%) coronárias direitas (CD); 34 (20,7%) circunflexas (CX); 8 diagonais (DI) (4,8%); 8 (4,8%) enxertos de safena (Esaf); 7 (4,36%) mamárias para DA (MIEDA) e 6 (3,6%) troncos de coronária esquerda (TCE). A relação do número de artérias por paciente foi de 1,47 (Tabela 6).

No GII, foram tratadas 143 lesões em 141 artérias. As artérias foram: 53 (49,9%) descendentes anteriores (DA); 50 (45,8%) coronárias direitas (CD); 23 (21,1%) circunflexas (CX); 10 diagonais (DI) (9,1%); 4 (3,6%) enxertos de safena (Esaf) e 1 mamária para DA (MIEDA) (0,9%). Não foi realizada ICP em TCE neste grupo ($p=0,022$). A relação do número de artérias por paciente foi de 1,29 (Tabela 6).

Tabela 6 Artérias abordadas nos grupos estudados

Artérias abordadas	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Descendente anterior	58	35,6	53	37,6	0,694
Coronária direita	43	26,2	50	35,5	0,081
Circunflexa	34	20,7	23	16,3	0,323
Diagonal	8	4,8	10	7,1	0,362
Enxerto de safena	8	4,8	4	2,8	0,361
Artéria mamária	7	4,3	1	0,7	0,052
Tronco de coronária	6	3,6	0	0	0,022
Total	164	100	141	100	
Relação artéria / paciente	1,47		1,29		

• Localização das Lesões

Em relação à localização das lesões, houve a seguinte distribuição nos pacientes do GI, referente aos segmentos da artéria: proximal=78 (46,4%); médio=46 (27,4%); distal=19 (11,3%); óstio=17 (10,2%) e anastomose distal=8 (4,7%). Total de 168 lesões (1,51 lesão/paciente) (Tabela 7).

As lesões do GII estavam nas seguintes localizações, referentes aos segmentos da artéria: proximal=63 (57,7%); médio=59 (54,2%); distal=14 (12,8%) e óstio=7 (6,4%). Não houve abordagem em lesões na anastomose distal neste grupo ($p=0,008$). Total de 143 lesões (1,31 lesão/paciente) (Tabela 7).

Tabela 7 Localização das lesões nos grupos estudados

Localização das lesões	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Proximal	78	46,4	63	44,1	0,008
Médio	46	27,4	59	41,2	0,671
Distal	19	11,3	14	9,8	0,010
Óstio	17	10,2	7	4,9	0,662
Anastomose distal	8	4,7	0	0	0,081
Total	168	100	143	100	0,008
Relação lesão / paciente	1,51		1,31		

• Tipos das Lesões

Observaram-se os seguintes tipos de lesão, no GI: lesões do tipo A em 43 (25,6%) pacientes; B1 em 50 (29,7%); B2 em 51 (30,4%); e tipo C em 24 (14,3%). O valor de p para lesão B2 foi 0,013 (Tabela 8).

No GII as lesões foram: tipo A em 65 (45,5%) pacientes; B1 em 35 (24,5%); B2 em 26 (18,1%); e tipo C em 17 (11,9%). As lesões do tipo A apresentaram $p=0,0002$. (Tabela 8).

Tabela 8 Tipos de lesão obstrutiva nos grupos estudados

Tipos de lesão Obstrutiva	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Tipo A	43	25,6	65	45,5	0,0002
Tipo B1	50	29,7	35	24,5	0,3041
Tipo B2	51	30,4	26	18,1	0,0131
Tipo C	24	14,3	17	11,9	0,5321
Total	168	100	143	100	
Relação lesão / paciente	1,51		1,31		

- **Stents Implantados**

No GI, a ICP foi realizada com apenas um SF nas artérias em 57 pacientes (51,4%); 30 (27,0%) com dois stents, 11 (9,9%) com três stents, 3 (2,7%) com quatro stents e 92 (1,8%) com cinco SF. Oito pacientes (7,2%) foram tratados com um SF e um ou mais SMC. O SF foi implantado na artéria culpada pelo evento (ou que representasse maior risco de reestenose). Os stents convencionais foram implantados em artérias de anatomia mais favorável. Nos 8 pacientes do grupo híbrido, 5 (4,5%) receberam um stent de cada tipo. Dois (1,8%) pacientes receberam um SF e dois SMC. Um paciente recebeu um SF e três SMC (Tabela 9).

Tabela 9 *Stents* farmacológicos e convencionais implantados no Grupo I

Nº de stents / paciente	Pacientes	<i>Stents</i> farmacológicos	<i>Stents</i> convencionais
1 farmacológico	57	57	-
2 farmacológicos	30	60	-
3 farmacológicos	11	33	-
4 farmacológicos	3	12	-
5 farmacológicos	2	10	-
1 farmacológico e 1 convencional	5	5	5
1 farmacológico e 2 convencionais	2	2	4
1 farmacológico e 3 convencionais	1	1	3
Total	103 pt c/ TX e 8 c/ 2 <i>stents</i>	180	12

pt=pacientes; TX=Taxus

No GI, o número total de *stents* foi 192, sendo 180 farmacológicos e 12 convencionais, o que corresponde a 1,73 *stent* por paciente (Tabela 10).

No GII, a ICP foi realizada com apenas *stents* do tipo convencional. Sessenta e oito pacientes (62,4%) receberam um *stent*, 28 (25,7%) receberam dois, 10 (9,1%) receberam três *stents* e 3 (2,8%) receberam quatro *stents*. O número total de *stents* foi 166, sendo todos SMC, o que corresponde a 1,52 *stent* por paciente (Tabela 10).

Tabela 10 Relação número de pacientes / número de *stents* nos grupos estudados

Número <i>stents</i> / pt	Grupo I n=111			Grupo II n=109		
	Pacientes n	<i>Stents</i> n	<i>Stent</i> / pt %	Pacientes n	<i>Stents</i> n	<i>Stent</i> / pt %
1	57	57	51,3	68	68	62,4
2	35	70	31,5	28	56	25,7
3	13	39	11,8	10	30	9,1
4	4	16	3,6	3	12	2,8
5	2	10	1,8	-	-	-
Total	111	192	100	109	166	100
Relação <i>stent</i> / pt			1,73			1,52

pt=paciente

Os diâmetros dos *stents* do GI variaram entre 2,25mm e 3,5mm, com média de $2,76 \pm 0,35$ mm. A mediana dos diâmetros foi 2,75mm, com os quartis inferior e superior de 2,25mm e 3,5mm, respectivamente. Os comprimentos variaram entre 12mm e 38mm. A média da soma do comprimento de todos os *stents*, de cada indivíduo, apresentou valores de $37,6 \pm 23,0$ mm (Tabela 11). A mediana dos comprimentos foi 32,0mm, com os quartis inferior e superior de 20,0mm e 50,0mm, respectivamente.

No GII, os diâmetros dos *stents* variaram entre 2,0mm e 4,0mm, com média de $2,91 \pm 0,47$ mm. A mediana dos diâmetros foi 3,0mm, com os quartis inferior e superior de 2,5mm e 3,25mm, respectivamente. Os comprimentos variaram de 8mm a 38mm, com média de $24,8 \pm 15,8$ mm (Tabela 11). A mediana dos comprimentos foi 20,0mm, com os quartis inferior e superior de 15,0mm e 31,0mm, respectivamente.

Tabela 11 Tamanho (diâmetro e comprimento) dos *stents* nos grupos estudados

Média do Diâmetro e do Comprimento dos <i>Stents</i>				
Grupo I		Grupo II		Valor de p
Diâmetro de 2,25mm a 3,5mm	Média $2,76 \pm 0,35$ mm	Diâmetro de 2,0 a 4,0mm	Média $2,91 \pm 0,47$ mm	0,006
Comprimento: de 12mm a 38mm	Média do somatório $37,6 \pm 23,0$ mm	Comprimento: de 8,0mm a 38mm	Média do somatório $24,8 \pm 15,8$ mm	<0,0001

3.3 Resultados da Fase Hospitalar (Fase I)

- **Tempo de Internação**

O tempo de internação dos pacientes do GI variou entre 1 dia e 21 dias, com média de 1,75 dia; no GII, variou de 1 dia a 21 dias, com média de 1,49 dia.

- **Complicações Clínicas Vasculares e Eventos**

Dos 111 pacientes do GI, 101 (91,1%) não apresentaram nenhuma complicação na fase hospitalar. Dois pacientes (1,8%) apresentaram complicações vasculares, ambos com pseudoaneurismas de artéria femoral tratados cirurgicamente. Houve 1 (0,9%) paciente com hematoma volumoso, 2 (1,8%) episódios de edema pulmonar, 1 (0,9%) oclusão subaguda do *stent* e 4 (4,5%) complicações clínicas, não cardiovasculares, em pacientes idosos (Tabela 12). Não ocorreu nenhuma complicação vascular ou evento cardíaco importante no Grupo II ($p=0,006$). Um paciente (0,9%) apresentou reação anafilática após a intervenção, relacionada à administração de contraste (Tabela 12).

Tabela 12 Complicações hospitalares dos grupos estudados

Complicações hospitalares	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Ausência de complicações	101	91,1	108	99,1	0,006
Complicações vasculares maiores	2	1,8	0	0	0,16
Complicações vasculares menores	1	0,9	0	0	0,32
Edema agudo de pulmão	2	1,8	0	0	0,16
Oclusão subaguda do <i>stent</i>	1	0,9	0	0	0,32
Complicações não cardíacas	4	3,6	1	0,9	0,18
Total de complicações	10	9,1	1	0,9	0,006

3.4 Resultados da fase II: médio prazo (eventos acima de 1 ano)

- **Evolução clínica**

Os pacientes foram avaliados em seguimento, que variou entre 12 meses e 24 meses, com média de 17 meses.

No GI, dos 111 pacientes avaliados nesse período, 95 (85,6%) permaneceram assintomáticos e livres de qualquer tipo de evento. No GII, entre os 109 pacientes, 87 (79,8%) permaneceram sem eventos (Tabela 13).

Tabela 13 Evolução tardia nos grupos estudados

Evolução (eventos)	Grupo I n=111		Grupo II n=109		Valor de p
	n	%	n	%	
Livre de eventos	95	85,6	87	79,8	0,25
Angina pectoris	11	9,9	15	13,8	0,38
Óbito cardíaco	4	3,6	6	5,5	0,50
Óbito não cardíaco	1	0,9	1	0,9	0,96
Total de eventos	16	14,4	22	19,2	0,26

Onze pacientes (9,9%) do GI apresentaram retorno dos sintomas de angina. Houve 5 (4,5%) óbitos tardios, sendo 4 óbitos (3,6%) relacionados à doença cardiovascular. Um paciente (0,9%) apresentou reestenose comprovada com quadro clínico de IAM, foi submetido à ICP primária, mas evoluiu para óbito hospitalar. Os outros três óbitos cardíacos foram por quadro de insuficiência cardíaca (IC), em pacientes com idade acima de 88 anos. Um paciente (0,9%) de 93 anos apresentou óbito não cardiovascular, relacionado à idade avançada (Tabela 13).

No GI, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi 98,1% em seis meses; 96,2% em um, dois e três anos (Figura 1). A curva de Kaplan-Meier livre de eventos para o GI foi 94,6% em seis meses; 90,1% em um ano; 83,9% em 18 meses e 69,9% em 24 meses (Figura 2).

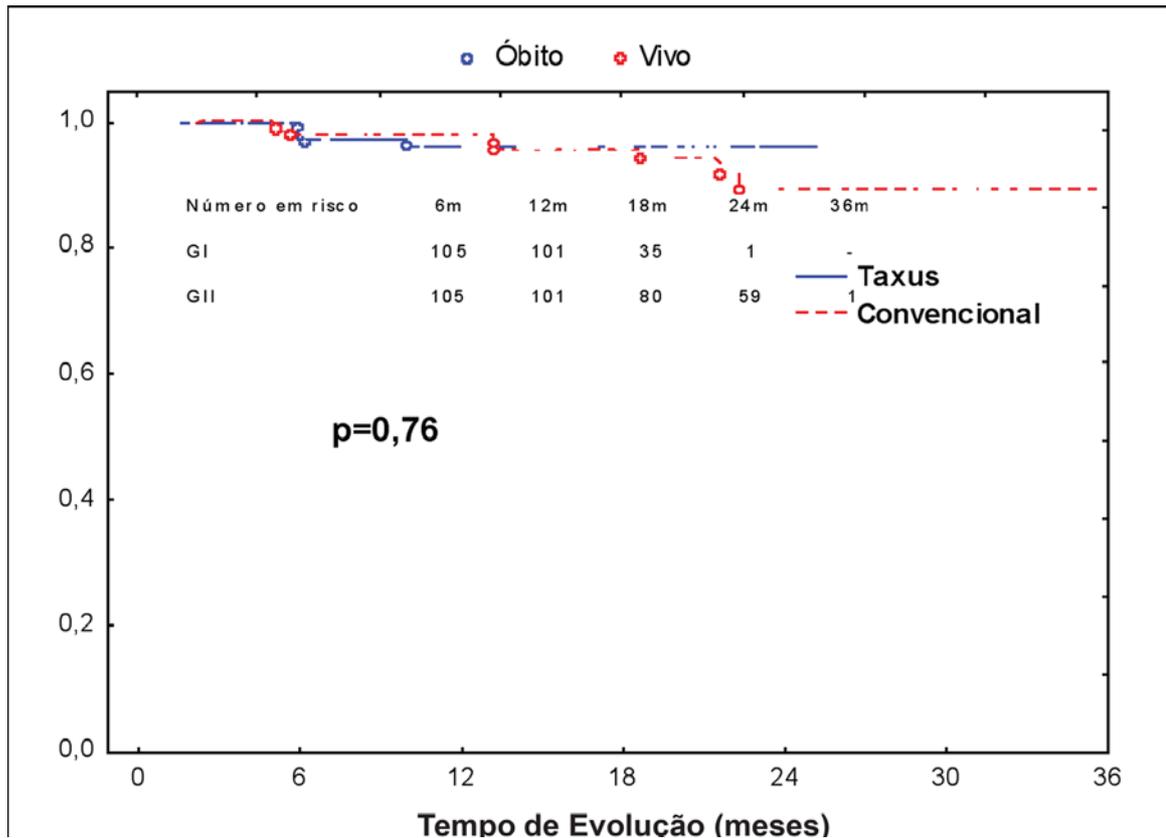


Figura 1 Curva de óbitos no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional)

No GII, 15 pacientes (13,8%) apresentaram retorno dos sintomas de angina. Houve 7 (6,4%) óbitos tardios, sendo 6 óbitos (5,5%) relacionados à doença cardiovascular. Nenhum dos cinco pacientes que evoluiu para óbito havia sido submetido a qualquer tipo de nova intervenção. Um paciente de 90 anos apresentou morte súbita. Os outros apresentaram angina instável e evoluíram para óbito na internação. Um deles apresentou quadro laboratorial compatível com IAMSSST. Um paciente (0,9%) de 70 anos apresentou óbito não cardiovascular, relacionado a um carcinoma pulmonar (Tabela 13).

