

SARA MICHELLY GONÇALVES BRANDÃO

Custo-efetividade e custo-utilidade dos tratamentos
clínico, cirúrgico e percutâneo em portadores de
doença coronariana multiarterial estável

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brandão, Sara Michelly Gonçalves
Custo-efetividade e custo-utilidade dos
tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo em
portadores de doença coronariana multiarterial
estável / Sara Michelly Gonçalves Brandão. -- São
Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana
2.Angioplastia coronária com balão 3.Stents
4.Revascularização miocárdica 5.Tratamento
farmacológico 6.Avaliação de custo-efetividade
7.Análise de custo-efetividade 8.Anos de vida
ajustados por qualidade de vida

USP/FM/DBD-393/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A **Deus**, por se mostrar presente e me ajudar em todos os momentos.

À minha mãe, **Ana Maria Gonçalves Serra**, pelo estímulo constante e por confiar em mim.

Agradecimientos

Ao **Prof. Edimar Bocchi** por me desafiar a fazer algo melhor do que pretendia.

Ao **Prof. Hans-Peter Brunner-La Rocca** pelos valiosos ensinamentos e, sobretudo, pela paciência.

À **Yang Ting Ju** pela paciência e dedicação nas análises de dados.

Ao **Prof. Antonio Carlos Pedroso de Lima** pela atenção e disponibilidade em ajudar.

Ao **Dr. Guilherme Veiga Guimarães** pelos seus conselhos e companherismo.

À **Comissão de Pós-graduação** e a **Sra. Neusa Rodrigues Dini** pela orientação e atenção.

Ao **Dr. Whady Hueb** e membros do **grupo MASS** pela disponibilidade dos dados.

Ao **Dr. Marcelo Eidi e Vitor Issa** pelas sugestões na finalização desta tese.

Ao **Dr. Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima** e **Marcio Sommer Bittencourt** pelo auxílio no estabelecimento da equivalência terapêutica dos medicamentos obsoletos.

A todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram e contribuíram para que essa pesquisa se concretizasse.

À **Fundação Zerbini** pelos serviços de redação médica.

**“Os covardes nunca começam (ou nunca tentam),
os fracassados nunca terminam,
os vencedores nunca desistem”.**

Norman Vincent

Normatização adotada

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

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

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

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

Sumário

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia e tratamento da doença arterial coronariana.....	2
1.2	Impacto econômico da doença arterial coronariana.....	3
1.3	Avaliação econômica em saúde	4
1.3.1	Análise de custo-efetividade	6
1.3.2	Análise de custo utilidade	7
1.3.3	Limiar de custo-efetividade e custo-utilidade	9
1.3.4	Custo	9
1.3.4.1	Categoria de custo	9
1.3.5	Perspectiva da análise	11
1.3.6	Análise de sensibilidade	11
1.3.7	Bootstrap	13
1.3.7.1	Plano de custo-efetividade	13
1.3.7.2	Curva de aceitabilidade	15
1.4	Justificativa / Racional	16
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Primários	18
2.2	Objetivos Secundários.....	18
3	MÉTODOS	19
3.1	População	20
3.1.1	Crítérios de inclusão.....	21
3.1.2	Crítérios de não inclusão	21
3.2	Intervenções terapêuticas	22
3.3	Seguimento clínico.....	23
3.4	Desenho do estudo	23

3.5	Perspectiva do estudo.....	24
3.6	Estratégias comparadas.....	24
3.7	Identificação dos recursos utilizados.....	24
3.8	Determinação dos custos.....	25
3.9	Medidas de desfecho.....	28
3.10	Avaliação econômica.....	29
3.10.1	Custo-efetividade e custo-utilidade.....	29
3.10.2	Limiar de custo-efetividade e custo-utilidade.....	29
3.10.3	Análise de sensibilidade.....	29
3.11	Análise estatística.....	30
3.11.1	Características demográficas, clínicas e agniográficas.....	30
3.11.2	Eventos, sobrevida, identificação dos recursos e custos.....	31
3.11.3	Utility, LY e QALY.....	31
3.11.4	Custo-efetividade e custo-utilidade.....	33
4	RESULTADOS.....	34
4.1	População.....	35
4.2	Dados iniciais.....	39
4.2.1	Utilities.....	39
4.2.2	Eventos, recursos e custos.....	43
4.3	Dados de seguimento.....	45
4.3.1	Utilities.....	45
4.3.2	QALY.....	46
4.3.3	Eventos, recursos e custos.....	48
4.4	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade: população geral.....	51
4.5	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade: subgrupos.....	55
4.6	Análise de sensibilidade.....	57
5	DISCUSSÃO.....	59
5.1	Utility e QALY.....	60
5.2	Custo-efetividade e custo-utilidade.....	62
6	CONCLUSÕES.....	64
7	IMPLICAÇÕES.....	66
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	68
9	REFERÊNCIAS.....	72
10	APÊNDICES.....	83

APÊNDICE A – Tabela de recursos usados e custo unitário	84
APÊNDICE B – Análise de custo-efetividade por LYs para o caso base e subgrupos.....	85
APÊNDICE C – Curva de aceitabilidade de custo-utilidade segundo a análise de sensibilidade.....	87
APÊNDICE D – Análise de sensibilidade por LY para o caso base	88
APÊNDICE E – Artigo publicado no Medicine	89
APÊNDICE F – Trabalho apresentado em congresso	96

