



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

BRUNO AZEVEDO DA CRUZ

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTERVENÇÃO CORONÁRIA
PERCUTÂNEA GUIADA PELO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA DO
MIOCÁRDIO

RIO DE JANEIRO

2016

BRUNO AZEVEDO DA CRUZ

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTERVENÇÃO CORONÁRIA
PERCUTÂNEA GUIADA PELO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA DO
MIOCÁRDIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (Mestrado Profissional), do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos

RIO DE JANEIRO

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Cruz, Bruno Azevedo da

Análise de custo-efetividade da intervenção coronariana percutânea guiada pelo fluxo fracionado de reserva do miocárdio / Bruno Azevedo da Cruz – Rio de Janeiro, 2016.

Orientadora: Santos, Marisa da Silva
Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Intervenção coronária percutânea 2. Fluxo fracionado de reserva do miocárdio 3. Avaliação de custo-efetividade I. Título.

BRUNO AZEVEDO DA CRUZ

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTERVENÇÃO CORONÁRIA
PERCUTÂNEA GUIADA PELO FLUXO FRACIONADO DE RESERVA DO
MIOCÁRDIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde (Mestrado Profissional), do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre.

Aprovada em:

Membros da Banca:

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura - INC

Prof. Dr. José Uéleres Braga – UERJ

Prof. Dra. Márcia Ferreira Teixeira Pinto – IFF/Fiocruz

DEDICATÓRIA

A minha amada esposa e companheira Bruna, por estar sempre ao meu lado,
por me apoiar sempre e ser sem dúvida a minha melhor metade;

A minha encantadora filha Mariana, que facilitou muito o meu entendimento
do verdadeiro amor, que traz alegria e inocência a minha vida e renova a cada dia o
desejo de ser uma pessoa melhor.

Sem essas duas, nada teria sentido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, onipresente ombro amigo, confidente íntimo, porto seguro de todas as horas;

Aos meus pais, agradeço por terem sido nessa vida os meus primeiros professores, ensinando e exemplificando que é plantando que se colhe, e que o caminho do verdadeiro sucesso passa invariavelmente pelo estudo e trabalho;

Aos meus irmãos pela parceria indissolúvel e por acreditarem em mim, muitas vezes mais do que eu;

A Mário, Daisy e Erika, por estarmos sempre juntos e representarem na minha vida a sensação gostosa de estar em família, na impossibilidade de estar com todos os demais;

Ao Instituto Nacional de Cardiologia por ter me acolhido como acadêmico de medicina, como residente de cardiologia e posteriormente médico efetivo. A oportunidade do mestrado é mais um presente dessa querida instituição! Tenho muito orgulho de fazer parte do seu corpo clínico!

Aos meus colegas de turma do mestrado agradeço por terem tornado leve e agradável todo o período do curso, independente da carga de estudos e trabalho;

A todos do NATS-INC pelo excelente curso de mestrado que nos proporcionaram, pela ótima oportunidade de trabalhar com grupo multidisciplinar e por terem renovado o meu ânimo científico e visão crítica;

A Marisa pela sua valorosa orientação, atualização, conceitos firmes e empolgação com o trabalho bem realizado. Agradeço também por não ter desistido de mim quando o projeto passou por caminhos lentos e tortuosos;

Ao Bernardo pelo estímulo, ensinamentos, pela dedicação de seu tempo e por insistir em abrir em mim olhos de pesquisador, esquecendo um pouco a visão de médico;

Ao Marcelo Goulart que tão pacientemente me ajudou nas diversas mudanças e análises efetuadas;

A Márcia Gisele, sempre solícita e que de forma tranquila e doce nunca me deixou sem resposta;

Agradecimento especial ao Bráulio que na reta final foi de importância singular e representou importante guinada no projeto. Sua capacitação ímpar não é novidade para ninguém.

A vocês, o meu muito obrigado!

EPÍGRAFE

"O futuro é construído pelas nossas decisões diárias, inconstantes e mutáveis, e cada evento influencia todos os outros."

"A pergunta certa é geralmente mais importante do que a resposta certa à pergunta errada."

("Alvin Toffler")

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença aterosclerótica coronariana figura entre as maiores causas de mortalidade em todo o mundo e a intervenção coronária percutânea, constitui importante estratégia de seu tratamento. O uso do fluxo fracionado de reserva do miocárdio - FFR - se propõe a ser ferramenta na definição dessa intervenção. Análises econômicas em diversos países tem resultados atrativos, mas a relação de custo-efetividade no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é desconhecida. **OBJETIVO:** Realizar análise de custo-efetividade da intervenção coronária percutânea guiada pelo FFR. **MÉTODOS:** Foi realizado um modelo analítico do tipo árvore de decisão, incluindo pacientes com doença arterial coronariana e indicação de intervenção coronária percutânea, para estimar a razão de custo-efetividade incremental da intervenção coronária percutânea guiada pelo FFR em comparação a estratégia guiada pela coronariografia, sob perspectiva do SUS e com horizonte temporal de um ano. Mortalidade foi a medida de efetividade. Análises de sensibilidade determinística e probabilísticas foram efetuadas. **RESULTADOS:** O resultado foi incremento de custos com o FFR (R\$ 8.954,10 contra R\$ 7.286,11 da estratégia convencional), apesar de ser mais efetivo (redução de 3% nos óbitos). O custo incremental foi de R\$1.668,00 e a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 68.891,38 por vida salva. Na análise de sensibilidade determinística, o custo da intervenção coronária percutânea e o custo do cateter de medida do FFR se destacaram e, mesmo assim, em cerca de 23,4% das simulações de Monte Carlo, a estratégia foi dominante. Em cenário com redução do custo do cateter para até R\$ 2.900,00, a intervenção coronária percutânea guiada pelo FFR passa a ser custo-efetiva, e com redução até R\$ 2.706,41, passaria a ser dominante, considerando-se o limiar de disposição para pagar de um produto interno bruto (PIB) per capita (R\$ 27.229 – 2014). Se aumentarmos o limiar até R\$ 52.000, novamente teremos o FFR como estratégia custo-efetiva. **CONCLUSÃO:** Apesar de mais dispendiosa em primeiro momento, a estratégia de intervenção coronária percutânea guiada pelo FFR, gera menos intervenções, tem menor mortalidade e potencial para se tornar economicamente atrativa. Inicialmente, a redução do custo do cateter de medida do FFR para uso em maior escala pode se apresentar como um fator determinante.

PALAVRAS-CHAVE: Fluxo fracionado de reserva do miocárdio, intervenção coronária percutânea, doença aterosclerótica coronariana

ABSTRACT

BACKGROUND: Coronary atherosclerosis is one of the major causes of mortality worldwide and percutaneous coronary intervention is an important treatment strategy. The use of fractional flow reserve - FFR – is intended to be a tool in the application of this intervention. Economic analysis of this intervention within several countries has attractive results, but the cost-effectiveness ratio under the Unified Health System (SUS) is unknown. **OBJECTIVE:** To perform a cost-effectiveness analysis of percutaneous coronary intervention guided by FFR. **METHODS:** We conducted an analytical model type decision tree, including patients with coronary artery disease with an indication for percutaneous coronary intervention to estimate the incremental cost-effectiveness ratio of percutaneous coronary intervention guided by FFR compared to the strategy guided by angiography. We performed data analysis under the perspective of SUS and for a period of one year. Mortality was the measure of effectiveness. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were made. **RESULTS:** The result was increased costs with the FFR strategy (R\$ 8.954,10 compared to R\$ 7.286,11 with conventional strategy), although it was more effective (reduction in mortality of 3%). The incremental cost was R\$ 1.668,00 and the incremental cost-effectiveness ratio was R\$ 68.891,38 per life saved. In deterministic sensitivity analysis, the cost of both percutaneous coronary intervention and the FFR measurement catheter stood out. In addition, in approximately 23.4% of Monte Carlo simulations, the FFR strategy was dominant. Considering a scenario with reduction of the cost of the catheter to R\$ 2.900,00, the percutaneous coronary intervention guided by FFR becomes cost-effective, and with a reduction to R\$ 2.706,41, the FFR strategy would become dominant, considering the willingness to pay of one gross domestic product (GDP) per capita (R\$ 27.229 - 2014). If we increase the threshold of willingness to pay up to R\$ 52.000, we will again have the FFR as a cost-effective strategy. **CONCLUSION:** Although initially more expensive, percutaneous coronary intervention strategy guided by FFR generates fewer interventions, demonstrates lower mortality and has the potential to become an interesting economic strategy. The reduction of the cost of FFR measurement catheter for use in larger scale may be presented as a determinant factor.

KEYWORDS: fractional flow reserve, percutaneous coronary intervention, coronary artery disease

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Figura 1. Conceito de fluxo fracionado de reserva do miocárdio.....	16
2	Figura 2. Árvore de decisão FFR	26
3	Figura 3. Custos e efetividades de ICP e CAT + FFR	27
4	Figura 4. Resultado do diagrama de tornado	28
5	Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística. Custo-efetividade incremental..	30
6	Figura 6. Análise de sensibilidade univariada do custo de FFR.	31
7	Figura 7. Análise de sensibilidade univariada do custo do cateter de FFR: dominante.....	32
8	Figura 8. Variação do limiar de custo-efetividade (WTP) - Brasil	33
9	Tabela 1. Variáveis e respectivas probabilidades. Riscos Relativos	24
10	Tabela 2. Custos de medicamentos, exames, procedimentos, complicações e desfechos.....	25
11	Tabela 3. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI).....	26
12	Tabela 4. Frequência e quadrantes das simulações de Monte Carlo.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ACE	Análise de custo-efetividade
CAT	Coronariografia
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FFR	Fluxo fracionado de reserva do miocárdio
HDL	<i>High-density Lipoprotein</i> – Lipoproteína de alta densidade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IAM	Infarto agudo do miocárdio
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
ICP	Intervenção coronária percutânea
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
Pa	Pressão média na aorta
Pd	Pressão média distal a lesão coronariana
PIB	Produto interno bruto
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> - Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
RR	Risco relativo
SCA	Síndrome coronariana aguda
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Teste ergométrico

TG

Triglicérideos

WTP

Willingness to pay (Disposição para pagar)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3. OBJETIVOS.....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS	20
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	23
6. RESULTADOS	23
7. DISCUSSÃO.....	33
8. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE A – Quadros com valores e fontes de custeio.....	47
APÊNDICE B. Árvore de decisão com custos.....	49

1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular, em especial a doença aterosclerótica coronariana (DAC), figura entre as maiores causas de mortalidade e hospitalizações em todo o mundo (1-3). A DAC se caracteriza pelo estreitamento da luz das artérias coronárias podendo chegar até mesmo a sua oclusão, por mecanismo complexo de evolução da doença aterosclerótica, fenômeno que afeta o revestimento endotelial das artérias. Diversos e bem estabelecidos são os fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da aterosclerose, sendo os principais a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus, o tabagismo e a dislipidemia (4). A DAC é tradicionalmente uma doença crônica, mas também pode apresentar agudizações. Seu espectro de apresentação clínica vai de pacientes assintomáticos a portadores de angina estável, até as apresentações de síndromes coronarianas agudas (SCA), incluindo angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnivelamento do segmento ST e o IAM com supradesnivelamento do segmento ST (4). Dentre as opções terapêuticas disponíveis estão o tratamento clínico, a intervenção coronária percutânea (ICP) ou a cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM).