No GII, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi 98,1% em seis meses; 98,1% em um ano e de 89,3% em dois e três anos (Figura 1). A curva de Kaplan-Meier livre de eventos no GII foi 97,2% em seis meses; 93,5% em um ano; 89,1% em 18 meses e 83,2% em 24 meses (Figura 2).

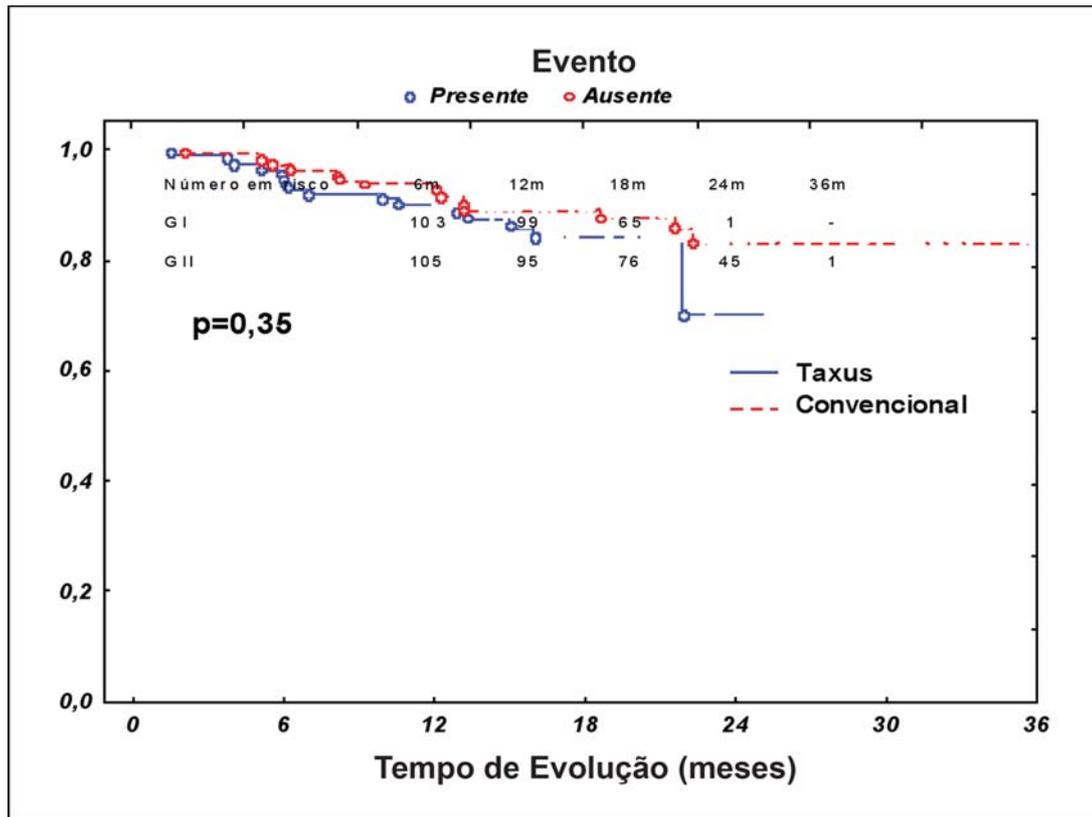


Figura 2 Curva de eventos no Grupo I (Taxus) e Grupo II (convencional)

• Reestenose Angiográfica Comprovada

No GI, 11 pacientes apresentaram angina, sendo que 7 (6,3%) pacientes devido à reestenose angiográfica. A reestenose relacionada ao número de lesões foi 7 em 168 (4,1%) (Tabela 14). Seis (5,4%) pacientes realizaram nova revascularização da lesão-alvo através da ICP. Uma paciente (0,9%) apresentou reestenose oclusiva, considerada inabordável para nova revascularização. Essa paciente foi tratada clinicamente, por estar assintomática e por haver uma grande rede de colaterais protegendo o vaso-alvo.

A curva de Kaplan-Meier livre de reestenose para o GI foi 96,4% em seis meses e um ano; 93,2% em 18 meses e 77,6% em 24 meses (Figura 3).

Apenas seis pacientes assintomáticos fizeram cateterismo de controle e nenhum apresentou reestenose angiográfica.

O GII apresentou 14 (12,8%) casos de reestenoses por paciente. Houve 14 (9,8%) reestenoses em relação ao número de lesões ($p=0,0489$) (Tabela 14). Todos os pacientes apresentaram angina. Seis (5,5%) realizaram nova revascularização da lesão-alvo através da ICP. Sete pacientes (6,4%) estão sendo tratados clinicamente (Tabela 15).

A curva de Kaplan-Meier livre de reestenose para o GII foi 98,2% em seis meses; 94,4% em um ano; 93,3% em 18 meses e 24 meses (Figura 3). Apenas dois pacientes assintomáticos foram submetidos ao cateterismo de controle tardio, e nenhum apresentou reestenose angiográfica.

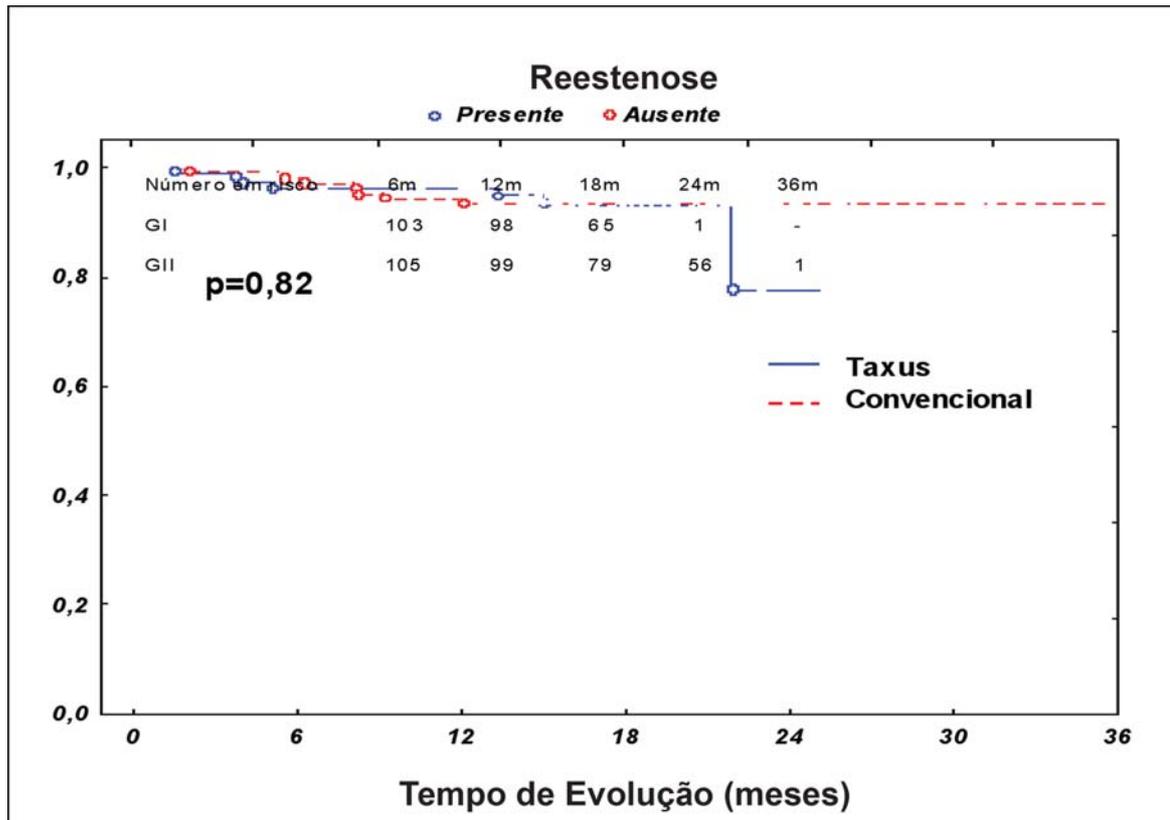
Tabela 14 Reestenose angiográfica por paciente e por lesão nos grupos estudados (dados referentes aos pacientes reavaliados angiograficamente)

Reestenose angiográfica + progressão da DAC	Grupo I n=111 168 lesões		Grupo II n=109 143 lesões		Valor de p
	n	%	n	%	
Reestenose angiográfica por paciente	7	6,3	14	12,8	0,099
Reestenose angiográfica por lesão	7	4,1	14	9,8	0,0489
Lesão “de novo”	4	3,6	1	0,9	0,181

Tabela 15 Novas intervenções – eventos nos grupos estudados

Tipo de intervenção	Novas intervenções – eventos (*)				Valor de p
	Grupo I		Grupo II		
	n	%	n	%	
ICP em reestenose	3	2,7	6	5,5	0,29
ICP: lesão “de novo”	3	2,7	1	0,9	0,32
Cirurgia na reestenose	3	2,7	1	0,9	0,32
Cirurgia (“de novo”)	1	0,9	0	0	0,32
Tratamento clínico	1	0,9	7	6,4	0,029
Total de pt com eventos	11	9,9	15	13,8	0,38
Total de nova ICP	6	5,4	7	6,4	0,75
Total de cirurgias	4	3,6	1	0,9	0,18
Total intervenções	10	9,1	8	7,2	0,65

(*) excluídos os óbitos; pt=pacientes; ICP=intervenção cardíaca percutânea



- **Lesões “De Novo” (Progressão da doença)**

Alguns pacientes apresentaram sintomatologia de angina, independente das reestenoses. Nestes não havia reestenose no *stent*, mas surgimento de outros pontos de obstrução, fora da lesão-alvo.

No GI, 4 (3,6%) pacientes apresentaram progressão da doença aterosclerótica em outros segmentos (Tabela 15). Três foram encaminhados à nova ICP e uma paciente foi encaminhada para cirurgia.

No GII, 1 paciente (0,9%) com angina apresentou lesão “de novo”, e foi tratado com ICP com SMC (Tabela 15).

3.5 Resultados da análise custo-efetividade

Resultado comparativo entre os grupos

A árvore de decisão foi modelada com a frequência de reestenose detectada no grupo de pacientes com implante do SF (6,3%) versus reestenose detectada no grupo de pacientes com implante do SMC (12,8%), no período de 17 meses de acompanhamento e os respectivos custos. As Figuras 4 e 5 representam a árvore de decisão com as frequências de ocorrência nos dois grupos e os respectivos custos, e sumariza a relação entre o custo e a efetividade.

Durante o período analisado, os SMC foram adquiridos por valores que variaram de R\$ 2.500,00 a R\$ 3.500,00, e os SF numa variação de R\$ 10.000,00 a R\$ 15.000,00.

O custo final do implante do SF, ponderado pelas frequências de ocorrências da reestenose (6,3%), foi R\$ 17.290,00 vs R\$ 7.700,00 para o implante do SMC, também ponderado para a frequência de reestenose (12,8%). O benefício líquido do implante do SF foi 6,3 % de redução de reestenose, com incremento no custo de R\$ 9.590,00.