Um dos principais aspectos a ser considerado na realização de ICP como opção terapêutica na DAC é a distinção se determinada lesão é ou não responsável por isquemia miocárdica. Nos dias atuais, grande número de pacientes tem acometimento coronariano multivascular o que torna a questão ainda mais complexa (5). É necessário definir não só se o paciente precisa e se beneficia de coronariografia (CAT), bem como quais lesões devem ser tratadas, de forma individualizada. O uso do fluxo fracionado de reserva do miocárdio (FFR) no laboratório de hemodinâmica se propõe a ser ferramenta nessa tomada de decisão, aliando dado anatômico a importante informação funcional.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A despeito das reconhecidas limitações, a angiografia coronária vem sendo utilizada como padrão-ouro não só para o diagnóstico, mas também para a definição terapêutica na DAC (6).

A presença de isquemia relacionada à DAC permanece como pedra angular na definição de procedimento de revascularização. Enquanto a redução da isquemia se correlaciona com melhora sintomática e de prognóstico, a revascularização de lesões que não resultam em isquemia permanece controversa (7-10).

Conforme Nico H. e J. Pijls 2013 (11), como justificativa para realização de qualquer procedimento em cuidado de saúde, precisamos aliviar sintomas, melhorar a qualidade de vida ou aumentar sobrevida. Na transposição desse simples conceito para a realização de ICP, a mesma só seria indicada caso a DAC fosse responsável por sintoma (angina ou equivalente), prognóstico ruim ou uma combinação de ambos. Essa seria a chave para definição de revascularização e embora pareça simples vem sendo constantemente negligenciada (12, 13).

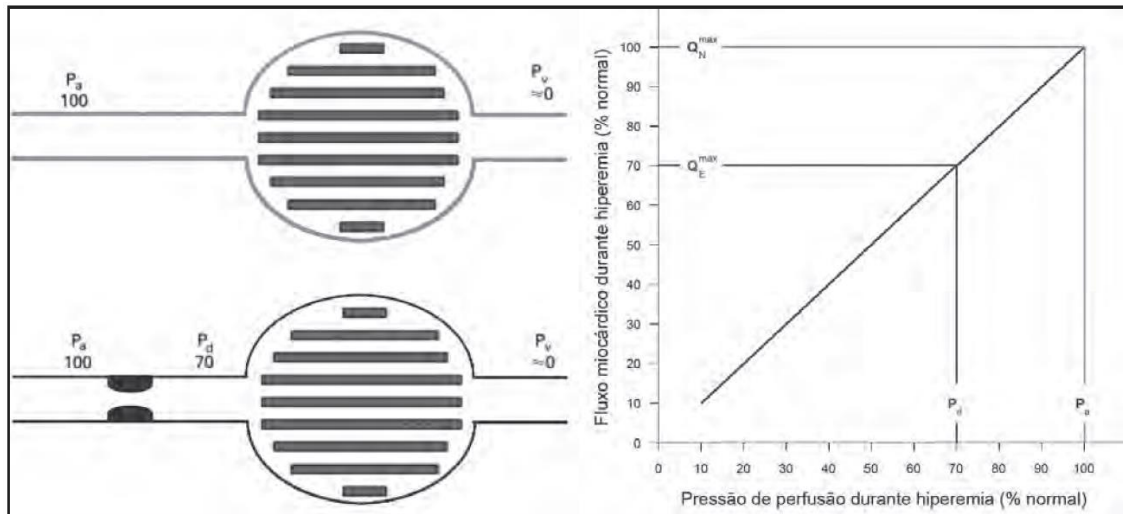
As lesões coronarianas capazes de induzir isquemia miocárdica são consideradas lesões funcionalmente ou hemodinamicamente significativas. É importante enfatizar que na DAC o mais importante fator relacionado a pior prognóstico é a presença e extensão de isquemia (14, 15). Infelizmente não só o CAT como também os métodos de imagem não invasivos, não tem acurácia suficiente para definir todas as lesões causadoras de isquemia, em particular no paciente multivascular. Essa combinação de fatos acaba derivando em ICP de lesões funcionalmente não significativas, desnecessárias, bem como, em alguns casos, negligência de outras responsáveis por isquemia não documentada (16).

Considerado atualmente como padrão ouro para a avaliação invasiva de isquemia miocárdica, o FFR consiste em método simples, rápido e confiável para identificar as lesões que estão produzindo isquemia miocárdica (12, 13).

Define-se FFR como a razão entre o fluxo sanguíneo máximo para o miocárdio na presença de estenose coronariana dividido pelo máximo fluxo sanguíneo no mesmo vaso sendo esse completamente normal (17, 18).

O FFR é determinado pela divisão da pressão média distal a lesão coronariana (P_d) pela pressão média em aorta (P_a), na vigência de vasodilatação máxima. FFR é igual a P_d / P_a . A figura 1 representa esquematicamente o modelo de medição do FFR.

Figura 1. Conceito de fluxo fracionado de reserva do miocárdio



Se não existe estenose presente (linha cinza), a pressão de perfusão (P_a) determina o fluxo máximo (100%) normal do miocárdio ($P_a=P_d$). No caso de uma estenose (linhas pretas), responsável por um gradiente de 30 mmHg durante hiperemia máxima, a pressão de perfusão distal (P_d) cairá para 70 mmHg. Como a relação entre fluxo e pressão no miocárdio é linear durante a hiperemia (gráfico), o fluxo miocárdico irá atingir apenas 70% de seu valor normal. (Adaptado de Pijls, Nico HJ, Nobuhiro Tanaka, and William F. Fearon. "Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it?" *European Heart Journal* 34.18 (2013): 1335-1344.) (11)

FFR é uma medida que tem relação clínica direta e no caso de um valor de 0,6, por exemplo, significa que o fluxo sanguíneo máximo e, por conseguinte, a oferta máxima de oxigênio para o miocárdio é de 60% em relação ao que seria normal naquele vaso, sem a determinada estenose. São valores com relação linear com o fluxo sanguíneo, com valor normal de 1, independente do paciente, da condição clínica, da pressão arterial, do vaso acometido ou outra variável. Um aumento para FFR de 0,9 após ICP responde por aumento no fluxo sanguíneo máximo para aquela lesão na ordem de 50%.

A técnica para medição do FFR é considerada simples e de fácil execução, podendo ser realizada tanto em procedimentos diagnósticos como durante intervenção coronária. A corda guia utilizada para a medida do FFR tem um sensor que se localiza a 3cm da ponta. Essa corda guia é conectada a um monitor que capta e analisa o sinal pressórico mostrando sob curva gráfica e dando o valor numérico do FFR automaticamente, já que as pressões são medidas simultaneamente. É absolutamente essencial para adequada aferição do FFR a presença de vasodilatação máxima nos dois compartimentos da circulação coronariana, o epicárdico e a

microcirculação. A adenosina, preferencialmente através de um acesso venoso central, na dose de 140 mcg/Kg.min é o medicamento de escolha (18, 19).

Algumas características peculiares do FFR o tornam método especialmente confiável e útil em diversos cenários e são elas: indiscutível valor de normalidade para qualquer paciente ou artéria, contemplar em sua análise a presença de circulação colateral, valor de corte bem definido e com estreita zona cinzenta (16), estar relacionado a massa de miocárdio perfundida, excelente resolução espacial e não sofrer influência do estado hemodinâmico do paciente.

O grau de estenose medida pela angiografia coronariana é uma ferramenta falha para definição de sua importância funcional e daí vem uma série de decisões inadequadas em relação a revascularização do miocárdio (6, 20). A combinação da informação anatômica aliada a importância funcional parecem indispensáveis para tomada da melhor decisão.

Desde 1977 quando Andreas Gruentzig (21) descreveu a primeira ICP, ele já alertava para a necessidade da medida do gradiente de pressão translesional antes e após a intervenção objetivando sucesso no procedimento e desde então tem sido decepcionante para os cardiologistas intervencionistas não conseguir aumento de sobrevida através desse importante procedimento (10).

O FFR foi inicialmente validado por Pijls, De Bruyne e outros (1996) em estudo com medida do FFR de 45 pacientes com DAC intermediária univascular. Como não existe verdadeiro teste padrão ouro para detecção de isquemia de forma não invasiva, e para aumentar a acurácia dos testes isoladamente, todos os pacientes foram submetidos a teste ergométrico, ecocardiograma de esforço, cintilografia de esforço e analisados dentro de perspectiva Bayesiana com sensibilidade, especificidade e acurácia de 88%, 100% e 93%, respectivamente (18).

No estudo DEFER, lesões funcionalmente não significantes ($FFR > 0,75$) foram randomizadas para tratamento clínico ou angioplastia com stent e em acompanhamento de 5 anos o prognóstico das lesões tratadas de forma conservadora foi excelente, com taxa anual de morte e infarto agudo do miocárdio (IAM) menor que 1% por ano e não foi melhorada por ICP (9). Em publicação do seguimento de 15 anos, contemplando 92% da população desse estudo, houve manutenção dos

resultados no que diz respeito a mortalidade, sem diferença nos grupos, e exibiu ainda redução das taxas de IAM no grupo com ICP diferida baseada no FFR (22) .