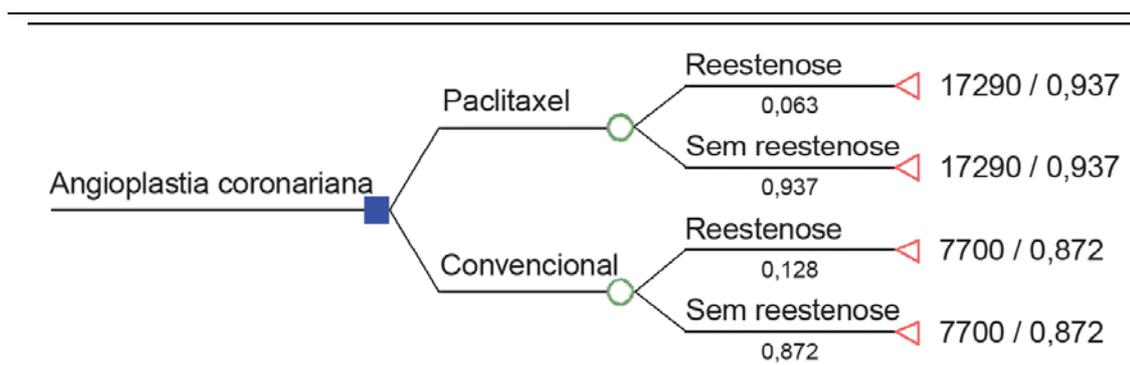


Figura 4 Árvore de decisão da análise custo-efetividade do GI (paclitaxel) versus GII (convencional) em 12 meses

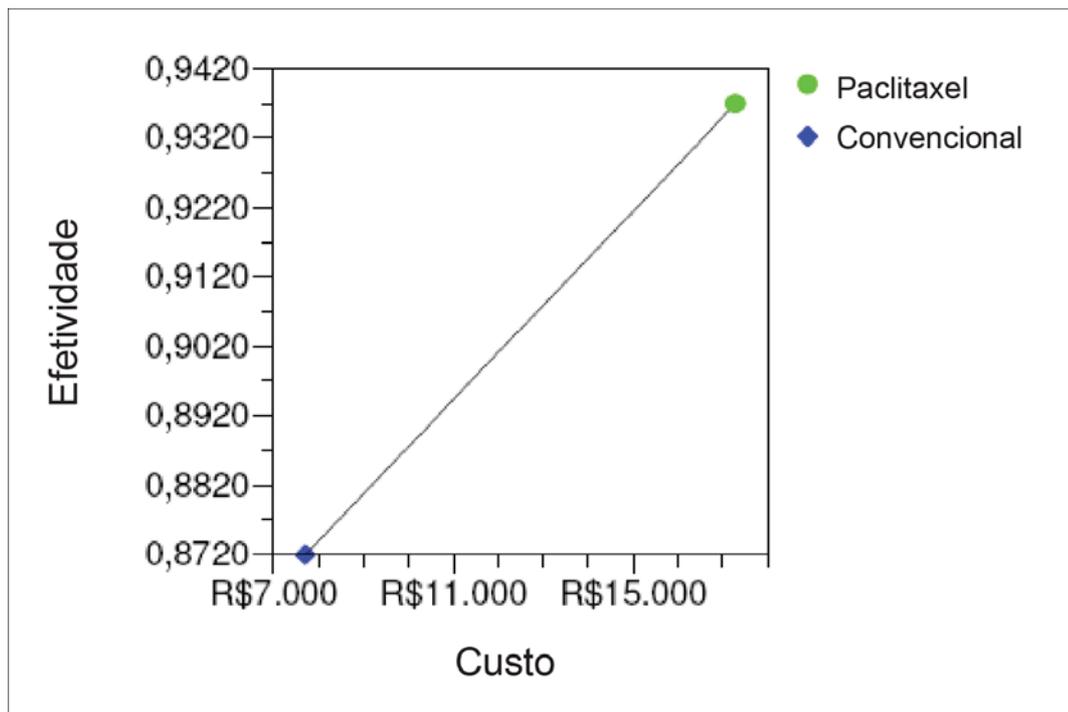


Figura 5 Análise custo-efetividade do GI (paclitaxel) versus GII (convencional)

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), isto é, a divisão da diferença de custos entre o SF vs SMC, pela diferença de efetividade (“sobrevida livre de reestenose em um ano”) foi R\$147.538,00 por reestenose evitada. O Quadro 3 resume os resultados da análise de custo-efetividade.

Quadro 3 Resultado da análise de custo-efetividade do GI (paclitaxel) versus GII (convencional)

	Paclitaxel	SMC
Custo	R\$ 17.290,00	R\$ 7.700,00
Custo incremental	R\$ 9.590,00	
Efetividade	0,937	0,872
Efetividade incremental	0,065	
Custo-efetividade	R\$ 18.452,00	R\$ 8.830,00
	por reestenose evitada	por reestenose evitada
RCEI	R\$ 147.538,00	

RCEI=relação custo-efetividade incremental; SMC=stent metálico convencional

Resultado do cálculo do score de propensão para RCEI e reestenose (Tabela 16) considerando-se diversos estratos e as variáveis: idade, presença de diabetes mellitus, diâmetro do *stent* (<3,2mm) e comprimento >18mm.

Tabela 16 Escore de propensão para RCEI e reestenose

Estratos	SMC (n)	SF (n)	Idade >72 anos (%)	Diabetes (%)	Diâmetro ≤3,2mm (%)	Comprimento >18mm (%)	Reestenose (%)	RCEI (R\$)
1	27	7	7,4	2,3	6	0,5	30	1.526,40
2	35	32	28,6	2,3	25,3	5,5	60,8	1.091,86
3	6	10	0,0	0,0	7,4	7,4	14,7	2.167,19
4	4	24	12,9	12,9	11,5	1,4	24,9	Efic. equiv.
5	12	35	5,1	5,1	21,7	21,7	41,9	536,33
6	3	22	11,5	11,5	11,5	11,5	21,7	4.776,96

SMC=*stents* metálicos convencionais; SF=*stents* farmacológicos; RCEI=razão custo-efetividade incremental; Efic. equiv.=eficácia equivalente

Resultado do cálculo do escore de propensão para RCEI e sobrevida em 1 ano (Tabela 17) considerando-se diversos estratos e as variáveis: idade, presença de diabetes mellitus, diâmetro do *stent* <3,2mm e comprimento >18mm.

Tabela 17 Escore de propensão para sobrevida em 1 ano

Estratos	SMC (n)	SF (n)	Idade >72 anos (%)	Diabetes (%)	Diâmetro ≤3,2mm (%)	Comprimento >18mm (%)	Reestenose (%)	RCEI (R\$)
1	27	7	7,4	2,3	6	0,5	30	7.143,04
2	35	32	28,6	2,3	25,3	5,5	60,8	5.132,89
3	6	10	0,0	0,0	7,4	7,4	14,7	10.550,37
4	4	24	12,9	12,9	11,5	1,4	24,9	Efic. equiv.
5	12	35	5,1	5,1	21,7	21,7	41,9	2.402,46
6	3	22	11,5	11,5	11,5	11,5	21,7	22.263,37

SMC=*stents* metálicos convencionais; SF=*stents* farmacológicos; RCEI=razão custo-efetividade incremental; Efic. equiv.=eficácia equivalente

3 DISCUSSÃO

Este estudo não randomizado, envolvendo pacientes do “mundo real”, demonstrou que os SF não apresentaram custo-efetividade em relação aos SMC. Os resultados clínicos, no período hospitalar e em médio prazo, foram similares nos dois grupos, entretanto, a reestenose analisada por lesão foi maior nos SMC.

Os custos da técnica de ICP são elevados desde a sua concepção, mas depois do início da utilização dos SMC, o leque de indicações foi aumentado e conseqüentemente houve incremento desses custos com a introdução dos SF. A segurança nos implantes de *stents* foi corroborada com a utilização universal da dupla terapia antitrombótica (clopidogrel e aspirina) na profilaxia da trombose, principalmente nos primeiros dias após o implante.⁶²⁻⁶⁶

O estudo FIM, conduzido pelo médico brasileiro José Eduardo Sousa,³⁹ iniciando a era dos SF, trouxe novos augúrios de um resultado tardio melhor. O desenvolvimento dos dois principais SF (paclitaxel e rapamicina) proporcionou *pari passu* taxas menores de reestenose, mas ocasionou aumento no custo inicial do tratamento. Embora as indicações venham aumentando, a quantidade de *stents* utilizados a cada dia e o custo unitário dos SF mantêm-se elevados. A estreita relação no custo-efetividade (CE) desses *stents* deve ser entendida no âmbito das diversas variáveis clínicas, assim como nos diferentes países e regiões onde são utilizados.

Análise da Coorte

Neste modelo de “vida real”, os pacientes do GI apresentaram diferenças em relação aos fatores de risco, comorbidades e gravidade quando comparados ao GII.

Perfil Clínico e Angiográfico

Características clínicas

A análise mostrou que a distribuição por sexo, idade e presença de hipertensão foi semelhante em ambos os grupos. Esses dados são superpostos aos encontrados por Anderson et al,⁶⁷ cujo perfil de 412.617 pacientes submetidos à ICP foi publicado nas Diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia, em 2005. Em sua casuística, o percentual de diabetes mellitus (31,0%) foi superior ao GII (17,4%) e

inferior ao GI (54,0%) do presente estudo. Nessa Diretriz, a percentagem de história familiar foi 39%, cujo valor apresenta-se numericamente próximo ao encontrada no GII (38,7%), o qual foi superior ao GI (22,1%).

Embora haja especulações sobre o maior risco da ICP em pacientes previamente revascularizados, os resultados e as complicações são semelhantes aos dos indivíduos não operados.^{68,69} No presente contexto, a percentagem dos pacientes no GII foi apenas 5,5%. No GI foi 21,7%, semelhante ao encontrado na diretriz de Anderson,⁶⁷ com 22% dos casos. Esse autor descreve ainda quadros de IAM prévio em 31%, similar ao GII (28,4%) que, por sua vez, são inferiores aos do GI (48,6%).

Na apresentação clínica, embora tenha havido maior número de SCA no GI (43,3%) do que no GII (32,0%), pelo tamanho da amostra não houve diferença estatística. Esses dados estão abaixo do percentual encontrado na experiência brasileira, recentemente demonstrada por Queiroga et al,⁷⁰ avaliando os dados do registro da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC), com 55,8% de SCA em homens e 56,5% em mulheres.

Características angiográficas

Quanto às características angiográficas, apresenta-se um percentual de envolvimento arterial que em muito se assemelha aos encontrados no CENIC.⁷⁰ Os pacientes uni e biarteriais não apresentaram variação entre os grupos. Entretanto, o número de pacientes triarteriais foi o dobro no GI. A função do VE, que classicamente é um preditor de eventos hospitalares e tardios,⁶⁷⁻⁷⁰ foi muito mais comprometida no GI. Esses dados podem estar relacionados ao viés de seleção, tendo em vista que os pacientes com quadros clínicos de maior comorbidade e/ou que apresentavam lesões mais complexas tiveram indicação do implante de SF.

Na ampliação das indicações da ICP em pacientes e lesões mais complexas, rotularam-se os conceitos baseados nas recomendações iniciais dos fabricantes dos *stents Cypher® e Taxus®*, em “*on label*” (indicações de bulário) e as indicações “*off label*” (fora de bulário). Resumidamente, pode-se concluir que as indicações “*on label*” são as lesões de mais fácil abordagem, em artérias nativas calibrosas, nos quadros de pacientes estáveis. As indicações de tratamento para lesões mais complexas tais como: vasos finos, lesões longas, oclusões totais crônicas, bifurcações, lesões em TCE, reestenose, multiarteriais, lesões em enxertos de

safenas e pacientes com IAM, são consideradas indicações “*off label*”. Atualmente, a expansão das indicações assegura o tratamento percutâneo nas lesões “*off label*” em mais de 60% dos casos.⁷¹

Em relação à complexidade das artérias tratadas, a presente série mostra que o GI abordou mais lesões do tipo “*off label*”. As artérias no GI apresentavam diâmetros expressivamente menores do que no GII, com $p=0,006$. Esse fato repetiu-se em relação ao comprimento dos *stents*, com $p<0,0001$, demonstrando que o comprimento total de lesões foi maior no GI. O envolvimento do TCE ($p=0,022$), anastomoses distais das safenas ($p=0,008$) e lesões mais graves do tipo B2 ($p=0,013$) também foram observados. Inequivocamente, nota-se uma maior proporção de lesões do tipo “*on label*” no GII ($p=0,0002$).

Em um grande registro, Marroquin et al.⁷² compararam SF vs SMC, e as lesões “*on label*” vs “*off label*”. Foram 3.858 pacientes, avaliados em 10 anos. No grupo “*on label*”, comparando SF vs SMC, o óbito e IAM não foram diferentes ($p=0,42$). No grupo “*off label*”, as taxas de óbito e IAM foram 7,5% para o grupo SF e 11,6% para o grupo de SMC ($p<0,001$). A necessidade de nova revascularização no grupo “*on label*” foi 7,7% vs 13,4%, respectivamente, para SF e SMC; enquanto que no grupo “*off label*” foi 12,7% (SF) vs 17,5% (SC), sendo ambos significativamente favoráveis ao SF.

Comparada ao registro de Marroquin et al.,⁷² na presente investigação, o fato de os SF abordarem mais lesões rotuladas como “*off label*” também não apresentou, como ver-se-á adiante, impacto desfavorável nos resultados imediatos e/ou na evolução desses pacientes.

Fase Hospitalar

No período hospitalar, o tempo de internação foi indiferente nos GI e GII, entretanto, as complicações hospitalares foram maiores no GI. Isso foi evidente desde os dois óbitos (pacientes excluídos) até as outras complicações no GI. Foram 10 (9,1%) complicações no GI (vasculares, trombose subaguda, edema agudo de pulmão e não cardíacas) e apenas uma no GII (0,9%), $p=0,006$.

Eichhofer et al.,⁷³ comparando as vias radial e femoral em 12.951 pacientes consecutivos submetidos à ICP, constataram que a via femoral foi utilizada em pacientes mais complexos e associada à maior ocorrência de eventos cardíacos maiores (3,1% vs 1,6%; $p<0,001$) e de complicações vasculares (2,1 vs 0,6%;

$p < 0,001$). Considerando as complicações vasculares e cardíacas, esses números se superpõem aos da casuística aqui estudada.

A trombose subaguda precoce, no período hospitalar, ocorreu em apenas um (0,9%) paciente do GI, sendo considerada trombose definitiva segundo os critérios estabelecidos por Mauri et al.,⁷⁴ por ter comprovação angiográfica. A incidência de trombose precoce mostrou-se semelhante à encontrada por Mauri,⁷⁴ quando avaliou *stents* com paclitaxel (0,7%) e aos 3.548 pacientes (5.422 lesões) com SF do Registro Dinamarquês com 0,65% de tromboses.⁷⁵ O registro brasileiro DESIRE, descrito por Sousa et al.,⁷⁶ mostrou taxas de trombose precoce de 0,38% (8 em 2.081) nos pacientes tratados com SF.

Os dados aqui encontrados apresentam, globalmente, uma incidência maior de complicações do GI, e corroboram a maior gravidade clínica desses pacientes. Entretanto, não estabeleceram nenhuma correlação entre as complicações e as características angiográficas dos pacientes tratados.