Já no estudo FAME (2009), no braço de ICP guiada por FFR, lesões com FFR < 0,8 foram submetidas a ICP com stent enquanto lesões com FFR > 0,8 foram tratadas clinicamente apenas. Em acompanhamento de 2 anos, as lesões tratadas clinicamente tiveram ótimo prognóstico com menos de 1% morte e IAM. Nesse estudo houve mudança da estratégia de tratamento de cerca de 35% das lesões após medida do FFR. Mostrou ainda que cerca de 40% das lesões angiograficamente determinadas como de 50 a 70% de obstrução eram indutoras de isquemia e que 20% das lesões de 70 a 90% de obstrução não determinavam isquemia (23).

Nos últimos anos, vários trabalhos têm exibido resultados favoráveis ao uso do FFR como ferramenta na tomada de decisão de ICP em diferentes cenários clínicos. O FFR que inicialmente surgiu como auxiliar na decisão de intervenção em doença coronariana moderada (18, 23), evoluiu agora para subgrupos de pacientes mais diversos e complexos, incluindo lesão de tronco de artéria coronária esquerda, diabetes mellitus, pacientes multivasculares, lesões ostiais, doença aterosclerótica difusa e outros (13, 16, 24-28).

Em recente revisão sistemática com metanálise visando avaliar a eficácia da a ICP guiada por FFR em comparação ao CAT isolado, a primeira foi associada a significativa redução de eventos adversos cardiovasculares, redução de mortalidade, IAM e necessidade de nova revascularização (29).

Estudo de avaliação econômica conduzido baseado nos dados do FAME, sob perspectiva do sistema de saúde dos Estados Unidos da América (EUA), encontrou significativa redução nos custos com a estratégia de ICP guiada pelo FFR. A conclusão do referido trabalho trata a ICP guiada pelo FFR como sendo uma das raras exceções onde a inovação tecnológica não só melhora os desfechos clínicos como economiza recursos do sistema de saúde (28) .

Além dos EUA, outros países já realizaram estudos de avaliação econômica sobre o uso FFR na tomada de decisão de ICP nos laboratórios de hemodinâmica, demonstrando poder tratar-se de estratégia custo-efetiva e até dominante em seus respectivos cenários (30-32), aumentando a força de recomendação de sua utilização

rotineira. De outro lado, sabemos da impossibilidade de se utilizar aqui estudos de avaliação econômica desenvolvidos em sistemas de saúde diferentes, com realidades econômicas diversa da nossa, preferências culturais diferentes, além de outras variáveis que impactam esse tipo de análise.

A utilização de tecnologias cada vez mais dispendiosas, associado ao acelerado desenvolvimento tecnológico e científico vem fazendo com que estudos de avaliação econômica sejam cada vez mais necessários e frequentes em nosso meio. Nesse contexto, pela sua prevalência e magnitude, a DAC gera demanda especial por novas tecnologias para seu diagnóstico, tratamento e acompanhamento e é responsável por significativa parcela de gastos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2014 foram realizadas 73.664 ICP, nos diversos cenários clínicos de apresentação da DAC, com um custo médio de internação da ordem de R\$ 6.815,79 (33). Alternativas que se mostraram economicamente atrativas em outros países devem ser avaliadas sob a perspectiva do SUS, pela potencial economia de recursos que pode representar, principalmente por estarmos discorrendo sobre um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo. De forma sistematizada e explícita, a utilização de informações sobre custos e benefícios das intervenções em saúde podem auxiliar no estabelecimento de prioridades e melhor alocação dos recursos, reconhecidamente finitos e escassos.

3. OBJETIVOS

Realizar avaliação econômica do tipo análise de custo-efetividade (ACE) da intervenção coronária percutânea guiada pelo FFR em comparação a intervenção coronária percutânea guiada pelo CAT.

4. MATERIAL E MÉTODOS

A análise econômica baseou-se em modelo analítico do tipo árvore de decisão com estimativa de razão de custo-efetividade do uso do FFR como tecnologia balizadora da indicação ICP no âmbito do SUS, com horizonte temporal de 1 ano.

A árvore de decisão constitui uma representação gráfica, uma simplificação de um problema clínico, sendo uma ferramenta analítica estruturada em sequência lógica e temporal do problema, auxiliando na tomada de decisão, um guia nas condições de incerteza (34). É um dispositivo simples e útil para problemas clínicos de curta duração e que não se repetem, cenários não recorrentes ao longo do tempo. Basicamente é um gráfico que descreve um problema clínico ou uma situação de decisão e relaciona as ações com os desfechos. Seguem uma série de convenções, inicia-se da esquerda para direita, são constituídas pelos nós de decisão (intervenções estudadas), os nós de probabilidades (probabilidade de ocorrência dos eventos - incertezas) e por último, ao final de um ramo, o nó terminal (desfecho clínico relevante associado a cada evento) (35).

A ACE mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural, como, por exemplo, mortalidade, número de internações ou cirurgia evitadas.

O caso base da árvore de decisão do presente estudo refere-se a paciente com diagnóstico de DAC com obstrução luminal de 50 a 90%, com indicação de realização de ICP do ponto de vista angiográfico isolado (13). Do ponto de vista clínico, foram contemplados pacientes com DAC estável ou mesmo síndromes coronarianas instáveis, fora da fase aguda, definida como cinco dias após o evento cardiovascular índice. Pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda, CRVM prévia ou que se apresentavam em choque não foram incluídos. O desfecho principal do estudo foi óbito, sem deixar de considerar e avaliar desfechos importantes nesse cenário como IAM não fatal e necessidade de nova revascularização, quer seja percutânea quer seja cirúrgica.

Na estratégia convencional, braço guiado pelo CAT, a tomada de decisão foi determinada pelo achado angiográfico exclusivamente (grau de obstrução

coronariana), em comparação com a medida do FFR no braço de intervenção a ser estudada. Nesse grupo, lesões com medida do FFR $<$ ou $=0,8$ determinaram ICP. Em caso de medida do FFR $> 0,8$, o paciente seguiu em tratamento clínico exclusivo.

Foram adotadas as seguintes premissas:

- A perspectiva foi do SUS;
- Horizonte temporal de 1 ano;
- Não foi aplicada taxa de desconto para custo nem para a efetividade;
- A medida de efetividade escolhida foi mortalidade.

Os recursos financeiros contemplados em nosso modelo envolveram somente os custos diretos e tiveram como base o ano de 2014. Foram valorados da seguinte forma:

- Procedimentos médicos e hospitalizações segundo os dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/ DATASUS)(33) ou do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP)(36). O período de análise incluiu dados processados tendo como base o ano de 2014. Os custos do IAM, da CRVM e da ICP foram mensurados através de custo da internação (custo médio de Autorização para a Internação Hospitalar- AIH). O custo do óbito foi mensurado mediante cálculo diferença de custo médio de AIH dos pacientes vivos e os que evoluíram para óbito (33);
- No custeio do tratamento clínico, foi determinado uma terapia medicamentosa padrão envolvendo o uso de antiagregante plaquetário, betabloqueador e estatina, a saber: AAS 100mg/dia, propranolol 120mg/dia e sinvastatina 40mg/dia. O clopidogrel, apesar de ser um dos medicamentos envolvidos no tratamento clínico como segundo antiagregante plaquetário, foi precificado isoladamente e utilizado pelo período de 1 ano somente pelos pacientes submetidos a ICP, em associação aos demais medicamentos já descritos. O custo dos fármacos foi determinado por preço médio, conforme atas de registro de preços de compras efetuadas pelo Ministério da Saúde, consultados através do Portal de Compras do Governo Federal (37). Ainda referente ao custeio do acompanhamento clínico como um todo no período de 1 ano, foi considerado a necessidade de um total de 4 consultas médicas de

atenção especializada, a realização de 4 eletrocardiogramas, 1 ecocardiograma, 1 teste ergométrico e 4 exames laboratoriais (sangue) ao longo do ano (glicemia, dosagem de colesterol total, dosagem da fração HDL do colesterol e triglicerídeos).

- A Adenosina, foi somente utilizada nos pacientes submetidos a medida do FFR, já que constitui medicamento responsável pela vasodilatação arterial coronariana, crucial para a realização da adequada mensuração do FFR;

- O custo do cateter de FFR, por não haver registro de compra no ano de 2014 e pelo reduzido número de compras de forma geral, necessitou ampliar o período de consulta no Portal de Compras do Governo Federal até janeiro de 2011. Foi feita uma média ponderada dos custos das atas de registros de preços desse período.

A medida de efetividade dos tratamentos foi definida por vida salva.

A razão de custo- efetividade incremental (RCEI) na comparação do tratamento guiado por medida do FFR versus o tratamento guiado pelo CAT isolado, foi baseada na seguinte fórmula: $RCEI = (\text{Custo incremental}) / (\text{Efetividade Incremental})$. O Custo incremental corresponde ao custo médio da estratégia de tratamento guiado por FFR, menos o custo médio da estratégia de utilização do CAT isolado para essa tomada de decisão.

Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística dos dados de entrada no modelo, de acordo com os valores encontrados na literatura e dados disponibilizados pelos órgãos governamentais. Para a construção do modelo, os dados de probabilidade dos eventos clínicos obtidos na literatura, assim como os custos atribuídos para cada variável, foram inseridos e analisados no programa *TreeAge Pro 2015, R1.0. TreeAge Software, Williamstown, MA.*

Como no Brasil não há um limiar de custo pré-fixado para avaliações econômicas, adotou-se o valor de disposição para pagar (*willingness to pay- WTP*) de um produto interno bruto (PIB) per capita (R\$ 27.229) tendo como referência o ano base de 2014, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (38). Esse limiar foi recentemente sugerido por Pichon-Riviere e outros, em estudo como modelo matemático que correlacionou despesas em saúde e expectativa de vida em 185 países (39). Além disso, no sentido de corroborar o WTP utilizado, segundo a orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS), o valor de um PIB

per capita representa tecnologia altamente custo-efetiva, enquanto até três vezes o valor do PIB per capita ainda configura tecnologia custo-efetiva de forma geral (40).

5. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo não necessitou de termo de consentimento livre e esclarecido nem de termo de confidencialidade, haja visto que somente foram usadas em sua realização análise de dados de bases secundárias. Projeto de pesquisa protocolado para apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) conforme parecer nº 894.906 de 03/11/2014.