Fase Tardia (acompanhamento)

Sobrevida sem eventos

Os resultados tardios dos ensaios randomizados RAVEL⁷⁷ e SIRIUS⁷⁸ demonstram de modo marcante a eficácia do SF (sirolimus) em comparação ao SMC. Reunindo 1.338 pacientes, essas séries incluíram pacientes com angina estável e instável, diabéticos e não diabéticos, com lesões “*on label*”. Em um ano, no estudo RAVEL, houve 94% de pacientes livres de eventos nos SF e 70,7% nos SMC ($p < 0,0001$). Analogamente, no estudo SIRIUS, os resultados foram: 91,7% vs 77,7% ($p < 0,001$). Na avaliação do SF com paclitaxel, o estudo TAXUS IV,^{50,79} com 1.326 pacientes, mostrou 96,8% sem eventos comparados aos 87,5% no grupo-controle ($p < 0,0001$).

Neste levantamento, no período de 12 a 24 meses (média=17 meses), 95 (85,6%) pacientes do GI estavam assintomáticos e livres de eventos, comparados aos 87 (79,8%) do GII, sem diferença estatística ($p = 0,25$). Esses números devem ser entendidos como um bom resultado global para ambos os grupos, principalmente quando os eventos são separados por categorias. Os quadros de angina ocorreram em 9,9%, no GI e 13,8% no GII, sem diferença estatística, com $p = 0,38$.

Mortalidade e Trombose Tardia

No presente estudo, o número de óbitos tardios [GI= 5 (4,5%) vs GII= 7 (6,4%), p=NS], encontrados para os dois grupos, foi maior do que nos estudos RAVEL⁷⁷ e SIRIUS.⁷⁸ Entretanto, esse percentual não ultrapassou os valores obtidos no registro de “mundo real” (RESEARCH),⁵² com aproximadamente 8% de mortalidade em ambos os grupos. Cabe ressaltar que três dos cinco óbitos do GI ocorreram em pacientes octogenários, sendo os óbitos relacionados à ICC. O quarto óbito foi por causa natural em um paciente de 93 anos.

A comparação do SF com paclitaxel e SMC, demonstrada em 38 ensaios (18.023 pacientes), mostrou taxa de trombose tardia definitiva elevada: 3,57% (p=0,0071).⁸⁰ O registro DESIRE⁷⁶ mostrou trombose tardia de 0,77% em um ano. O estudo BASKET⁸¹ revelou, após seis meses, taxas de trombose definitiva semelhantes nos dois grupos SF=0,8% e SMC=1,4%, p=0,50. Entretanto, a trombose relacionada aos eventos, morte e IAM foi duas vezes maior nos SF (1,3 vs 2,6%; p=0,23).

O presente relato mostrou uma trombose definitiva tardia (0,9%) no GI. Esse paciente apresentou quadro de reestenose, com trombos, elevação de enzimas e foi submetido à ICP de emergência. Independente do bom resultado, o paciente apresentou morte cardíaca em três semanas após a ICP.

No GII, dos sete óbitos, apenas um não estava relacionado à doença cardíaca, mas não foi possível estabelecer critérios para o diagnóstico de trombose tardia.

Reestenose

Especificamente nas ICP, para justificar tratamentos de alto custo, deve-se entender bem a reestenose, pois esta é a doença que os SF tratam e/ou evitam. Os preditores da reestenose são: diâmetro do vaso, extensão da lesão, número de *stents* implantados e DAC nos diabéticos.^{82,83} Não se deve perder de vista que a meta não é a economia, mas uma boa relação custo-efetividade, que está diretamente ligada à reestenose.

Os ensaios randomizados RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS e E-SIRIUS reuniram 1.791 pacientes, comparando SF (rapamicina) e SMC.^{77,78,84,85} A reestenose global foi reduzida para taxas abaixo de 10%. Os SMC tiveram reestenose de 35% (p<0,001). Os estudos compilados com SF à base de paclitaxel vs SMC (TAXUS de I

até VI)86,87 envolveram 3.445 pacientes randomizados e de perfil de risco clínico variado. A reestenose angiográfica segmentar também foi reduzida de modo significativo (12,3% vs 29,9%; $p < 0,001$).

Na presente investigação, a reestenose angiográfica foi comprovada em 7 (6,3%) pacientes no GI e em 14 (12,8%) do GII, porém não houve diferença estatística ($p = 0,099$), mesmo o GII tendo o dobro de reestenoses. Entretanto, quando se compara a reestenose em relação ao número de lesões abordadas, observa-se maior reestenose no GII: GI=168 lesões, com 7 (4,1%) reestenoses; e no GII, 143 lesões, com 14 (9,8%) reestenoses ($p = 0,0489$).

Na casuística apresentada, o tamanho do *stent* foi o fator preponderante em relação à reestenose, com $OR = 6,75$ e $RR = 4,37$. A tradução para esses valores é que os pacientes do GII tinham 4,3 vezes mais chances de reestenose do que os do GI.

Para uma população de alta complexidade, a taxa global de reestenose de 6,3%, em apenas sete pacientes, foi excelente. Esses números representam um profundo impacto na melhora dos resultados da ICP em pacientes mais graves.

Por se tratar de pacientes atendidos em instituições privadas, a conduta do médico assistente foi inalterada. Sendo assim, não se realizou o cateterismo de controle de forma rotineira em todos os pacientes. Por isso o seguimento angiográfico foi realizado, na maioria das vezes, em pacientes sintomáticos ou com testes provocativos positivos para isquemia miocárdica. No Grupo I, apenas 6 pacientes assintomáticos foram submetidos ao cateterismo-controle, enquanto que no Grupo II apenas 2. Em ambos os grupos, não houve reestenose angiográfica nos pacientes assintomáticos. Os pacientes que receberam *stent* farmacológico e convencional (híbrido), e que haviam sido alocados no GI por terem lesões complexas e isquemia na área correspondente ao local do implante dos SF, permaneceram assintomáticos.

Lesões “de novo”

As lesões “de novo” ocorreram em 4 (3,6%) pacientes no GI e em 1 (0,9%) paciente no GII, com $p = 0,181$. Mesmo sem diferença significativa, foi mais um fator de acréscimo para a realização de novas intervenções no GI e, sem dúvida, mais uma contribuição para a elevação de custos. Na literatura, não há relatos sobre o impacto financeiro da nova revascularização nas lesões “de novo”.

Novas intervenções

O tratamento clássico da reestenose é a realização de ICP com SF. Em recente meta-análise, Dibra et al.⁸⁸ acompanharam 1.230 pacientes com reestenose, por um período de nove meses. Houve menos intervenções tardias com SF, quando comparados ao cateter-balão e à braquiterapia (RR=0,35; IC95%, 0,25 a 0,49; $p<0,01$). Não houve diferença entre os grupos com relação à mortalidade ou IAM (RR=1,04; IC95%, 0,54 a 2,03; $p=0,6$). Geralmente, as lesões “de novo” são abordadas por outra ICP.

Na atual análise, ocorreram 10 (9,1%) novas intervenções no GI e 8 (7,2%) no GII, com $p=0,65$. No GI, houve 6 (5,4%) RLA (3 ICP e 3 CRM). O GII teve 7 RLA (6,4%; $p=0,75$).

No GI, dos 4 pacientes com lesão “de novo”, 3 (2,7%) fizeram ICP com SF (rapamicina) e 1 paciente (0,9%), cirurgia. O paciente com lesão “de novo” no GII foi submetido à ICP.

Observou-se maior número de ICP do que de cirurgias, em ambos os grupos. Foram 6 (5,4%) novas ICP no GI, e 7 (6,4%) no GII ($p=0,75$). Em contrapartida, foram 4 (3,6%) CRM no GI e 1 (0,9%) no GII ($p=0,18$).

Houve diferença significativa apenas em relação à abordagem clínica, pois no GI somente 1 paciente (0,9%) e no GII 7 (6,8%) pacientes foram tratados clinicamente ($p=0,029$). Talvez, por não terem sido revascularizados, ainda apresentassem episódios de angina.

Ambos os grupos tiveram boa resolução final pela ICP: GI com 101 (90,9%) e GII com 94 (86,2%). Isso demonstra que a reprodutibilidade do método está relacionada à sua excelência e não aos grupos estudados.

Resumidamente, o GI que abordou uma coorte de pacientes do “mundo real”, com perfil clínico complexo, mostrou 85,6% dos pacientes sem eventos. Reportando-se aos 4 óbitos em idosos e 4 lesões “de novo”, que elevaram o número de eventos, conclui-se que a temida reestenose não foi o maior problema nesse grupo. Deve-se ressaltar que os pacientes do GII apresentaram resultados bastante satisfatórios para um grupo tratado com SMC.

Esse bom resultado tardio no GII foi o responsável por uma sobreposição de valores nas curvas de óbitos, sobrevida livre de eventos e reestenose nos dois grupos (Figuras 1-3).

Analisando todos os fatores que tiveram impacto na reestenose, observa-se que as diferenças entre os dois grupos foram: incidência de maior número de pacientes diabéticos, história familiar para DAC, IAM, ICP e CRM prévios, IAMSSST, disfunção do VE, pacientes triarteriais, lesões em TCE, lesões em 1/3 médio e anastomose distal, lesões B2, número de *stents* por paciente e menor diâmetro com maior comprimento. Como apresentado anteriormente, a regressão logística só demonstrou destaque para o tamanho do *stent*.

Análise dos Custos

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil,⁸⁹ com impacto significativo no orçamento do Ministério da Saúde. No ano de 2002 ocorreram 1.216.394 internações decorrentes de doenças do aparelho circulatório, representando 10,3% do total das internações no Sistema Único de Saúde (SUS). Em relação ao valor financeiro, este correspondeu a 17% do total, superando todos os outros grupos de especialidades isoladamente, segundo dados do Datasus – Ministério da Saúde, 2002.⁹⁰

O tratamento de excelência de diversas doenças demanda uma necessidade de recursos financeiros muito elevados para se atingir resultados satisfatórios. Entretanto, analisando princípios econômicos na área da saúde, depara-se com a regra do retorno reduzido, com as seguintes prerrogativas: os recursos investidos em uma forma de terapia fornecem um grande retorno, mas para cada gasto adicional, esse retorno se torna cada vez menor, atingindo um limiar máximo de saturação. Depois desse ponto, qualquer custo adicional não resultará em benefício para a saúde, podendo até se tornar uma ação negativa, iatrogênica. Os melhores resultados, sem dúvida, estão relacionados aos investimentos aplicados na saúde em um ponto que antecede o ponto de saturação. A avaliação dos custos mostra em que ponto um determinado procedimento provê melhora na saúde, na sobrevivência e principalmente na qualidade de vida. Essa avaliação sobrecarrega o custo do serviço pelo efeito na saúde (melhoria na expectativa de vida).⁹¹

Moreira et al.⁹¹ postulam que custo-efetividade é um dos três métodos de comparação entre tratamentos. Além desse, temos: o custo-minimização ou austoidentificação (útil para comparar drogas com efeitos clínicos similares) e o custo benefício (expressa em valores monetários, o custo de determinado tratamento por ano). A efetividade é a propriedade de uma abordagem que funciona

no mundo real, na prática do dia a dia. Ela não é expressa em unidades monetárias e tem como propriedade intrínseca a definição do objetivo da análise. Por exemplo: anos de vida, qualidade de vida, reestenose etc.

O custo-efetividade (CE) relaciona custos com os desfechos de saúde e compara o valor relativo entre as terapias. Traduz a diferença de custos entre duas formas de tratamento. O valor monetário é dividido pela diferença entre as suas efetividades, expressa em anos de vida ganhos (expectativa de vida) ou outros eventos prevenidos ou evitados.

O custo-utilidade é a medida do CE, expressa em anos. Seu resultado pode ser expresso em unidades YLS (*year of life saved*) ou unidades QALY (*quality-adjusted life-year*).⁹² O QALY é uma medida do potencial da doença, incluindo tanto a qualidade como a quantidade de vida. É utilizada como um meio de avaliar a relação custo benefício de uma intervenção terapêutica.

Em valores monetários, regra geral, admite-se que terapias com custos abaixo de USD 20.000/QALY sejam muito favoráveis; entre USD 20.000 e USD 40.000/QALY sejam consistentes com as intervenções habituais e, acima de USD 40.000/QALY sejam pouco favoráveis. O custo-efetividade de uma determinada intervenção varia de acordo com o risco global individual ou populacional.⁹¹

Custo dos Stents Farmacológicos

Estudos randomizados

Colombo et al.,⁹³ em 2004, vaticinaram que no primeiro ano as diferenças de qualidade vida são perceptíveis entre os pacientes com e sem reestenose, principalmente quando se analisa a qualidade de vida ajustada por ano ganho. Estima-se que para os SF, os valores de USD 50.000 estejam satisfatórios.

Cálculos matemáticos, descritos por Cohen et al.,⁹⁴ comprovam que a reestenose em valores absolutos acima de 18% elevam os custos do sistema de saúde de tal forma que compensam o uso de SF. Por outro lado, em taxas de reestenose entre 13% e 14%, o uso de SF ocasiona custos adicionais, variando entre USD 800 e USD 1.000 para cada paciente tratado. Existem outros dados mostrando a diferença em USD 2.500, com uma economia de USD 10.000, por revascularização evitada. A tradução é que, custos ligeiramente superiores podem compensar, pela maior sobrevida, ou para expectativa da qualidade de vida ajustada por anos de vida adicionais, ou seja, o tratamento é custo-efetivo.

O estudo SIRIUS analisou comparativamente os SF (CY) vs SMC em 1.058 pacientes com DAC complexa, durante um ano. O custo hospitalar foi de USD 2.905 por paciente CY ($p < 0,001$). Em um ano, a diferença diminuiu para USD 2.571, com custo agregado de USD 309 ($p = \text{NS}$). A RCEI por RLA evitada foi de USD 1.650, com QALY de USD 27.540. Em cinco anos, a taxa de RVA diminuiu 60,4%, e o CE foi abaixo de USD 10.000, por repetida revascularização evitada. Outro dado importante esteve relacionado aos pacientes com características anatômicas específicas: os pacientes com artérias de calibre abaixo de 2,5mm apresentaram custos adicionais de USD 1.256 com uso dos SMC; os pacientes com artérias de comprimento acima de 20mm tiveram custos adicionais de USD 1.055.^{51,95} Esses dados estão em consonância com os achados do presente estudo, os quais revelam que nas lesões longas, a reestenose foi maior, principalmente no GII (4,3 vezes mais chances de reestenose do que os do GI), embora na coorte não tenha havido um efetivo impacto sobre os custos.

No estudo RAVEL, van Hout et al.⁹⁶ trataram 238 pacientes com anginas instáveis e estáveis. A comparação do CY com SMC mostrou, em um ano, 23% de pacientes sem eventos, em favor dos SF. O custo adicional inicial foi de USD 1.286. A diferença de 11%, em relação aos eventos ocasionou um custo final de USD 166, em um ano. A conclusão é que houve um bom equilíbrio entre CE, mas para lesões complexas ainda se necessitam dados adicionais.

No estudo canadense C-SIRIUS, Rinfret et al.⁹⁷ compararam os CY vs SMC em pequenos vasos, durante um ano. O CY reduziu a RVA de 22% para 4% ($p = 0,015$). Utilizando 1,5 *stent* por lesão, com o custo do SF em USD 2.700 e do SMC em USD 700, a RCEI foi de USD 11.275 por reestenose evitada. Esses valores são considerados limítrofes para os padrões canadenses (USD 12.551). Usando 1,2 *stent* por paciente, a RCEI melhora para USD 7.941 por reestenose evitada. Essa publicação evidencia que lesões longas em pequenos vasos acarretam aumento dos custos, mas a RCEI é favorável principalmente nos pacientes de maior risco.

O estudo TAXUS IV^{50,98} randomizou 1.314 pacientes uniarteriais, comparando SF vs SMC. Houve redução de 12,2 eventos para cada 100 pacientes. A diferença de custos em um ano foi USD 572 por paciente e a RCEI foi USD 4.678 por RLA evitada, com QALY ganho de USD 47.798. Houve redução de eventos, com moderado aumento de custos.

Lacey et al.⁹⁹ compararam *stents* TX e SMC por um ano e demonstraram custos de USD 20.170 para o SF e USD 19.327 para o SMC. A taxa de RLA foi 5,36% para os SF e 16,43% para os SMC. O CE para cada RLA evitada foi USD 7.615. Os diabéticos, que tiveram mais eventos, apresentaram o CE de USD 1.585, por reestenose evitada.

Kaiser et al.,⁸¹ no *BASKET Trial*, englobaram 826 pacientes sem diferenças entre as características das populações. Eram 1.281 lesões “de novo”, usando os *stents* CY (264), TX (281) e SMC (281), avaliadas por seis meses. A redução de eventos nesse estudo foi 44%. A reestenose foi 7,2% nos SF e 12,1% nos SMC (OR=0,56, IC95%=0,35-0,91, p=0,02). Não houve diferença entre os SF. Os custos em seis meses foram: SF=USD 10.544±6.849 e SMC=USD 9.639±9.067; p<0,0001. O elevado preço dos SF não compensou a redução dos custos no acompanhamento, contudo, os SF foram CE em idosos e pacientes de alto risco.

Os resultados de custos demonstrados nos estudos randomizados não refletem a realidade dos registros e dos estudos no “mundo real”. Mesmo comparando diferentes métodos de estudos, o Quadro 4 apresenta os achados desta pesquisa com os encontrados nos cinco estudos randomizados. Pode-se observar, de maneira objetiva, a grande diferença de RCEI entre estudos randomizados e os do “mundo real”, a qual pode ser atribuída, sobretudo, às diferentes taxas de novas revascularizações entre as duas metodologias de estudo.

Estudos não randomizados

O mundo real mostra uma taxa de revascularização de 16%, dos quais 12% são submetidos a novo procedimento percutâneo e 4% são revascularizados cirurgicamente. O impacto da reestenose, obtido através do Medicare 2005, demonstrou que os custos foram entre USD 19.000 e USD 20.000, em um ano, ou seja, para cada episódio de reestenose, os custos se elevam substancialmente.¹⁰⁰

Lemos et al., no estudo RESEARCH,⁵² avaliaram o uso de SMC (450 pacientes) com SF CY (508 pacientes) no “mundo real”. Em um ano, a taxa de eventos foi 14,8% nos SC e 9,7% nos SF. Estes apresentaram taxa de nova revascularização de 3,7%, ao passo que nos pacientes que receberam SMC a taxa foi 10,9% (p<0,001). Houve diferença nos resultados, com menos 34% de eventos nos SF, todavia a RCEI foi USD 29.373 em um ano e USD 22.267 em dois anos, revelando que seu uso não foi custo-efetivo.

Ferreira et al.¹⁰¹ acompanharam 217 pacientes, com DAC uniarterial tratada com único *stent* (130 TX e 87 SMC). O SF foi mais utilizado em pacientes diabéticos: 59 (45,4%) vs 16 (18,4%) ($p < 0,0001$). No acompanhamento de dois anos, foram considerados livres de eventos: TX=118 (90,8%) vs SMC=74 (85,0%) ($p = 0,19$). A reestenose clínica foi: TX=3 (2,3%) vs SC=10 (10,3%) ($p = 0,0253$). O benefício líquido para SF necessitou de incremento de R\$ 7.238,16. A RCEI foi R\$ 131.647,84 (USD 308.053) por reestenose evitada.

O presente estudo confirma os achados da RCEI, encontrados por Lemos⁵² e Ferreira,¹⁰¹ corroborando o enunciado de que os estudos não randomizados não são custo-efetivos (Quadro 4).

Quadro 4 Resultados da RCEI comparando os estudos randomizados, não randomizados e o presente estudo

Estudos randomizados	n	Comparação	RCEI (USD)
SIRIUS	1058	CY x SMC	1.650
RAVEL	238	CY x SMC	1.943
C-SIRIUS	100	CY x SMC	11.275
TAXUS IV	1314	TX x SMC	4.678
BASKET	826	CY / TX x SMC	18.311
Estudos não randomizados			
Ferreira et al.	217	TX x SMC	56.259
RESEARCH	958	CY x SMC	22.267
Este Estudo	220	TX x SMC	63.050

RCEI=razão custo-efetividade incremental; CY=Cypher; TX=TAXUS; SMC=*stent* metálico convencional

Projeções Econômicas em Diferentes Populações

Vários autores, em diferentes países, procuraram criar um modelo econômico que selecionasse e justificasse a utilização dos SF em um número cada vez maior de pacientes.

A projeção econômica realizada no estudo APPROACH¹⁰² mostrou que na realidade canadense, o QALY é USD 58.721. Nessa avaliação, o *stent* CY foi mais CE para idosos (>75 anos) e diabéticos: QALY=USD 44.135 e USD 40.129, respectivamente, ou seja, os SF são economicamente mais atrativos nos indivíduos com maior risco de reestenose ou de mortalidade, se uma segunda RLA for necessária.

Sangiorgi et al.¹⁰³ simularam o impacto do SF na realidade italiana, com a hipótese do uso de 1,4 *stent* em pacientes uniarteriais e 2,4 *stents* em multiarteriais.

Nos pacientes de baixo risco, o custo com SF foi 6% maior do que SMC (USD 8.125 para SF vs USD 7.651 para SMC). O percentual diminuiu para 4% nos diabéticos, 2% em lesões longas e foi favorável em pequenos vasos (-3%). O modelo sugere que o Sistema de Saúde possa economizar 2,1% do custo total (USD 18,6 milhões) se 60% das ICP e 15% das cirurgias se converterem para SF.

Bosch et al.¹⁰⁴ admitiram a hipótese de custo-benefício com o uso dos SF em placas vulneráveis, aplicadas a 1 milhão de pacientes nos Estados Unidos. Essa estratégia adicionaria USD370.000 QALY e economizaria 1,2 bilhão de dólares por ano.

Gulizia et al.¹⁰⁵ adaptaram o modelo siciliano à literatura, usando sete laboratórios de cateterismo locais. O SF evitou 11,8 revascularizações em 100 pacientes, em um ano. O custo incremental por paciente foi €931, anualmente. A RCEI foi favorável nos pacientes com alto risco de reestenose (diabetes, lesão única e pequenos vasos) e ao mesmo tempo com uso de poucos SF por procedimento. O uso não é justificado quando a probabilidade de reestenose com SMC é baixa.

Bagust et al.,¹⁰⁶ na Inglaterra, auditaram 2.884 pacientes, durante 12 meses e concluíram que o contexto de utilização econômica permite o uso de SF em apenas 4% dos casos. Mas, nessa auditoria, as repetidas revascularizações nos SMC, em um ano, foram em 11% da população total, 11,7% para lesões longas, 11,6% para diabetes e 19% para vasos de calibre pequeno. Nessa estimativa, os comentários contundentes de Martyn Thomas¹⁰⁷ criticam a conclusão dos autores, devido à baixa RVA e por não considerarem os estudos randomizados os quais identificam a presença dos subgrupos de alto risco, como CE para o uso dos SF.

Na realidade brasileira, dois modelos de simulação foram idealizados. Carisi et al.¹⁰⁸ compararam o uso dos SF em perspectiva de sistema privado e serviço público brasileiro (SUS). Em sua projeção, a sobrevida sem reestenose em um ano foi 92,7% para SF e 78,8% para SMC. A repercussão econômica no serviço privado mostra, no primeiro ano, uma diferença de custos de R\$ 3.816,00 (1 USD ≈ R\$ 2,10). A RCEI foi R\$ 27.403,00 por evento evitado em um ano. Sob a perspectiva do SUS, esse custo em um ano atingiu o valor de R\$ 47.529,00. Na análise de sensibilidade, os preditores relevantes foram: a reestenose e seus custos, a redução de riscos com SF, e o custo dos SF. Esses dados demonstram, de forma inconcussa, que as relações de CE dos SF foram elevadas para o modelo brasileiro, sendo mais favoráveis aos pacientes com alto risco de reestenose.

Araujo et al.¹⁰⁹ elaboraram outro modelo de impacto orçamentário para prever a repercussão econômica da implantação dos SF no SUS. O resultado no primeiro ano estipula um aumento de 12,8% dos gastos públicos para a utilização de 30% de SF nas ICP. Para a utilização de 40% e 50% dos SF, o percentual de acréscimo é 20,1% e 24,4%, respectivamente. Os autores salientam que a utilização do clopidogrel tem impacto de 30% desses gastos, e concluem que o valor adicional da implantação dos SF aos cofres do SUS é muito elevado.

A maioria dos estudos de prospecção de custos demonstra a efetividade para os pacientes com maior risco de reestenose.¹¹⁰ Esses achados também foram encontrados no estudo randomizado BASKET, mas não corresponderam aos resultados deste estudo em que nenhuma característica clínica ou angiográfica apresentou impacto na RCEI.

Meta-análises

Lord et al.¹¹¹ ajustaram o modelo econômico à realidade australiana. Os SF diminuiram a RLA em 71-80%, em 12 meses. O custo por revascularização evitada foi de AUD 3.750 a AUD 6.100 (dólares australianos). O QALY foi de AUD 46.829 a AUD 76.467. A análise de sensibilidade mostra que os SF são CE quando os gastos estão com uma variação estimada em AUD 314.385, por QALY ganho.

No Canadá, meta-análise comparando *stents* CY e TX com SMC mostra que os SF apresentaram custos adicionais entre USD2.365 a USD2.411, comparados ao SC. A redução da RLA foi de 15% para o CY e de 9% para o TX, resultando uma RCEI de USD 10.751 e USD 22.794, por reestenose evitada, respectivamente. Embora haja uma tendência desfavorável ao *stent* TX, há que se considerar o fato de a meta-análise contemplar grupos heterogêneos.¹¹²

Elezi et al.¹¹³ avaliaram dois ensaios randomizados comparando CY e TX em 450 pacientes com alto risco de reestenose (diabetes e reestenose prévia). O acompanhamento foi de 9 meses a 12 meses. Houve diferenças nos eventos ou custos hospitalares. Entretanto, o acompanhamento mostrou que os custos totais foram diferentes, com o CY de € 8.924±3.077 e o TX de € 10.903±7.205 (p<0,001). Ou seja, em pacientes com alto risco de reestenose o CY apresenta menores custos atribuídos à redução da necessidade de repetida revascularização.

Groeneveld et al.¹¹⁴ em 2007, identificaram 12 publicações, dentre as quais, quatro randomizadas. Nessas, os custos iniciais dos SF eram de USD 1.600 a USD

3.200 acima dos SMC. Após um ano houve queda de custos (USD 200 a USD 1.200). Oito estudos relacionaram a perda da qualidade de vida à presença da reestenose, e em dois o QALY foi estimado em 0,06 a 0,08. Os gastos adicionais na prevenção da reestenose estavam entre USD 2.400 a USD 3.600.

Mattias et al.,¹¹⁵ em 2009, resumiram 19 estudos econômicos de SF e consideraram que alguns são custo-efetivos, enquanto outros apresentam custo-efetividade apenas em lesões de alto risco de reestenose. Outros estudos mencionam a não custo-efetividade sempre que a relação CE é AUD 200.000 por QALY alcançado.

O protocolo inglês NICE,¹¹⁶ em recente meta-análise, avaliou os custos de 17 ensaios randomizados, comparando *stents* do tipo TX, CY, Zotarolimus e Xience. O estudo incluiu mais de 7.000 pacientes. Foram realizadas 10 avaliações completas comparando CY e SMC, sendo que 4 incluíram os *stents* TX. Nove avaliaram as diferenças de custos entre os SF e os SC, que estavam entre £ 233 e £ 1.225 (£ 1=USD 1,41). Quatro estudos ajustaram o resultado em termos de QALY. Três avaliações mostraram que o custo incremental por QALY, para a população geral, oscilou entre USD 27.450 a USD 93.000. Duas avaliações demonstraram a RCEI, sendo que uma foi estimada em USD 1.650, em um ano e a outra em USD 7.000, em dois anos. Independente da variedade dos resultados e da disparidade entre as RCEI relatadas, a maioria das avaliações concluíram que os SF são mais custo-efetivos com artérias que tenham alto risco de reestenose.