Não há conflitos de interesses do autor e nem de sua orientadora.

6. RESULTADOS

A partir do levantamento de dados segundo literatura médica, bem como do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), foram obtidas as probabilidades de eventos clínicos e inseridas na árvore de decisão, conforme detalhado na tabela abaixo com as referidas fontes (tabela 1).

Tabela 1. Variáveis e respectivas probabilidades. Riscos Relativos

Variável	Valor	Referências
DAC > = 70%	0,479	(41)
FFR <= 0,8	0,553	(19)
P (IAM)	0,048	(42)
P (revasc)	0,067	(42)
P (cir)	0,250	(33)
P (ICP)	0,750	(33)
P (morte)	0,058	(42)
Riscos Relativos		
RR morte	0,584	(41)
RR IAM	0,657	(41)
RR revasc	0,684	(41)

DAC > =70%: doença aterosclerótica coronariana com obstrução maior que 70% da luz do vaso; FFR <=0,8 : medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio menor ou igual a 0,8; P(IAM) probabilidade de infarto agudo do miocárdio; P(revasc): probabilidade de necessidade de nova revascularização; P(cir): probabilidade de necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio; P(ICP): probabilidade de necessidade de nova intervenção coronária percutânea; P(morte): probabilidade de óbito; RR (morte): risco relativo de morte; RR (IAM):risco relativo de infarto agudo do miocárdio; RR (revasc): risco relativo de necessidade de nova revascularização miocárdica

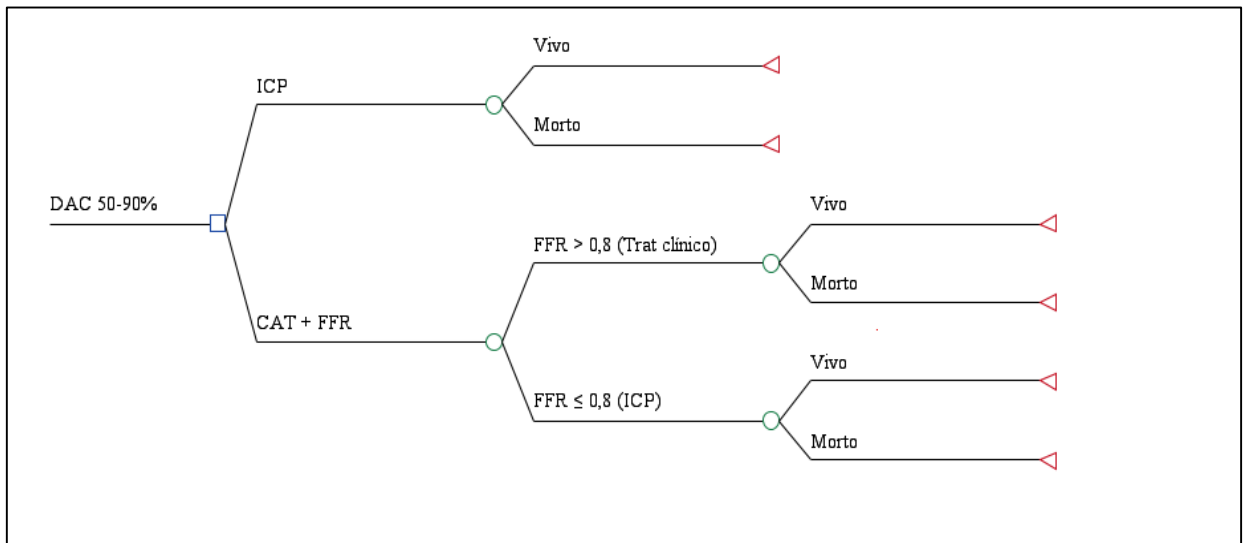
Os custos utilizados em nossa análise representam dados diretos e tiveram como base o ano de 2014. As referidas fontes para obtenção dos mesmos também se encontram explicitadas (tabela 2).

Tabela 2. Custos de medicamentos, exames, procedimentos, complicações e desfechos

Variável	Valor R\$	Desvio padrão	Fonte
CAT	614,72		(36)
ICP	6.179,71	785,71	(33)
Tratamento clínico	73		(37)
Clopidogrel	146		(37)
Consulta médica x 4	40		(36)
ECG x 4	20,6		(36)
ECO	39,94		(36)
TE	30		(36)
Glicemia x 4	7,4		(36)
Colesterol x 4	7,4		(36)
HDL x 4	14,04		(36)
TG x 4	14,04		(36)
Cateter FFR	4.374,40	1.933,29	(37)
Adenosina	10		(37)
CRVM	12.820,92	2.102,25	(33)
IAM	3.521,05	1.925,76	(33)
Óbito	500,00		(36)

CAT: coronariografia; ICP: intervenção coronariana percutânea; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; TE: teste ergométrico; HDL: fração HDL do colesterol total, TG: triglicerídeos; Cateter FFR = cateter de medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Figura 2. Árvore de decisão FFR



DAC 50-90%: doença aterosclerótica coronariana com obstrução luminal de 50 a 90%; ICP: intervenção coronariana percutânea; CAT + FFR: coronariografia com medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio; FFR: fluxo fracionado de reserva do miocárdio.

Ao rodarmos o modelo acima (figura 2), o resultado é desfavorável financeiramente ao FFR, com um custo de R\$ 8.954,10, apesar de ser mais efetivo (redução de 3% nos óbitos em relação ao comparador).

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI, no valor de R\$ 68.891,38 por óbito evitado (tabela 3).

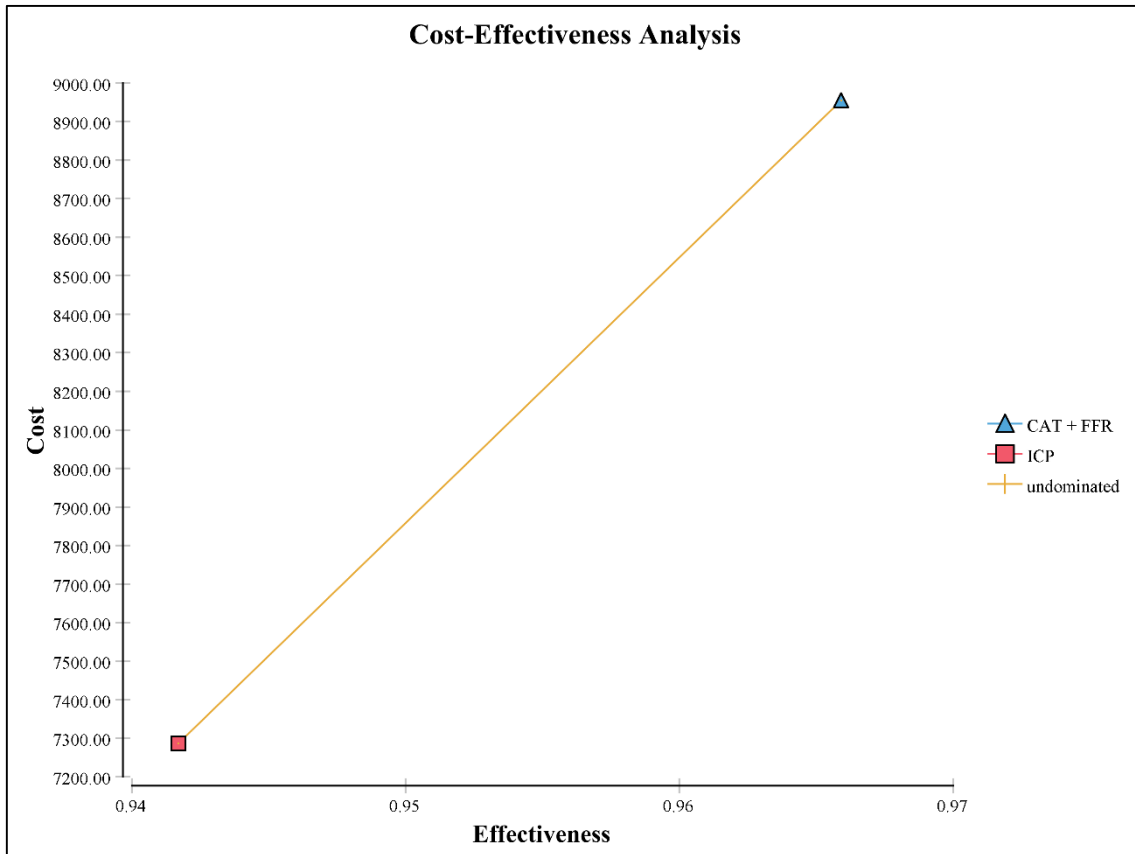
Tabela 3. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

Estratégia	Custo total (R\$)	Custo Incremental %	Efetividade %	Efetividade incremental %	RCEI (R\$)
ICP	7.286,11	0	94	0	
CAT + FFR	8.954,10	1668	97	3	68.891,38

ICP: intervenção coronariana percutânea; CAT + FFR: coronariografia com medida do fluxo fracionado de reserva do miocárdio.