O modelo de decisão analítica da *Boston Scientific* comparou TX com SMC, para a população geral e para subgrupos. O custo incremental por QALY, em um ano, foi estabelecido em £ 29.587 para a população geral e em £ 1.020 para os pacientes diabéticos. Nos pacientes com pequenos vasos e lesões longas, o TX se apresentou mais efetivo e com menor custo. O modelo foi altamente sensível às variações da terapia com clopidogrel e ao número de *stents* usados. Quando o número de *stents* esteve entre 1,4 e 1,7, o custo por QALY da população geral aumentou para £ 56.731; entretanto, nos subgrupos o aumento foi discreto. Quando a duração do clopidogrel aumentou de 6 meses a 12 meses, o custo por QALY em um ano elevou-se para £ 71.634 para a população total, com acréscimo de £30.000 no subgrupo diabético.

O presente modelo econômico difere do encontrado pela *Boston Scientific*, uma vez que não houve CE, mesmo na utilização de um *stent* por paciente, além de

não variar com outros subgrupos.

A meta-análise dos estudos randomizados revela que há uma redução relativa da RLA com os SF em torno de 75%, em relação aos SMC. Entretanto, esse percentual pode superestimar o verdadeiro benefício no “mundo real”, uma vez que é derivado de ensaios que incluem o protocolo angiográfico como parâmetro para nova revascularização. Seguindo-se os critérios de ensaios que não utilizam a angiografia como norteador de conduta, a exemplo do estudo BASKET, a redução relativa da RLA com os SF atinge apenas 41%, em 12 meses.

Conforme a obtenção de dados de diversos estudos, a redução relativa da RLA é considerada em torno de 50-60% para a população geral, e de 61-70% para os subgrupos de alto risco. Quanto maior a diferença, maior o CE.

Escore de propensão

Existe um viés de seleção natural, quando se encaminham os pacientes de maior complexidade para os procedimentos com SF e, mesmo assim, os resultados são superiores aos SMC.^{117,118} O pareamento através do escore de propensão foi utilizado para corrigir ou, pelo menos, minimizar o viés de seleção entre o GI e o GII.

O escore de propensão pode ser definido como a probabilidade de exposição a um tratamento de acordo com cada variável. O escore é geralmente estimado por regressão logística, e varia de 0 a 1 refletindo a probabilidade de cada indivíduo (baseado em suas características) de receber o tratamento de interesse. Assim, indivíduos com o mesmo escore têm a mesma chance de receber o tratamento, apesar de não terem todas as características semelhantes.^{60,61}

O escore de propensão desta análise demonstrou que pacientes com idade acima de 72 anos, os portadores de diabetes mellitus, as lesões com diâmetro $\leq 3,2$ mm e com o comprimento >18 mm foram as variáveis que melhor classificaram os grupos.

A despeito de o escore de propensão se tratar de um dado adicional para o entendimento das diferenças entre grupos, essa “randomização fictícia” não substitui a principal vantagem da randomização, que é produzir grupos homogêneos em relação a variáveis desconhecidas.

Em que pese o aparecimento de novas tecnologias e novos dispositivos relacionados à intervenção ajudarem competitivamente a diminuir os custos, o

aporte financeiro de capital, necessário ao implante dos mesmos ainda é muito elevado. Este constitui atualmente o maior desafio para a classe médica.

A diferença de resultados entre os grupos se reflete na melhor evolução tardia nos pacientes que receberam os SF. A tradução real da restrição dos SF, tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos, está relacionada exclusivamente aos custos. Esses estão ainda muito elevados.

Especificamente nos pacientes estudados no GI, observa-se, claramente, o papel importante dos *stents*. A perspectiva de resultados em pacientes mais graves, proporcionando resultados melhores do que os encontrados em pacientes menos graves é o grande aval para sua utilização. De posse desses dados, procurou-se investigar, nesses pacientes, o quanto esse aval representa para a sociedade em termos de custos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS)⁵⁹ sugere que o valor incremental do tratamento apresenta o limiar de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita. O PIB, em 2005, foi USD 6.771 (3 vezes=USD 20.313 ou R\$ 47.532,00), segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹¹⁹

Na presente casuística, o custo incremental de R\$ 9.590 (USD 4.098) para cada SF corresponde a um CE de R\$ 18.452,00 (USD 7.885), por reestenose evitada. O CE de R\$ 8.830,00 (USD 3.773) por reestenose evitada com o SMC, fornece uma RCEI de R\$ 147.538,00 (USD 63.050), o que fica acima dos R\$ 47.532,00 aceitáveis. Sendo assim, o implante dos SF revelou-se uma estratégia de tratamento não custo-efetivo.

A árvore de decisão da análise de CE dos pacientes do GI vs pacientes do GII, no período de 17 meses, demonstra que os SF apresentam um benefício líquido de 6,3% de redução de reestenose. Entretanto, os fatores: incremento de custo por *stent*, preço pago por reestenose evitada e RCEI confirmam a hipótese de que não são custo-efetivos quando comparados ao SMC, no cenário do sistema privado de saúde.

Além do custo adicional dos SF, uma baixa taxa de reestenose e de RLA para os pacientes dos SMC (GII) contribuiu para uma redução de custos nesses pacientes. Essa boa resposta pode ser explicada pelo próprio bom desempenho desses *stents*, e pela boa indicação seletiva. Conseqüentemente, a diferença de custos tornou-se preponderante, no que se refere à não CE comparativa do GI em relação ao GII.

A maior explicação para o presente estudo não alcançar a RCEI, favorecendo o uso dos SF, é o tratamento de uma população bastante heterogênea, em que os eventos no GII foram abaixo das expectativas. A não realização de um protocolo angiográfico de controle também apresentou impacto no resultado. O modelo de decisão em que os cálculos econômicos foram baseados é fortemente dependente da efetividade e utiliza uma taxa de reestenose de 30% nos SMC vs taxa de reestenose de 6% nos SF.¹⁰⁸

Os dados de literatura mostram resultados díspares, os quais estão relacionados à população analisada e ao preço do SF. No Brasil, o modelo estabelecido para comparar os *stents* com rapamicina e convencionais, em pacientes com o mesmo tipo de lesão, mostrou que os custos da rapamicina são parcialmente compensados já no primeiro ano, com ênfase para os subgrupos de alto risco. Entretanto, os autores concluem que, no Brasil, não estão estabelecidos os custos adicionais que são considerados aceitáveis para determinado benefício clínico da intervenção.¹¹⁸

No “mundo real”, os SF são menos custo-efetivos do que nos estudos controlados. O uso desses *stents* deve ser, preferencialmente, para pacientes de alto risco.

Estimativas do CE são muito sensíveis às diversas variações e mudanças. Ainda é um desafio estabelecer o verdadeiro impacto dos SF na prática clínica. Fatores regionais, preço de mercado e número de *stents* por pacientes também interferem no CE. A decisão de limitar o uso dos SF somente para pacientes de alto risco de reestenose pode melhorar o seu CE, mas ter-se-á que procurar evidências para comparar o benefício absoluto entre os grupos de pacientes.

Limitações do estudo

Por ser um registro realizado em instituições privadas, não foi possível realizar a devida randomização com grupo-controle.

Pelo fato de os pacientes terem sua rotina de acompanhamento decidida por seus respectivos médicos assistentes, o estudo não permitiu o controle angiográfico de todos os pacientes, principalmente os assintomáticos. Por esse motivo, torna-se impossível afirmar que não houve alguma perda tardia devido à hiperplasia intimal intra-*stent*.

Apesar de o número da amostra ser limitado, permitiu tirar ilações da evolução desses pacientes no período analisado.

CONCLUSÕES

As principais conclusões deste estudo são:

1. Os resultados clínicos, no período hospitalar e em médio prazo, foram similares nos dois grupos estudados;
2. O Grupo I, dos *stents* com paclitaxel, tratou pacientes mais graves e apresentou menor taxa de reestenose por lesão;
3. O Grupo II, dos *stents* convencionais, apresentou taxas de reestenose, revascularização da lesão-alvo e eventos melhores do que as expectativas;
4. O tamanho dos *stents* foi a única variável importante para a reestenose;
5. Os *stents* com paclitaxel não apresentaram custo-efetividade em relação aos *stents* convencionais, em pacientes no “mundo real”.

REFERÊNCIAS

1. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. [Abstract]. *Lancet*. 1978;(8058):263.
2. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WO, Camrud AR, Viletstra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1990;82:2190-220.
3. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-17.
4. Fishman DL, Leon MB, Baim D, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. Angiography patterns of in-stent restenosis: classification and implication for long term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-878.
5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;324:13-17.
6. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomized comparison of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet*. 1998; 352 :673-81.
7. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with coronary ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(1):676-88.
8. Bertrand ME, Rupprecht HI, Uban P, Gershlick AH. Double blind study of safety clopidogrel with and without a loading combination with heparin after a coronary stenting: the clopidogrel-aspirin stent international cooperative study (CLASSIC). *Circulation*. 2000; 102 :624-29.
9. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1998;100:1872-878.
10. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R. Angiographic morphology and pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5:609-16.
11. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, Di Sciascio G, Deligonul U, Topol EJ. Coronary morphology and clinical determination of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patients selection. Multivessel angioplasty prognosis study group. *Circulation*. 1990;82:1193- 2002.

12. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, 3rd, McCallister BD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of American Heart Association/ American College Cardiology Task Force on Assessment of Diagnosis and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993; 88:2987-3007.
13. Hardhammar PA, van Beusekom HM, Emanuelsson HU, Hofma SH, Albertsson PA, Verdow PD, et al. reduction in thrombotic events with heparin coated Plamaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;93:423-30.
14. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LS, Kent KM, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation*. 1997;96:2183-189.
15. Lee SG, Lee CW, Cheong SS, Hong MK, Kim JJ, Park SW, et al. Immediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 1998;82:140-43.
16. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation*. 1998;97:318-21.
17. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE, et al. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 1998;82:277-84.
18. Costa MA, Sabat M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*. 1999; 100:789-92.
19. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Twoyear follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation*. 1999; 99:243-47.
20. Kay IP, Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Albertal M, van der Giessen WJ, et al. Positive geometric vascular remodeling is seen after catheter-based radiation followed by conventional stent implantation but not after radioactive stent implantation. *Circulation*. 2000; 102:1434-439.
21. Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato ARN, Vaghetti M, Corvaja N, et al. Edge restenosis after implantation of high activith P radioactive beta-emitting stents. *Circulation*. 2000;101:2454-457.
22. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation*. 1995; 59:655-61.
23. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*. 1996; 98:2277-283.

24. Fischell TA. Polymer coating for stents: can we judge a stent by its cover? [Abstract]. *Circulation*. 1996;94:1494-495
25. Carter AJ, Bailey RL, Lianos G, Lieuallen W, Kopia G, Papandreou G, et al. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis [Abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:13A.
26. Vezina C, Kudelski A, Seghal SN. Rapamycin (AY22-989), a new antifungal antibiotic I: toxoneme of products streptomycete isolation of the principle active. *J Antibiot (Tokio)*. 1975;28:721-26.
27. Seghal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY22-989), a new antifungal antibiotic II: fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokio)*. 1975; 28:727-32.
28. Groth CG, Backman L, Morales JM. Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 199;67:1036-1042.
29. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*. 2001;104(8):852-55.
30. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentric study: the Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000;356:194-202.
31. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*. 1999;99:2164-170.
32. Gonzalez J, Harris T, Childs G, Prystowsky MB. Rapamycin blocks il-2-driven t cell cycle progression while preserving t cell survival. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27:572-85.
33. Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V. Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis*. 2000;153:315-22.
34. Roque M, Reis ED, Cordon-Cardo C, Badimón JJ. Effect of p27 deficiency and rapamycin on intimal hyperplasia: in vivo and in vitro studies using a p27 knockout mouse model. *Lab Invest*. 2001;81:895-903.
35. Kipshidze NN, Porter TR, Dangas G, Yazdi H, Tio F, Xie F, et al. Novel sitespecific systemic delivery of rapamycin with perfluorobutane gas microbubble carrier reduced neointimal formation in a porcine coronary restenosis model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(3):389-94.
36. Sousa AGMR, Buitrón F, Hayashi EB, Sousa E. Intervenciones cardiovasculares

SOLACI. São Paulo: Atheneu; 2005:197-206.

37. Sousa JMR, Costa MA, Abizaid AAC, Abizaid A, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a QCA and three-dimensional IVUS study. [Abstract]. *Circulation*. 2000;103:192.

38. Sousa JMR, Costa MA, Abizaid AAC, Rensing BJ, Abizaid A, Tanajura LF, et al. Sustained suppression by sirolimus-eluting: one year of angiography and ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-2011.

39. Sousa JMR, Costa MA, Abizaid AAC. Late (three years) follow-up from First In Man (FIM) experience after implantation of sirolimus-coated stents. [Abstract]. *Circulation*. 2002;106:II-394.

40. Silva MN, Ferreira VF, Souza MCBV. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quim Nova*. 2003;26:407-16.

41. Bey EA, Bentle MS, Reinicke KE, Dong Y, Yang CR, Girard L, et al. An NQO1- and PARP-1-mediated cell death pathway induced in non-small-cell lung cancer cells by β -lapachone; *Proc Nat Acad Sci*. 2007;104:11832-837.

42. Axel KI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96:636-45.

43. Honda Y, Grube E, de La Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ, et al. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation*. 2001; 104:380-83.

44. Colombo A, Drzewieck J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer based paclitaxel eluting stents of coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108:788-94.

45. Hi Hong, Mann T, Cannon LA, Cambier PA, Fernandez S, Mintz GS, et al. Paclitaxel coating reduces in stent intimal hyperplasia in human coronary arteries. ASPECT Trial. *Circulation*. 2003;107:517-20.