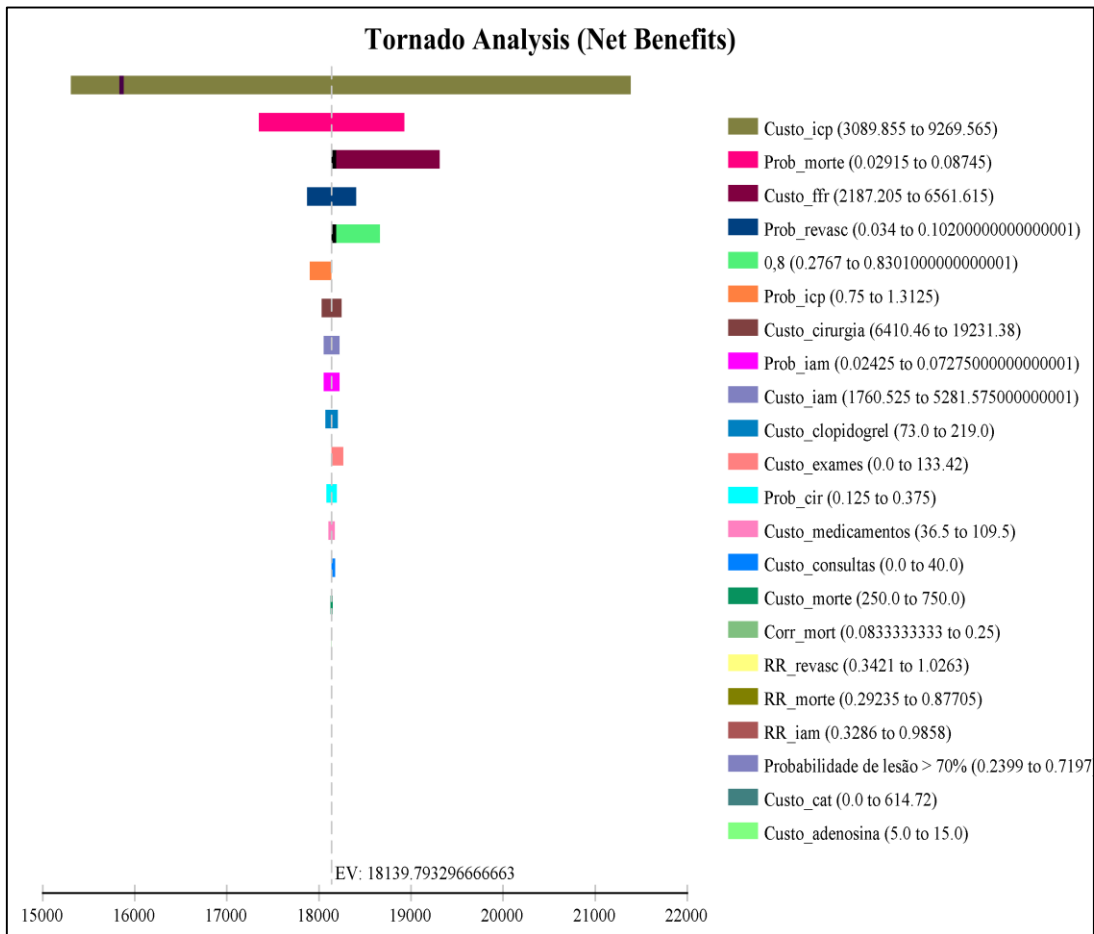
A representação gráfica dos custos e efetividades de cada estratégia segundo o modelo de decisão proposto mostra que a ICP guiada pelo FFR (CAT + FFR) constitui tecnologia mais efetiva, porém a um custo maior (figura 3).

Figura 3. Custos e efetividades de ICP e CAT + FFR



Foi realizada análise de sensibilidade determinística conforme ilustrado pelo gráfico de tornado, com variação positiva e negativa dos parâmetros da ordem de 50%. O mesmo demonstrou que as variáveis que mais afetaram o modelo foram o custo da ICP, a probabilidade de morte em caso de ICP, o custo do cateter de medida do FFR, a probabilidade de necessidade de nova revascularização após primeira ICP e a probabilidade da medida do FFR de determinada lesão ser menor ou igual a 0,8. Os demais parâmetros e suas variações responderam por reduzido impacto na análise final (figura 4).

Figura 4. Resultado do diagrama de tornado



Ao analisar a tabela 4, são apresentados os dados numéricos da análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo com 1.000 simulações no modelo. Os resultados foram avaliados e classificados em quadrante I (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); quadrante II (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0); quadrante III (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0) e quadrante IV (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0). Além da clássica distribuição da probabilidade de eventos por quadrantes, a relação desses com o limiar de disposição de pagar (WTP) também se encontra especificada (tabela 4).

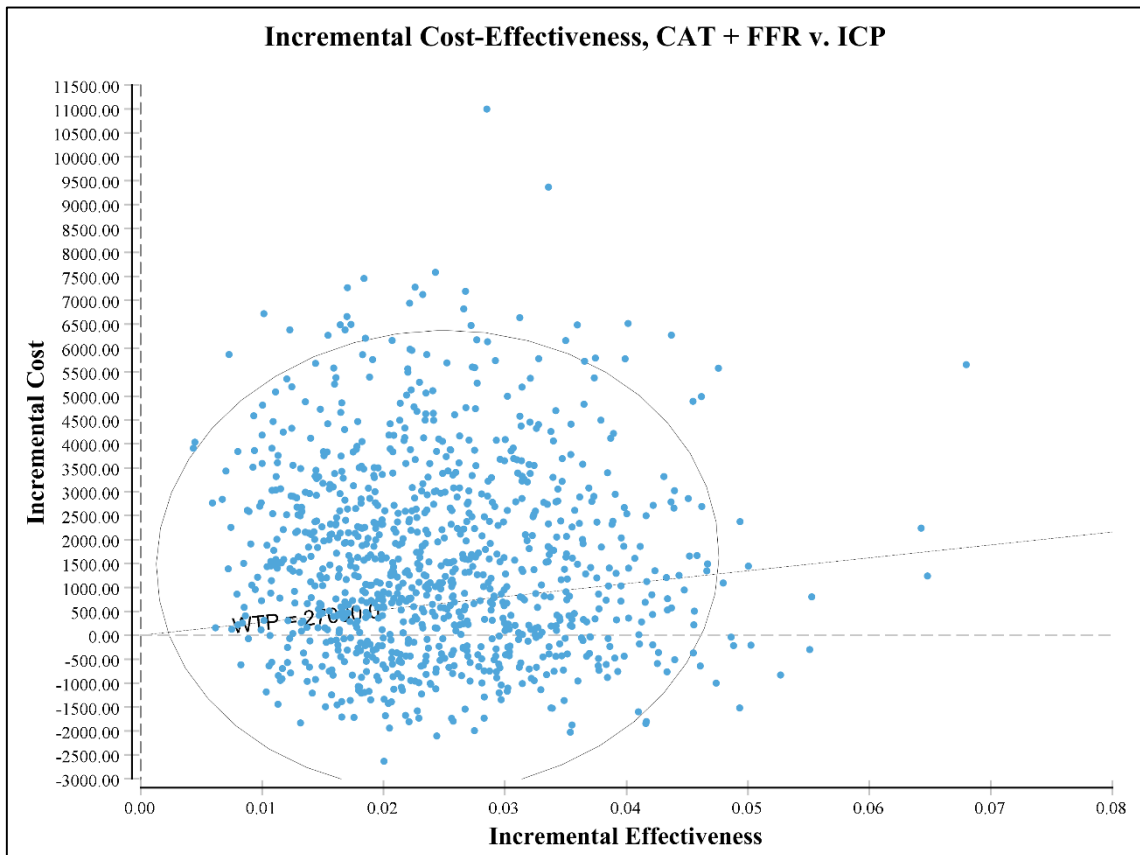
Tabela 4. Frequência e quadrantes das simulações de Monte Carlo

Quadrantes	EI	CI	Relação WTP	Simulações (1000)	%
Ia	EI>0	CI>0	RCEI > 27000	624	62,4
Ib	EI>0	CI>0	RCEI <27000	140	14,0
II	EI>0	CI<0	Dominante	236	23,6
IIIa	EI<0	CI<0	RCEI >27000	0	0
IIIb	EI<0	CI<0	RCEI <27000	0	0
IV	EI<0	CI>0	Dominado	0	0

EI: efetividade incremental; CI: custo incremental; WTP: *Willingness To Pay*

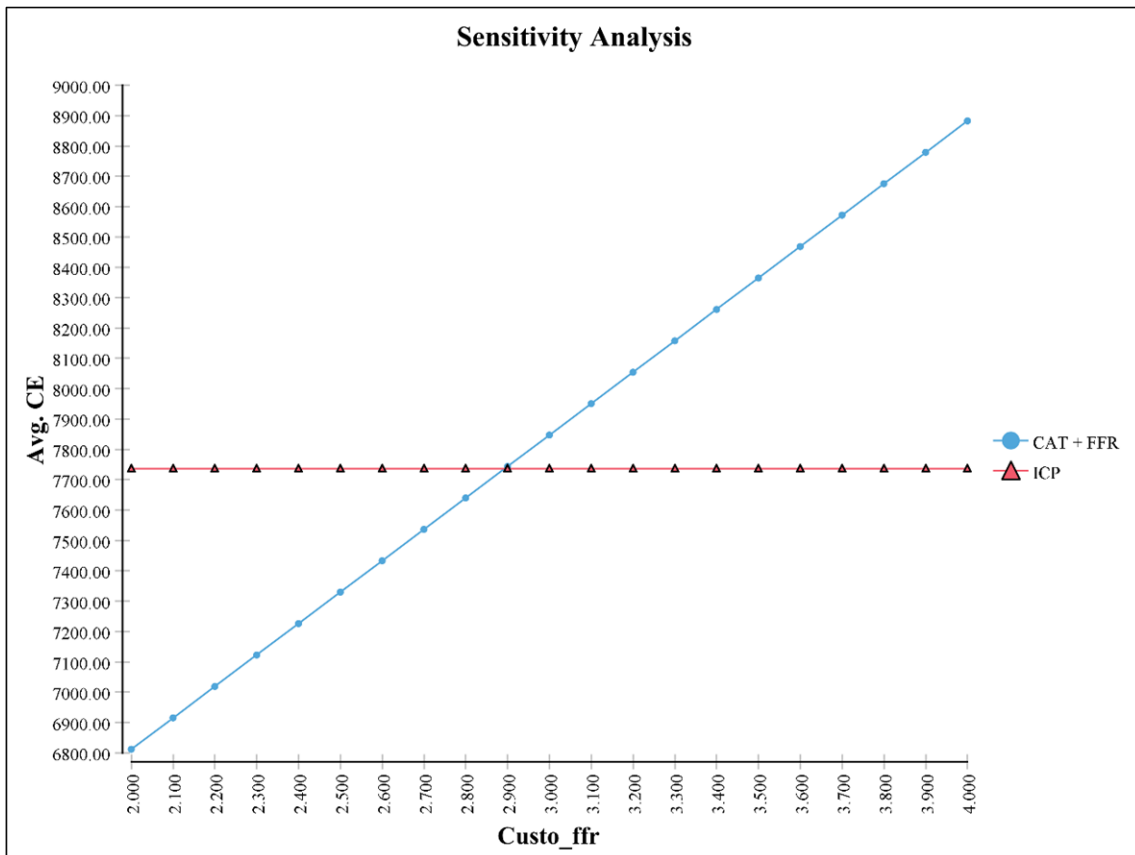
No gráfico abaixo (figura 5), encontra-se a representação visual que em 86,4% das vezes a ICP guiada pelo FFR aparece como estratégia mais dispendiosa, apesar de ser mais efetiva. De outro lado, é importante ressaltar que, nesse mesmo cenário, em 23,6% das simulações a ICP guiada pelo FFR apresenta-se como estratégia dominante, isto é, além de mais barata, mais efetiva.

Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística. Custo-efetividade incremental



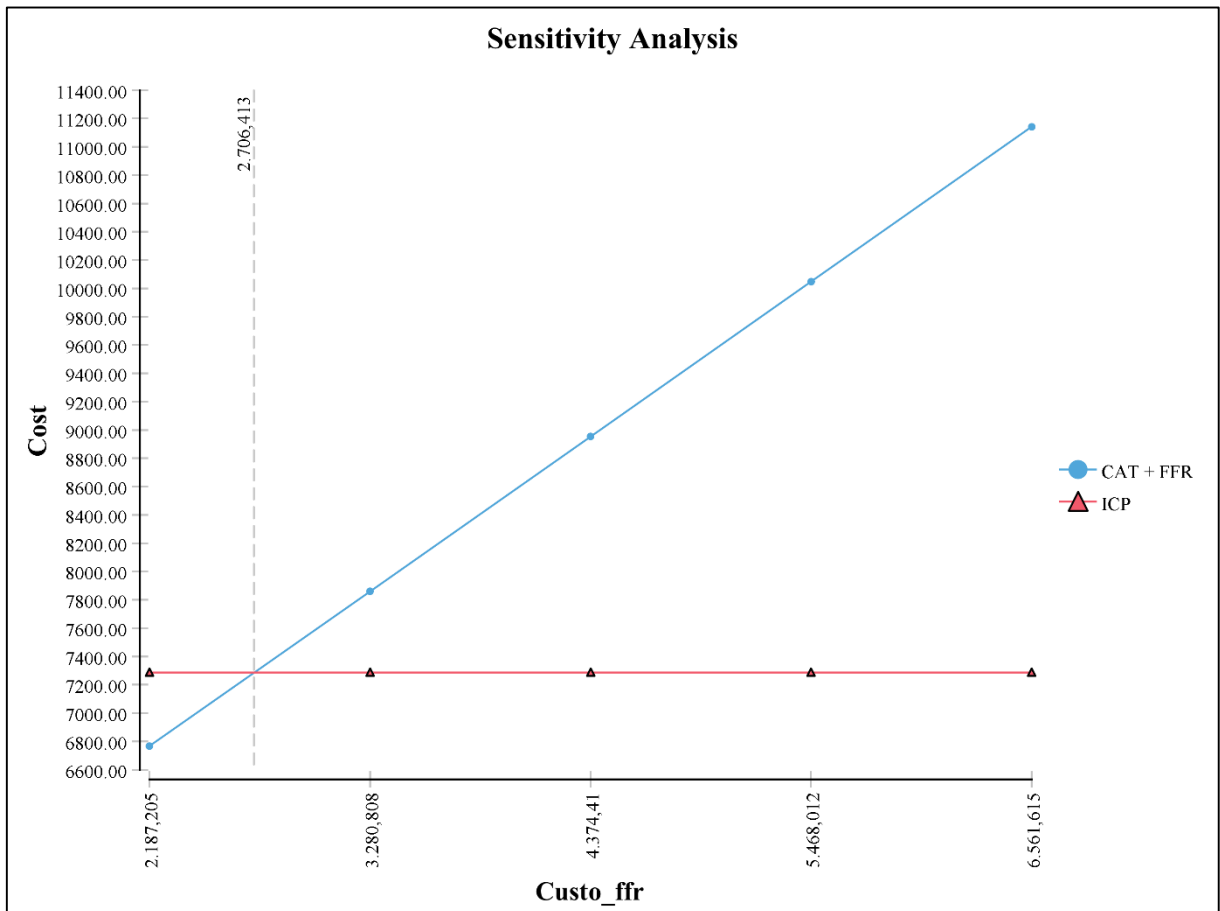
Utilizando-se a referência proposta de R\$ 27.000,00 como limiar de custo-efetividade e disposição para pagar (WTP = 1 PIB per capita), um total de 37,6% das simulações do modelo são consideradas custo-efetivas.

Figura 6. Análise de sensibilidade univariada do custo de FFR



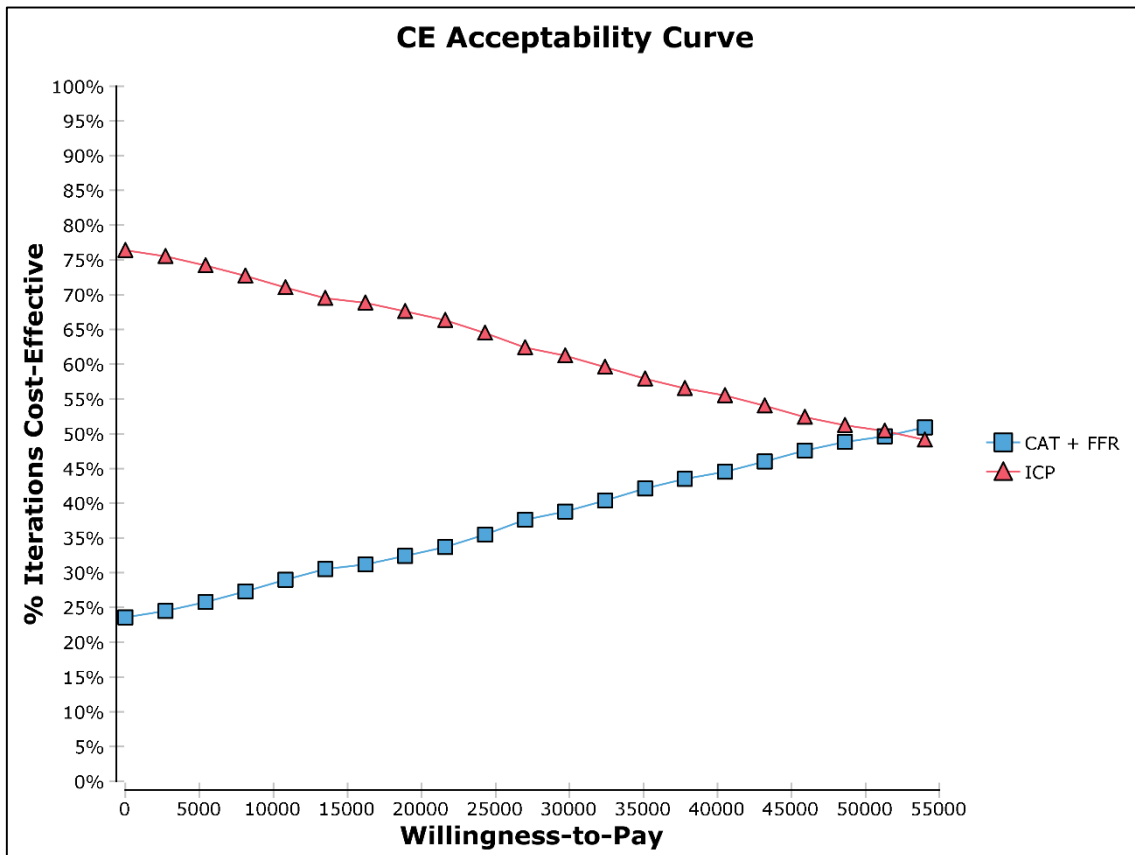
Em análise de sensibilidade determinística univariada do custo do cateter de medida do FFR, utilizamos variação de valores de R\$ 2.000,00 até R\$ 4.000,00, onde pode-se notar que a estratégia de ICP guiada pelo FFR se apresenta como tecnologia custo-efetiva quando o custo do cateter é de até R\$ 2.900,00 (figura 6). Ampliando essa avaliação, explorando ainda mais a possibilidade de redução de custos do cateter de FFR especificamente, a intervenção coronária guiada pelo FFR passa a ser dominante nesse modelo, isto é, mais barata e mais efetiva, com o preço do cateter de até R\$ 2.706,41 (figura 7).

Figura 7. Análise de sensibilidade univariada do custo do cateter de FFR: dominante



Em última apreciação, tendo como foco a disposição para se pagar (WTP) pela unidade de benefício clínico em questão, na ausência de limiar de custo-efetividade pré-definido no Brasil, o estudo de sua variação evidencia que por volta de R\$ 52.000,00, o que representa menos de duas vezes o PIB per capita do Brasil no ano de 2014, a estratégia de ICP guiada por medida do FFR passa a ser a custo-efetiva, conforme representação gráfica exibida abaixo (figura 8).

Figura 8. Variação do limiar de custo-efetividade (WTP) - Brasil



7. DISCUSSÃO

Novas tecnologias na área da saúde vem evoluindo rapidamente e a incorporação de muitas delas a prática clínica necessita não somente seguir os passos técnicos da decisão individual, mas sobretudo considerar a escassez de recursos nos diversos cenários envolvidos e o custo de oportunidade. Passa a ser imprescindível, além da adequada quantificação dos benefícios clínicos, análise rigorosa dos incrementos de custos e o estudo dessa relação sob o ponto de vista das fontes pagadoras e, principalmente, sob o ponto de vista do paciente.

Na DAC, a indicação de procedimentos de revascularização a partir da detecção de lesão anatômica coronariana isolada, independentemente do quadro clínico permanece como prática usual sendo que a ICP nos pacientes com DAC estável responde por cerca de 30% de todos os procedimentos de ICP realizados nos

EUA (43). Menos de 50% dos desses pacientes são submetidos a estratificação funcional nos 90 dias antes do procedimento (44). Esse tipo de indicação de revascularização, baseado no achado anatômico exclusivo sem levar em consideração demais fatores da apresentação clínica do paciente, tem sido denominado “reflexo oculoestenótico”, expressão criada ironicamente por Topol E. e Nissen S. objetivando chamar atenção para o fato de que nem toda lesão anatômica encontrada necessita ser tratada invasivamente (45). De forma geral, no cenário clínico de DAC estável, a ICP não previne eventos cardiovasculares maiores tais como morte ou infarto do miocárdio. Do ponto de vista teórico, esse tipo de intervenção constitui indicação superada traduzindo má prática médica ou no mínimo, prática médica exagerada (sobretreamento ou *overtreatment*) (46).