46. Farb A, Heller PF, Shroff S, Cheng L, Kolodgie FD, Carter AJ, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation*. 2001; 104:473-79.

47. Grube E, Hauptmann KE, Silber S, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six and twelve months results from a randomized double-blind trial on a slow release paclitaxel – eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003; 107:38-42.

48. Tanabe PW, Serruys E, Grube PC, Smiths G, Selbach WJ, van der Giessen M, et al. TAXUS III trial. In stent restenosis treated with stent based delivery paclitaxel incorporated in a slow release polymer formulation. *Circulation*. 2003;107:559-64.
49. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. The Pivotal U.S. Study of the slow release polymer based paclitaxel eluting TAXUS stent in patients with de novo coronary lesions: 1year clinical results of TAXUS IV trial. [Abstract]. *Circulation*. 2003;108:IV-533.
50. Ellis SG, Stone GW, Popma JJ, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy, et al. The TAXUS IV Study: Final angiographic results [Abstract]. *Circulation*. 2003;108:IV-532.
51. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-323.
52. Lemos PA, Serruys P, Saia F, Arampatzis CA, Sianos G, de Feyter PJ. Unrestricted utilization of sirolimus eluting stents with bare stents, implantation in real world. *Circulation*. 2004;109:190-95.
53. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horaceck T, Papuchis G. The TIMI risk score for unstable angina non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
54. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB. ACC/AHA Task Force Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:529-45.
55. American Diabetes Association (ADA). [homepage on the internet]. Major types of diabetes. 2006. [cited 2006 Jun 12]. Available from: <<http://www.diabetes.org/aboutdiabetes.jsp>>
56. Hunink MGM, Glasziou PP. Decision making in health medicine. Integrating the evidence and values. Cambridge: Cambridge University Press; 2001:128.
57. Tabela Brasíndice de 2005. [acesso em 12 jun 2005]. Disponível em: <<http://www.brasindice.com.br/desenvolvedores.shtml-95k>>
58. Classificação Brasileira de Hierarquização de Procedimentos Médicos (CBHPM), ano 2003. [acesso em 16 dez 2005]. Disponível em: <<http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320070130105233>>
59. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine: report of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. New York (NY): Oxford University Press; 1996.
60. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55.
61. Stürmer T, Joshi M, Glynn RJ. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially

different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(5):437-47.

62. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation.* 1998; 98:1597-603.

63. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Doubleblind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000; 102:624-29.

64. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost.* 2004;92:311-16.

65. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Banuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J.* 2004;25:1903-910.

66. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) -Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *JAMA.* 2005; 294:1224-232.

67. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, McKay CR, Kutcher MA, et al. Relationship between procedure indications and outcomes of percutaneous coronary interventions by American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Guidelines. *Circulation.* 2005;112:2786-791.

68. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King S, 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1-121.

69. Ferreira E. Avaliação da angioplastia transluminal coronariana em pacientes previamente submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); 1990.

70. Lopes MACQ, Barros MADV, Oliveira IR, Martins HC, Paiva MS, Lima JAC, et al. Comparação do perfil epidemiológico, clínico e dos resultados das intervenções coronárias percutâneas entre os gêneros masculino e feminino na população brasileira: Dados do Registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008;16(4):463-73.

71. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Longterm outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009-1019.
72. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*. 2008;358:342-52.
73. Eichhofer J, Horlick E, Ivanov J, Seidelin PH, Ross JR, Ing D, et al. Decreased complication rates using the transradial compared to the transfemoral approach in percutaneous coronary intervention in the era of routine stenting and glycoprotein platelet IIb/IIIa inhibitor use: a large single-center experience. *Am Heart J*. 2008; 156:864-70.
74. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007; 356(10):1020-1029.
75. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hanssen HH, Thuesen L, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and baremetal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:463-70.
76. Sousa AGMR, Costa Jr RC, Moreira AC, Costa JR, Maldonado G, Mattos LA, et al. Long-Term clinical outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *J Interv Cardiol*. 2008;21:307-14.
77. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-780.
78. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRollmUScoated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109(19):2273-278.
79. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-947.
80. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista. (2ed. 2008) *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16(supl 2):9-88.
81. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a hirdgeneration bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921-29.
82. Ferrreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Ferreira Jr A, Tura BR, Junqueira LC,

- et al. Estudo prospectivo da angioplastia percutânea com *stents* farmacológicos em pacientes diabéticos. Rev SOCERJ. 2007;20(2):97-102.
83. Ferreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Ferreira Jr A, Tura BR, Junqueira CLC, et al. Estudo prospectivo não randomizado e multicêntrico comparando *stents* farmacológicos com *stents* convencionais em pacientes multiarteriais. Rev SOCERJ. 2007; 20(4):266-71.
84. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title L, et al. SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol. 2004;43:1110-115.
85. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E. ESIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). Lancet. 2003;362:1093-1099.
86. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. Lancet. 2004; 364:583-91.
87. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet. 2007;370:937-48.
88. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal instent restenosis: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49:616-23.
89. Albuquerque DC, Gouvêa EP, Rocha RM, Amaral BV, Esporcatte R, Bedirian R, et al. Impacto da etiologia isquêmica na mortalidade de indivíduos com IC e função preservada do VE. Arq Bras Cardiol. 2005;84(1):81-85.
90. Araujo DV, Ferraz MB. Impacto econômico do tratamento da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. O desafio da incorporação de novas tecnologias cardiovasculares. [acesso em 28 dez 2008]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/apresentações-58k>>
91. Moreira PBB. Custo-efetividade. Jornal do DERC (Rio de Janeiro). 2004;33:4-5.
92. Mortimer D, Segal L. Comparing the incomparable? A systematic review of competing techniques for converting descriptive measures of health status into QALY-weights. Medical Decision Making SAGE Publications. 2008;28(1):66-89.
93. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. Eur Heart J. 2004;25:895-97.
94. Cohen D, Breall JA, Ho KKL. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single vessel disease. Use of a decision analytic model. Circulation. 1994;89:1859-874.

95. Cohen DJ, Bakhai A, Leon MB, Moses JW, SIRIUS Investigators. Costeffectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SIRIUS) trial. *Circulation*. 2004;110(5):508-14.
96. van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, Morice MC. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL Trial. *Heart*. 2005;91(4):507-12.
97. Rinfret S, Cohen DJ, Tahami Monfared AA, Leloirier J, Mireault J, Schampaert E. Cost effectiveness of the sirolimus-eluting stent in high-risk patients in Canada: an analysis from the C-SIRIUS trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(3):159-68.
98. Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Lacey MJ, et al., TAXUSIV Investigators. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUSIV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):253-61.
99. Lacey MJ, Clark MA, Halpern MT, Mittmann N, Brown A, Seung SJ, et al. Estimated cost-effectiveness of the Taxus paclitaxel-eluting coronary stent [Abstract]. *Am J Cardiol*. 2003;92(suppl 6A):26L.
100. Neumann PJ, Rosen AB, Weinstein MC. Medicare and cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1516-522.
101. Ferreira E, Azevedo VMP, Rodrigues CV, Ferreira Jr A, Junqueira CLC, Amino JGC, et al. Estudo prospectivo de análise de custo-efetividade de *stents* farmacológicos versus convencionais na doença coronária uniarterial. *Arq Bras Cardiol*. 2009. In Press.
102. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, APPROACH Investigators. Economic evaluation of sirolimus-eluting stents. *CMAJ*. 2005;172(3):345-51.
103. Sangiorgi G, Rodamni P, Airoidi F, Colombo A. Drug-eluting stents: from the results of clinical studies to economic simulation models in the Italian reality. *Ital Heart J Suppl*. 2005;6(3):145-56.
104. Bosch JL, Beinfeld MT, Muller JE, Brady T, Gazelle GS. A cost-effectiveness analysis of a hypothetical catheter-based strategy for the detection and treatment of vulnerable coronary plaques with drug-eluting stents. *J Interv Cardiol*. 2005;18(5):339-49.
105. Gulizia M, Martelli E, Tamburino C, Tolaro S, Frasheri A, Giambanco F, et al. Potential impact of drug-eluting stents in Sicily: results from a multicenter survey and cost-benefit analysis of drug-eluting stents versus bare metal stents. *Ital Heart J Suppl*. 2004;5(8):630-38.

106. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost–utility study. *Heart*. 2006;92:68-74.
107. Thomas M. Are drug eluting stents really worth the money? [Editorial]. *Heart*. 2006;92:5-7.
108. Polanczyk CA, Waintein MV, Ribeiro JP. Custo-efetividade de *stents* recobertos com rapamicina em procedimentos percutâneos coronarianos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):464-74.
109. Araujo DV, Lima VC, Ferraz MB. Análise de impacto do *stent* farmacológico no orçamento do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):458-63.
110. Quadros AS, Leite RS, Gottschall CAM. *Stents* farmacológicos: análise crítica das indicações e resultados dos estudos internacionais. *Rev Bras Cardiol Inv*. 2005;12:203-11.
111. Lord SJ, Howard K, Allen F, Marinovich L, Burgess DC, King R, et al. A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia. *Med J Aust*. 2005;183(9):464-71.
112. Mittmann N, Brown A, Seung SJ, Coyle D, Cohen E, Brophy J, et al. Economic evaluation of drug eluting stents. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2005; Technology report nº 53.
113. Elezi S, Dibra A, Folkerts U, Mehilli J, Heigl S, Schomig 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(2):262-67.
114. Groeneveld PW, Janice JS, Anne MM. The costs and quality-of-life outcomes of drug-eluting coronary stents: a systematic review. *J Interv Cardiol*. 2007;20(1):1-9.
115. Mattias N, Brabandt HV, Devriese S, De Laet C. Cost-effectiveness analyses of drug eluting stents versus bare metal stents: A systematic review of the literature. [cited 2009 Jan 19]. Available from: <<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals>>
116. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA152 Coronary artery disease - drug-eluting stents: understanding NICE guidance. 2008. London. [cited 2009 Jan 19]. Available from: <<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA152/PublicInfo/>>
117. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364:583-91.
118. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Mehran R, Moses JW, Martin B, et al. Drug-eluting stent versus bare metal stent use: meta-analysis of randomized trials

and observational studies. [Abstract]. *Circulation*. 2008;118:S1040.

119. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil. [acesso em 21 dez 2005]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>

ANEXO A
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXOS

ANEXO A

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
Rio de Janeiro, 04 de outubro de 2002		
Do: Comitê de Ética em Pesquisa Prof.: Wille Oigman Para: Aut. Esmeralci Ferreira Orient. Prof. Denilson Campos de Albuquerque		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (681-A - CEP/HUPE) "AVALIAÇÃO DE CUSTO – EFETIVIDADE NA DOENÇA CORONARIANA DOS STENTS FARMACOLÓGICOS, EM COMPARAÇÃO AOS STENTS CONVENCIONAIS: RESULTADOS CLÍNICOS E DE CUSTOS A MÉDIO E LONGO PRAZO: ESTUDO PROSPECTIVO EM AMOSTRA NÃO SELECIONADA" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.</p>		
<p>O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.</p>		
<p>O Comitê de Ética solicita a V. Sa., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.</p>		
 Prof. Wille Oigman Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa		
CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030 TEL: 21 2587-6353 – FAX: 21 2264-0853 - E-mail: cep-hupe@uerj.br		

Anexo B

Termo de consentimento livre e esclarecido

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do paciente
 Documento de identidade nº Sexo: M () F ()
 Data de nascimento:/...../.....
 Endereço nº ap.
 Bairro: Cidade:
 CEP: Telefone: DDD (.....)

2. Responsável legal
 Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc)
 Documento de identidade nº Sexo: M () F ()
 Data de Nascimento:/...../.....
 Endereço nº ap.
 Bairro: Cidade:
 CEP: Telefone: DDD (.....)

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

Título do protocolo de pesquisa: “**ESTUDO COMPARATIVO DO CUSTO-EFETIVIDADE ENTRE OS STENTS FARMACOLÓGICOS E STENTS CONVENCIONAIS: RESULTADOS CLÍNICOS E DE CUSTOS A MÉDIO PRAZO: ESTUDO PROSPECTIVO EM AMOSTRA DO MUNDO REAL**”

(VERSÃO 21/08/2002)

1- Pesquisador: Dr. Esmeralci Ferreira
 Cargo/Função: Médico Cardiologista
 Inscrição Conselho Regional nº 52.38776-4
 Unidade de Hemodinâmica

2- Avaliação do Risco da Pesquisa:

Risco mínimo ()

Risco médio ()

Risco maior ()

(probabilidade de que o individuo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

3- Duração da pesquisa: Mínimo de um ano.

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

1. Justificativa e os objetos da pesquisa

O Sr(a) está sendo convidado (a) a participar do estudo que está sendo desenvolvido, com o objetivo de avaliar os resultados da angioplastia, comparando dois diferentes tipos de *stent*. Um chamado *stent* convencional e outro chamado *stent* farmacológico. Uma vez que o seu procedimento de angioplastia será realizado por indicação do seu médico assistente e das equipes de cardiologia, cirurgia e hemodinâmica desta Instituição, não haverá nenhuma modificação em relação à rotina da intervenção e após a alta. A sua inclusão na pesquisa não ocasionará nenhuma modificação em relação a todos os detalhes já explicados no termo de consentimento padrão da Instituição.

2. Procedimentos que serão utilizados: propósitos, incluindo a identificação do procedimento.

Cabe ressaltar que os procedimentos aos quais o Sr(a) será submetido, não são experimentais, já sendo consagrados no meio médico e acadêmico. O Sr(a) receberá alta hospitalar desse referido procedimento de Angioplastia e será submetido a avaliações posteriores em períodos de aproximadamente seis meses, um ano e dois anos. O Sr(a) será submetido a um questionário que avaliará a presença de sintomas, novas internações e quaisquer intercorrências no período. Esse contato será realizado por meio telefônico, telegramas ou mesmo através de entrevista pessoal. Em caso de mudança de endereço, favor comunicar. Se o Sr(a) preferir que ao invés de contato direto a comunicação seja feita através do seu médico assistente, favor nos informar. Em caso de

emergência, solicitamos que procure o hospital onde realizou o procedimento. Caso haja empecilho por longa distância, ou por qualquer outro motivo, solicitamos a gentileza de informar. Se em qualquer momento do acompanhamento, a avaliação do seu médico assistente indicar a realização de um cateterismo controle, solicitamos, se possível, que seja realizado na mesma instituição onde foi realizada a angioplastia. Caso seja realizado em outra instituição, favor enviar o resultado. A finalidade principal destas informações é saber se o seu tratamento obteve resultado satisfatório ao longo do tempo e comparar estes resultados com pacientes que usaram tecnologia de angioplastia diferente da sua.

3. Desconfortos e riscos esperados

O fato de seu nome ter sido incluído para o acompanhamento desta pesquisa não aumenta o risco do procedimento da angioplastia, cuja explicação já foi devidamente detalhada no termo de consentimento da Instituição. Para os pacientes que farão cateterismo de controle, os riscos são os já conhecidos: durante o cateterismo o paciente frequentemente sente calor no corpo. As principais complicações desse exame são: reação alérgica à utilização do contraste, pequena incisão para a colocação do cateter ao nível da artéria do braço ou da perna, desenvolvimento de alterações no ritmo cardíaco pela manipulação do cateter dentro do coração, dificuldade para introduzir o cateter dentro da artéria em estudo, bem como até rompimento da artéria coronária durante a colocação do cateter para injeção do contraste. Todos esses riscos são baixos e este é um exame já consagrado na prática médica para pacientes portadores de doença crônica.

4. Benefícios que poderão ser obtidos;

Sua participação e colaboração são muito valiosas, pois os resultados deste estudo poderão ajudar muitos pacientes no futuro, portadores de problemas cardíacos semelhantes ao seu. Caso o(a) Sr(a) decida não participar do estudo ou caso o investigador não considerá-lo(a) em condições, por não preencher os requisitos determinados pelo protocolo, o contato não será realizado e não haverá nenhum prejuízo ao seu tratamento.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. O Sr(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. O Sr(a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade de assistência.
3. As informações pertinentes ao seu estado de saúde estarão salvaguardadas em sigilo à privacidade.
4. O Sr(a) terá disponibilidade de assistência da Instituição em todo o acompanhamento da pesquisa e sempre que se fizer necessário. Caso apresente qualquer intercorrência ou venha a ser internado em outro hospital, favor entrar em contato com Dr. Esmeralci Ferreira pelos telefones: (021) 9985-0665 e 8868-1195 ou Clínica Status Cor: 3381-7879; HC Mario Lioni: 2775-3000 e Prontocor: 2204-9900.

V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de pesquisa.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Rio de Janeiro, __ de _____ de 200__

Obs: O preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi feito de acordo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 de outubro de 1996.

Anexo C

Protocolo

Ficha de Banco de Dados Angioplastia

Nome: _____
 Idade: _____ Sexo: () M () F Prontuário: _____ Data ____/____/____
 Endereço: _____ Bairro _____
 CEP: _____ Tel.: _____, _____ Cel: _____
 Médico Assistente: _____ Tel.: _____,
 Endereço _____ CEP _____
 Convênio _____ Matrícula _____
 Equipe: Dr _____; Dr _____ Hospital _____
 CAT. Diagn. n.º _____ CAT. Procedimento n.º _____

1. ANTECEDENTES E DADOS CLÍNICOS

Cirurgia RM () Sim () Não →→ ____Dias ____Meses ____Anos.

Intervenção Percutânea Prévia

() Sim () Não →→ () ICP () Stent

Evolução Pós – ICP () Reestenose () Progressão

→→ ____Dias ____Meses ____Anos

() Infarto do Miocárdio Prévio

2. FATORES DE RISCO:

() HAS () Dislipidemia () Tabagismo () H.Familiar

() Estresse () Obesidade () Sedentarismo

() Diabetes () Insulino-dependente

3. QUADRO CLÍNICO:

() Assintomático () Provas isquêmicas anormais

() Angina estável () C.Func. CCS

() Angina instável - Braunwald ()

() SCA sem supra de ST →→ Escore de Risco: () baixo () médio () alto

() IAM Com Supra ST →→ KILLIP I () II () III () IV (..)

() ICP Primária →→ Retardo Porta-balão.....Minutos

() ICP Eletiva →→ Retardo Dor - ICPDias

() ICP Resgate →→ Retardo Dor - ICPHoras

() ICP Facilitada →→ Retardo Dor - ICPMinutos

() Trombolítico Prévio →→ () TPA () SK () TNK

4. ESCORE DE RISCO:

() >65 () 3 F. risco () DAC>50% () Uso de AAS

() Angina severa 24h () Aum. Marcadores () Alteração ST

5. TESTE FUNCIONAL POSITIVO:

() Cintigrafia () Ergometria () ECO Stress () RNM

6. TIPO DE PROCEDIMENTO:

() Coronariografia () Angioplastia coronariana () Arteriografia cerebral

() Arteriografia periférica () Arteriografia renal () Outros _____

7. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS:

Extensão da DAC: () UNI () BI () TRI () TCE

Função/Disfunção do VE:

() Normal () Discreto () Moderado () Acentuado

8. VIA DE ACESSO:

() Femoral () Radial () Braquial

9. CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES DIAGNOSTICADAS E A SEREM TRATADAS

Vaso	Local (O,P,M). D&PA)	% Lesão	A B1 B2 C	> 20mm (S/N)	Ramos env.S/N	Cálcio (S/N)	Trombo (S/N)	TIMI Pré: 0/3	BLUSH Pré: 0/3

Circulação coronariana () Sim () Não Grau () 1 () 2 () 3 () 4

10. STENT CORONARIANO:

() Eletivo () Emergência

Via de acesso:

() Femoral () Radial () Braquial

Material utilizado:

Material utilizado

Introdutor: () 5F () 6F () 7F () 8F () 9F

Número Total de Stents

Vaso	Stent	Diâmetro (mm)	Comprimento (mm)

Angioplastia adjunta pré: () Sim () Não Cateter-balãomm

Angioplastia adjunta pós: () Sim () Não Cateter-balãomm

Device adjunto: () Sim () Não Tipo.....

Pressão de liberação (ATM):

Monitorização ultrassom coronariano () Sim () Não

Angiografia quantitativa () Sim () Não

11. DADOS DA ANGIOGRAFIA QUANTITATIVA

Vaso ()	% Diam. Estenose	% Área Estenose	Diam. Ref. Prox	Diam. Ref. distal	Sup. Referência	Diam. Lum Min	Comprim. Lesão
Pré							
Pós							

Vaso ()	% Diam. Estenose	% Área Estenose	Diam. Ref. Prox	Diam. Ref. dista	Sup. Referência	Diam. Lum Min	Comprim. Lesão
Pré							
Pós							

Farmacologia adjunta:

- AAS Sim Não
- Ticlopidina Sim Não
- Clopidogrel Sim Não
- Heparina Não Fracionada Sim Não
- HBPM Sim Não
- Abiciximab Sim Não
- Tirofiban Sim Não

Número Total de Lesões Tratadas (ICP + Stent)

12. RESULTADO:

Sucesso do Procedimento Sim Não

Vaso	Resultado	Grau Estenose Pós%	TIMI Pós (0 a 3)	BLUSH Pós (0 a 3)

Resultado da intervenção:

S= Sucesso

1- Não ultrapassou a lesão

2- Ultrapassou e não dilatou

3- Oclusão aguda

Oclusão subaguda Sim Não

Tratamento de oclusão aguda / subaguda:

Clínico Redilatação / Cirurgia Emergência Eletiva

Infarto após intervenção: Sim Não

Tipo: Q Não Q

Outras complicações :

I.R.A. Vasculares menores Vasculares maiores

AVE hemorrágico AVE isquêmico

Óbito hospitalar: Sim Não

Causa: Cardíaca Não cardíaca

Alta hospitalar.....dias

13. ACOMPANHAMENTO:

Telefone Postagem MD Assistente →→ Data / /

Assintomático Provas isquêmicas anormais

Angina estável C.Func. CCS Angina instável - Braunwald ()

Reinternação cardíaca Data / /

CAT controle: Reestenose Progressão →→ Data / /

RE-ICP ICP “de novo” Rev. miocárdica →→Data / /

14. ACOMPANHAMENTO - IDEM EM 6 MESES E 1 ANO E ASSIM SUCESSIVAMENTE.

ANEXO D

Dicionário alfanumérico das planilhas

Planilha 1: *Stent* farmacológico

Planilha 2: *Stent* convencional

Obs.: O conteúdo das Planilhas de Excel não foi reproduzido neste documento por uma questão de espaço (220 pacientes com 36 itens de análise)

Dicionário Alfanumérico das Planilhas

1. Identificação: abreviatura do nome
2. Idade: em anos completos.
3. Sexo: 1- masculino 2- feminino
4. Data do procedimento: mês e ano
5. Hipertensão arterial sistêmica (HAS): 1- sim 2- não
6. Dislipidemia: 1- sim 2- não
7. Obesidade: 1- sim 2- não
8. Sedentarismo: 1- sim 2- não
9. Tabagismo: 1- sim 2- não
10. História familiar de DAC: 1- sim 2- não
11. Diabetes mellitus: 1- sim 2- não 3- insulino-dependente
12. IAM prévio: 1- sim 2- não
13. História de revascularização miocárdica prévia:
() 1- sem revascularização prévia () 2- reestenose () 3- progressão () 4- cirurgia
14. Quadro clínico – forma de apresentação da DAC:
() 1- angina estável () 2- SCA baixo risco () 3- SCA médio risco () 4- SCA alto risco
15. Uni, Bi ou Tri arterial:
() 1- uniarterial () 2- biarterial () 3- triarterial
16. Função de ventrículo esquerdo:
() 1- normal () 2- moderada disfunção () 3- acentuada disfunção () 4- sem relato
17. Artéria abordada:
() 1- DA () 2- CD () 3- CX () 4- diagonal () 5- TCE () 6- safena () 7- mamária
18. Segunda artéria abordada: segue a numeração acima de 1 a 7
O zero (0) significa que a segunda artéria não foi abordada.
19. Terceira artéria abordada: segue a numeração acima de 1 a 7
O zero (0) significa que a terceira artéria não foi abordada
20. Local da lesão:
() 1- proximal () 2- médio () 3- distal () 4- óstio () 5- anastomose
21. Local da segunda lesão (em caso de mais de uma, segue a numeração acima – de 1 a 5). Se não houve tratamento da segunda lesão é numerado com o zero (0).
22. Local da terceira lesão (em caso de mais de duas, segue a numeração acima – de 1 a 5). Se não houve tratamento da terceira lesão é numerado com o zero (0).
23. Tipo de lesão da primeira artéria abordada:
() 1- Tipo A () 2- Tipo B1 () 3- Tipo B2 () 4- Tipo C
24. Tipo de lesão da segunda artéria abordada (idem item 23)
O zero (0) (significa que a segunda artéria não foi abordada)
25. Tipo de lesão da terceira artéria abordada (idem item 23)
O zero (0) (significa que a terceira artéria não foi abordada)
26. Número de *stents* usados (mesmo que sejam híbridos)
Número de *stents*: código de 1 a 5
2 *stents*, sendo 1 *stent* híbrido código: 6.1
3 *stents*, sendo 2 *stents* híbridos código: 6.2
4 *stents*, sendo 3 *stents* híbridos código: 6.3
27. Diâmetro dos *stents* em milímetros: varia de 2,0mm até 4,0mm
Nos pacientes com um (1) *stent* (indicado pela unidade na coluna 26), este valor refere-se a valores absolutos.
Nos pacientes com mais de um *stent* (indicado de 2 a 6.3) na coluna 26, este valor corresponde à média do diâmetro dos mesmos.
28. Comprimentos dos *stents* em milímetros: varia de 8,0mm até 124mm.
Nos pacientes com um (1) *stent* (indicado pela unidade na coluna 26), este valor refere-se a

valores absolutos.

Nos pacientes com mais de um *stent* (indicado de 2 a 6.3) na coluna 26, este valor corresponde à soma do comprimento dos mesmos.

29. Complicações no período hospitalar:
 0- Sem complicação 1- Vascular maior 2- Vascular menor 3- EAP
 4- Oclusão subaguda 5- Outras 6- Óbito
30. Dias de internação – de 1 dia em diante
31. Seguimento: Forma de apresentação tardia dos pacientes
 0- Assintomático 1- Angina 2- Óbito
32. Tempo de seguimento: de 1 dia em diante
 Apresentado em número de dias, desde a angioplastia até o seguimento, ou a data de algum evento.
33. Reestenose angiográfica: 1- sim 2- não
 Refere-se à reestenose clínica comprovada angiograficamente através de cateterismo. Todos estavam relacionados à presença de sintomas de angina.
34. Reestenose clínica: 1- sim 2- não
 Refere-se aos pacientes que estão com quadro de angina, mas que não foram submetidos ao cateterismo controle. Estes foram considerados reestenose pela sintomatologia. Todos estão com quadro de angina estável e a conduta dos respectivos médicos assistentes foi de tratamento clínico, sem intervenção.
35. Eventos no seguimento:
 0- paciente livre de eventos - não houve revascularização da lesão-alvo, ou progressão da doença em outra artéria, nem óbito cardiovascular ou não cardiovascular.
 1- revascularização da lesão-alvo.
 2- revascularização de outra lesão, sem ser a lesão-alvo (lesão “de novo”)
 3- óbito cardiovascular
 4- óbito não cardíaco
 5- reestenose oclusiva tardia tratada clinicamente
36. Conduta:
 0- assintomáticos tratados clinicamente
 1- anginosos tratados clinicamente
 2- angioplastia
 3- cirurgia de revascularização

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)