Outro aspecto envolvido nessa conduta intervencionista rotineira é compatível com o fenômeno descrito como cascata diagnóstico-terapêutica, em que a definição do tratamento está relacionada ao resultado de um teste diagnóstico positivo e não a probabilidade de benefício clínico do paciente com determinada intervenção ou tratamento efetuado. A cultura médica parece reforçar esse viés cognitivo no sentido da intervenção, resultando em decisões de tratamento médico não baseadas em evidências (47, 48). É sabido que, mesmo recomendações fortes presentes em documentos científicos e diretrizes internacionais com alto grau de evidência, levam tempo maior do que seria esperado para serem incorporadas a prática clínica rotineira, e diversos são os fatores envolvidos nesse complexo processo (49).

Achado relevante e desafiador no que tange a utilização da tecnologia em análise nesse estudo, conforme pesquisa com cardiologistas intervencionistas publicada por Toth G. e outros em 2014, é que, mesmo em ambiente virtual, utópico, com acesso irrestrito a todas as tecnologias, o comportamento do intervencionista mostra que a anatomia exclusivamente basta para decidir sobre o tratamento de lesões intermediárias, mesmo sem disponibilidade de dados funcionais prévios. Outro aspecto que vale salientar, extraído da mesma pesquisa, é a grande variação de valores de obstrução luminal (de 50 a 90%) utilizados como definidores de importância anatômica e, portanto, como indicação de ICP por cada examinador independente (50).

A ICP representa hoje a principal estratégia de revascularização na DAC tanto no Brasil como no mundo, na medida em que 2/3 ou mais dos pacientes que necessitam ser revascularização são submetidos a esse método (51, 52).

Nos EUA são realizadas anualmente mais de 600.000 ICP respondendo por custos da ordem de U\$ 12 bilhões (53). Os custos totais com ICP no SUS do Brasil em 2014 segundo dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) foram de R\$ 457.338.933,86 para um total de 73.664 procedimentos (33).

Em nosso estudo, sob a perspectiva do SUS e com horizonte temporal de 1 ano, o custo médio da estratégia de ICP guiada pelo CAT foi de R\$ 7.286,11, enquanto a ICP guiada pelo FFR teve custo adicional de R\$1.668,00. O mesmo, através de análise de sensibilidade, mostrou-se robusto na maioria das variáveis e pressupostos considerados.

Dentre as variáveis de maior impacto em nosso modelo analítico, destacamos a principal delas, constituída pelo custo da ICP. Do ponto de vista metodológico é um dado direto e sua mensuração foi realizada através do custo médio de AIH, estando dessa forma incluído em sua composição o custo do stent, os custos do procedimento e o custo da diária hospitalar, dentro outros. Chama atenção que o custo do stent é de R\$ 2.034,50 para o custo médio total de internação de R\$ 6.179,71, representando cerca de 2/3 do custo total da internação. Vale lembrar ainda que os stents autorizados pelo SUS são stents convencionais (não farmacológicos) e que em cerca de 30% das ICP no ano de 2014 foram utilizados dois stents, não considerando as ICP primárias e de enxertos. Em modelos internacionais, o custo do stent, nesse caso stents farmacológicos tem sido encontrado como principal variável de impacto na relação custo-efetividade dessa intervenção (28).

Além da menor mortalidade constatada na ICP guiada pelo FFR, a redução do número de ICP e conseqüente menor uso de stents nesse braço, representa um dos aspectos mais relevantes desse estudo, tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista econômico.

A justificativa científica da menor taxa de eventos adversos cardiovasculares maiores e mortalidade no braço de ICP guiada pelo FFR se encontra no fato da análise visual do resultado do CAT ser um reconhecido mau preditor de isquemia, conforme

já tratado aqui anteriormente. No estudo FAME, por exemplo, 65% das lesões com obstrução luminal de 50 a 70% na avaliação angiográfica não eram causadoras de isquemia baseada no FFR, enquanto 20% das lesões com importantes obstruções luminiais de 71 até 90% apresentaram FFR >0,8. Nesse estudo, e também em nosso modelo, no braço de ICP guiada pelo CAT, lesões não responsáveis por isquemia receberam ICP e implante de stent o que aumenta os custos e, o mais importante, sem gerar benefício clínico (41). Na realidade, essa estratégia pode ser danosa, na medida que os pacientes submetidos a ICP estão sujeitos a riscos agudos e tardios inerentes ao procedimento. As intercorrências podem ser desde complicações vasculares menores, sangramentos, até IAM, acidente vascular cerebral, óbito ou mesmo necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de urgência. A trombose de stent, incluindo a trombose tardia relacionada aos stents farmacológicos, a reestenose e a necessidade de nova revascularização, constituem outros aspectos que merecem ser destacados (54-58). A dupla antiagregação plaquetária reduz eventos trombóticos nos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea porém as custas de aumento de riscos de sangramento, notadamente no trato gastrointestinal, seguido do sistema nervoso central e sangramentos relacionados a procedimentos cirúrgicos (59). Apesar de tratar-se de tema em constante discussão e evolução, a recomendação simplificada da duração da terapia antiplaquetária dupla é de um mês para stents convencionais e de, no mínimo, um ano para stents farmacológicos (12).

Quanto a diferença de mortalidade favorecendo o braço de ICP guiada pelo FFR ser pequena, um dos questionamentos que se faz é o fato desse dado estar assim representado pela gravidade ou apresentação clínica da população envolvida. De qualquer forma, por se tratar do desfecho mortalidade e pela prevalência da DAC no Brasil e no mundo, esses são extremamente interessantes. Uma outra hipótese não menos valorosa é que talvez a grande utilização do método possa não ser simplesmente a indicação de ICP, mas principalmente fornecer subsídios para não realização da mesma baseada em dados numéricos, de forma sistemática e objetiva. Publicação de seguimento de 15 anos do estudo DEFER corroboram essa assertiva de que é seguro não realizar ICP em lesões funcionalmente não isquêmicas baseado na medida do FFR, independentemente da impressão angiográfica (22).

De modo simplificada, as únicas formas de se melhorar uma relação de custo-efetividade de determinada tecnologia, consistem ou em melhorar a efetividade, ou reduzirem-se os custos.

Do ponto de vista clínico, a utilização rotineira do FFR no laboratório de hemodinâmica pode denotar um grande passo da cardiologia em prol de intervenções com reais benefícios para os pacientes, tratando sim o mais importante marcador de gravidade e prognóstico na DAC (7, 14, 60). As intervenções passariam então a ser executadas necessariamente para tratar isquemia miocárdica, atingindo o desejado patamar de ICP funcional, representando uma importante mudança de paradigma para a cardiologia intervencionista no Brasil e no mundo (11).

É importante ressaltar que embora estratégia de ICP guiada pelo FFR tenha se apresentado mais dispendiosa, o custo do cateter de medida do FFR, foi a terceira variável que mais afetou o nosso resultado segundo análise de sensibilidade determinística a que o modelo foi submetido (figura 3). Na mensuração de seu custo, por não haver registro de compras no Portal de Compras do Governo Federal no ano de referência do estudo (2014), foi necessário expandir o período de avaliação até janeiro de 2011, totalizando um total de 3 licitações encontradas, sendo então realizado média ponderada desses custos com resultado de R\$ 4.374,05 e desvio padrão de 1.933,29. Nota-se grande variação de custos em torno de 70%. Outro aspecto pertinente, é o fato de que em análise de sensibilidade univariada do custo do cateter de FFR, até o valor de R\$ 2.900,00 a estratégia de intervenção guiada pelo FFR passa a ser dominante. Essa possível redução de custo seria considerada modesta, haja visto por exemplo que, dentro das licitações consultadas para precificação do cateter de FFR, existe compra com valor de até R\$ 3.155,00. Na eventualidade de incorporação ao SUS, devido a grandiosidade do sistema, seria esperado redução ainda mais substancial desse valor, permitindo assim, estarmos tratando de uma estratégia ainda mais atrativa do ponto de vista de economia de recursos de saúde.

Sobre estudos do mesmo porte em outros países, na medida das enormes diferenças das estruturas econômicas, preferências culturais e diferenças no sistema de saúde base, sabemos que seus dados não podem ser extrapolados para o nosso país, principalmente sob a ótica e ampla cobertura do SUS. De qualquer forma, a

estratégia de ICP guiada pelo FFR vem se mostrando economicamente atrativa em diversos países (28, 30-32).

Vários países e sistemas de saúde no mundo adotam valores de RCEI pré-definidos por suas autoridades sanitárias e que representam a capacidade e disposição da sociedade no pagamento de quantias monetárias adicionais em troca de determinado benefício em saúde (WTP- *willingness to pay*). Esse valor representando a RCEI, é chamado de limiar de custo-efetividade, e no Brasil não há consenso de valor a ser utilizado. Na literatura e entre os gestores da área de saúde de forma geral, o ponto de corte onde determinada tecnologia deve ou não ser considerada custo-efetiva é motivo de amplo debate. De certa forma, além de representar a disposição da sociedade em pagar por benefícios adicionais, esse limiar também representa uma espécie de flexibilidade para acomodar as dificuldades técnicas na elaboração dos modelos em avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nos EUA a proposição de U\$ 50.000/QALY (*qualy-adjusted life years* – anos de vida ajustados para qualidade) tem sido cotada por muitos anos como custo-efetiva. Já no Canadá esse valor fica entre Can\$ 20.000 e Can\$ 40.000, enquanto na Inglaterra, £ 40.000.

Na justificativa de opção por um PIB per capita (R\$ 27.229,00) como limiar de custo-efetividade para esse trabalho, encontram-se não somente a recomendação da OMS para tecnologias consideradas muito custo-efetivas baseadas nesse valor, bem como estudo recente de Pichon-Riviere e outros que sugeriu o mesmo patamar (39). Entendendo que, sob a ótica da OMS, tecnologias com custo de até três vezes o PIB per capita ainda permanecem atrativas quanto ao seu custo-efetividade (40), trabalhamos dentro de margem bem mais estreita e talvez mais realista. Em análise hipotética que nos permitimos variação na disposição de pagar (WTP) dentro de nosso modelo, quando esse limiar atinge cerca de R\$ 52.000, a estratégia de ICP guiada pelo FFR apresenta-se como custo-efetiva. Importante notar que esse valor representa menos de duas vezes o PIB per capita utilizado como base de nosso trabalho.

Com relação à análise de custo-efetividade em si, objeto principal deste trabalho, é preciso destacar que este estudo traz algumas limitações como horizonte temporal curto e não foram considerados custos indiretos ou custo de oportunidade.

Outro aspecto é a representação dos resultados de ICP no Brasil que foram provenientes de estudo observacional unicêntrico de grande hospital terciário privado de nosso país, na inexistência de dados de acompanhamento de 1 ano de ICP realizadas no âmbito do SUS. Sabemos que a ICP tem seus desfechos e complicações relacionados a uma série de fatores e dentre eles fatores relacionados ao paciente, fatores relacionados ao operador, fatores relacionados a tecnologia disponível e outros fatores institucionais diversos (61).

Em relação aos riscos relativos para os eventos relacionados a ICP guiada pelo FFR, estes foram retirados de ensaio clínico randomizado, o estudo FAME (41), onde mais de 90% dos stents implantados constituíram de stents farmacológicos, ao contrário do SUS, onde o predomínio maciço e quase totalidade é de stents convencionais.

Há de se considerar também, ainda sobre a população base dos resultados da ICP nacional, que a mesma continha 36% de pacientes com lesões univasculares e 11,7% de pacientes com apresentação clínica de IAM com supradesnívelamento do segmento ST, perfil de pacientes não contemplados no estudo FAME (41).

Em último lugar, existem questionamentos sobre os valores pagos pelo SUS principalmente para procedimentos, serem inferiores aos custos reais dos mesmos, inclusive pela própria defasagem da tabela que tem sido objeto de ampla discussão. Entretanto, do ponto de vista de saúde pública e diante da escassez de estudos de avaliação econômica, permanece como proposta viável estudos de custo-efetividade com as referências do SUS.

Não menos relevante, embora fuja ao escopo deste estudo, é a estimativa do impacto financeiro da adoção rotineira do FFR na tomada de decisão no laboratório de hemodinâmica nos cenários clínicos que se aplicam. É possível que o incremento inicial de custos seja parcialmente ou totalmente compensados pela redução do número de ICP desnecessárias e conseqüente redução de número de stents, principalmente se considerarmos a evolução natural para utilização rotineira dos stents farmacológicos.

8. CONCLUSÃO

A prática clínica atual de intervenção coronária percutânea baseada no achado angiográfico exclusivo ou de forma predominante, não é isenta de riscos e não se sustenta de acordo com a evidência científica disponível. Apesar de mais dispendiosa em primeiro momento, a estratégia de ICP guiada pelo FFR traz melhoria na incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores e principalmente de mortalidade. Em virtude da vultuosa prevalência da DAC e grande número de ICP relacionadas a ela, a estratégia de ICP guiada pelo FFR além de ser importante passo rumo a ICP funcional, tem grande potencial de evoluir para estratégia com redução de gastos em saúde. A redução de custo do cateter de medida do FFR para uso em grande escala pode representar elo chave dessa corrente. Por último, cabe ressaltar que o tratamento clínico não deve constituir estratégia competitiva com as opções de revascularização, mas sim ser considerado importante estratégia complementar.

REFERÊNCIAS

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med.* 2006;3(11):e442.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2012.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28.
4. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*: Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Casey C, Faxon DP. Multi-vessel coronary disease and percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2004;90(3):341-6.
6. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation.* 1993;87(5):1489-97.
7. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95(8):2037-43.
8. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *Jama.* 2007;297(18):1985-91.
9. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;49(21):2105-11.
10. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
11. Pijls NH, Tanaka N, Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *European heart journal.* 2013;34(18):1335-44.
12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;58(24):e44-e122.

13. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2014;ehu278.
14. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of nuclear cardiology*. 2004;11(2):171-85.
15. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):227-37.
16. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, vant Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213-24.
17. Pijls N, Van Son J, Kirkeeide R, De Bruyne B, Gould K. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354-67.
18. Pijls NH, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1703-8.
19. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2816-21.
20. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *European heart journal*. 2014;35(40):2831-8.
21. Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine*. 1979;301(2):61-8.
22. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *European Heart Journal*. 2015;36(45):3182-8.
23. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(3):177-84.
24. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart*. 2004;90(9):1085-93.

25. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve–guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120(15):1505-12.
26. Berger A, Botman K-J, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):438-42.
27. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech J-W, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
28. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve–guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-50.
29. Zhang D, Lv S, Song X, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015;heartjnl-2014-306578.
30. Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Bornschein B, Eccleston D, Walters DL, et al. Improving the quality of percutaneous revascularisation in patients with multivessel disease in Australia: cost-effectiveness, public health implications, and budget impact of FFR-guided PCI. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(6):527-33.
31. Hu P, Tang M-Y, Song W-C, Jiang J, Sun Y, Liu X-B, et al. Fractional Flow Reserve Guided Percutaneous Coronary Intervention Improves Clinical Outcome with Reduced Cost in Contemporary Clinical Practice. *Chinese medical journal*. 2015;128(15):2000.
32. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, Rieber J, Pijls N, Wasem J, et al. Measurement of fractional flow reserve to guide decisions for percutaneous coronary intervention. *GMS health technology assessment*. 2008;4.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Hospitalares (SIH). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Último acesso em 15/01/2016. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
34. Weinstein MC, Fineberg HV. *Clinical decision analysis*: WB Saunders Company; 1980.
35. Drummond MF. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford university press; 2005.
36. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Último acesso em 15 de janeiro 2016. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/>.

37. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (Brasil). Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. Último acesso em 15 de janeiro de 2016. Disponível em: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>.
38. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. Último acesso em 15 de janeiro de 2016. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>.
39. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia MS, Caporale J. The Efficiency Path: An Estimation of Cost-Effectiveness Thresholds for 185 Countries Based on Per Capita Health Expenditures and Life Expectancy. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(7):A695.
40. WHO : Threshold values for intervention cost-effectiveness by region. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010.
41. Tonino P, De Bruyne B, Pijls N, Siebert U, Ikena F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
42. de Souza CF, El Mouallem AM, de Brito Júnior FS, Abizaid AAC, Almeida BO, Almeida AG, et al. Segurança e eficácia dos stents farmacológicos eluidores de biolimus com polímero biodegradável: análise do registro EINSTEIN (Evaluation of Next-generation drug-eluting STEnt IN patients with coronary artery disease). *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(3):350-6.
43. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2011;306(1):53-61.
44. Lin GA, Dudley RA, Lucas F, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2008;300(15):1765-73.
45. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333-42.
46. Soran O, Feldman AM, Cohen HA. Oculostenotic reflex and iatrogenosis fulminans. *Circulation*. 2000;101(20):e198-e9.
47. Lin GA, Dudley RA. Fighting the “oculostenotic reflex”. *JAMA internal medicine*. 2014;174(10):1621-2.
48. Goff SL, Mazor KM, Ting HH, Kleppel R, Rothberg MB. How cardiologists present the benefits of percutaneous coronary interventions to patients with stable angina: a qualitative analysis. *JAMA internal medicine*. 2014;174(10):1614-21.
49. Putera M, Roark R, Lopes RD, Udayakumar K, Peterson ED, Califf RM, et al. Translation of acute coronary syndrome therapies: From evidence to routine clinical practice. *American heart journal*. 2015;169(2):266-73.

50. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, et al. Revascularization Decisions in Patients With Stable Angina and Intermediate Lesions Results of the International Survey on Interventional Strategy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(6):751-9.
51. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography insights from a large French Multicenter Fractional Flow Reserve Registry. *Circulation*. 2014;129(2):173-85.
52. Piegas LS, Haddad N. Percutaneous coronary intervention in Brazil: results from the Brazilian Public Health System. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;96(4):317-24.
53. Desai NR, Parzynski CS, Krumholz HM, Minges KE, Messenger JC, Nallamothu BK, et al. Patterns of Institutional Review of Percutaneous Coronary Intervention Appropriateness and the Effect on Quality of Care and Clinical Outcomes. *JAMA internal medicine*. 2015.
54. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1179-89.
55. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H, Peto R, et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-21.
56. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(6):734-9.
57. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2411-20.
58. Yusuf S, Bjisterveld N, Moons A. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent recurrent Events Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
59. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial. *Circulation*. 2010;121(23):2575-83.

60. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-78.
61. Grossman PM, Gurm HS, McNamara R, LaLonde T, Changezi H, Share D, et al. Percutaneous coronary intervention complications and guide catheter size: bigger is not better. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):636-44.

APÊNDICE A – Quadros com valores e fontes de custeio

Quadro 1. Custos dos medicamentos orais

Medicamento	Custo unitário (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo anual (R\$)
AAS 100mg	0,02	0,60	7,30
Propranolol 40mg	0,02	1,80	21,90
Sinvastatina 40mg	0,12	3,60	43,80
Clopidogrel 75mg	0,40	12,00	146,00

Fonte: Portal de Compras do Governo Federal

Quadro 2. Custo de medicamento intravenoso

Medicamento	Custo unitário (R\$)
Adenosina 6mg / ampola	10,00

Fonte: Portal de Compras do Governo Federal

Quadro 3. Custo dos exames laboratoriais (sangue)

Exame	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Glicemia	1,85	7,40
Dosagem colesterol total	1,85	7,40
Dosagem HDL	3,51	14,04
Dosagem Triglicérides	3,51	14,04

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP)

Quadro 4. Custo dos exames gráficos e de imagem

Exame	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Eletrocardiograma	5,15	20,60
Ecocardiograma	39,94	39,94
Teste ergométrico	30,00	30,00

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP)

Quadro 5. Custo da consulta médica

Consulta	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Consulta médica especializada	10,00	40,00

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP)

Quadro 6. Custo da coronariografia (CAT)

Exame	Custo (R\$)
Cateterismo cardíaco	614,72

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP)

Quadro 7. Custos médios de Autorização para Internação Hospitalar (AIH) - 2014

AIH	Custo (R\$)	Desvio padrão (R\$)
Intervenção coronariana percutânea	6.179,71	785,71
Cirurgia de revascularização miocárdica	12.820,92	2.102,25
Infarto agudo do miocárdio	3.521,05	1.925,76

Fonte: Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Hospitalares (SIH)

APÊNDICE B. Árvore de decisão com custos