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB -	Análise de custo-benefício
ACE -	Análise de custo-efetividade
ACM-	Análise de custo-minimização
ACU -	Análise de custo-utilidade
AI -	Angina instável
ANOVA -	Análise de variância
AVE -	Acidente vascular encefálico
BPS -	Banco de Preços em Saúde
CACE -	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CACU -	Curva de aceitabilidade de custo-utilidade
CCS -	Classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society
CEC -	Circulação extracorpórea
CK-MB -	Creatinofosfatase-MB
CONSORT -	Consolidated Standards of Reporting Trials
COURAGE -	Clinical Outcomes utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluations
CRM -	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC -	Doença arterial coronariana
DALY -	Ano de vida ajustado pela incapacidade
DP -	Desvio padrão
ECG -	Eletrocardiograma
EQ-5D -	Euroqol-5D
EUA -	Estados Unidos da América
FREEDOM -	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
HUI -	Índice de Utilidade de Saúde
IAM -	Infarto agudo do miocárdio
IM -	Infarto do miocárdio
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC -	Intervalos de confiança
ICMS -	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
ICP -	Intervenção coronária percutânea

IM -	Infarto do miocárdio
LDP -	Limiar de disposição a pagar
LY -	Anos de vida
LYG -	Anos de vida ganho
MASS II -	Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II
MACE -	Eventos cardiovasculares adversos
MID -	Mínima importante diferença (minimal important difference, MID)
N -	Número da amostra
NICE -	Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica
OMS -	Organização Mundial da Saúde
PIB -	Produto Interno Bruto
PMV -	Preço Máximo de Venda ao Governo
QALY -	Anos de vida ajustados pela qualidade
QV -	Qualidade de vida
QVRS -	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI -	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI -	Razão de custo-utilidade incremental
SEQOL -	Study of Economics and Quality of life
SF -	stents farmacológicos
SF-36-	Short-form 6-item
SF-6D -	Short-Form 6 dimensions
SIA -	Sistemas de informação ambulatorial
SIGTAP -	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do SUS
SIH -	Sistemas de informação hospitalar
SUS -	Sistema Público de Saúde
TM -	Tratamento medicamentoso
Vs -	Versus
X ² -	Qui-quadrado

SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
\pm	mais ou menos
$< e \leq$	menor e menor ou igual
$> e \geq$	maior e maior ou igual
$=$	igual

TABELAS

Tabela 1 -	Características basais	38
Tabela 2 -	Utility dos grupos	41
Tabela 3 -	Diferenças nas medianas dos escores de utility por grupo e entre grupos	42
Tabela 4 -	Eventos clínicos, recursos e custos iniciais	44
Tabela 5 -	Custos, QALYs e LYs acumulados	47
Tabela 6 -	Eventos clínicos, recursos e custos de seguimento	49
Tabela 7 -	Análise de custo-utilidade por QALY para o caso base e subgrupos	52
Tabela 8 -	Análise de sensibilidade por QALY para o caso base	58

FIGURAS

Figura 1 -	Plano de custo-efetividade	14
Figura 2 -	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	16
Figura 3 -	Diagrama do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)	36
Figura 4 -	Curva de sobrevida em 5 anos – Estudo MASS II.....	37
Figura 5 -	Mediana e variações interquartis das medidas de utilities	40
Figura 6 -	Custo médio cumulativo ao longo do tempo (linhas) e custo médio por ano de seguimento (barras) de acordo com os grupos	50
Figura 7 -	Plano de custo-utilidade da população geral	54
Figura 8 -	Curva de aceitabilidade de custo-utilidade da população geral e subgrupos	56

Resumo

Brandão SMG. *Custo-efetividade e custo-utilidade dos tratamentos clínico, cirúrgico e percutâneo em portadores de doença coronariana multiarterial estável* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução - Os custos para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) são altos em todo o mundo. Foi realizada uma análise post hoc de custo-efetividade de três estratégias terapêuticas para DAC multiarterial. **Métodos** - De maio de 1995 a maio de 2000, um total de 611 pacientes foram aleatoriamente designados para CRM (n = 203), ICP (n = 205) ou TM (n = 203). Este estudo de análise de custos baseou-se na perspectiva do Sistema Público de Saúde. Os custos iniciais de procedimentos e acompanhamento de medicamentos, exames cardiológicos e hospitalizações por complicações foram calculados após a randomização. Anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) foram usados como medidas de eficácia. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) foram obtidas usando métodos de bootstrap não paramétricos com 5.000 replicações. **Resultados** - Os custos iniciais do procedimento foram menores para o TM. No entanto, os custos acumulados de 5 anos foram menores para a CRM. Em comparação com a linha de base, as 3 opções de tratamento produziram melhorias significativas no QALY. Após 5 anos, a ICP e a CRM tiveram melhores resultados de QALY em comparação com o TM. Os resultados da RCEI favoreceram a CRM e a ICP quando comparadas ao TM, já a ICP em relação à CRM foi mais custo-efetiva em 61% para limiares até 3 PIB per capita por QALY. Por outro lado, a análise de sensibilidade mostrou o TM como a terapia preferida em comparação com a CRM e ICP, na análise considerando custos mais elevados. **Conclusão** - No seguimento de 5 anos, a ICP e CRM mostraram ser os tratamentos com QALYs cumulativos mais altos entre pacientes com DAC multiarterial quando comparados com TM. Além disso, apesar dos custos iniciais serem mais elevados, a comparação de custo-efetividade após 5 anos de acompanhamento entre os 3 tratamentos mostrou que ambas as intervenções (CRM e ICP) são estratégias custo-efetivas em comparação com a TM.

Descritores: 1. Doença da artéria coronária 2. Angioplastia com balão coronariano 3. Stent 4. Revascularização do miocárdio 5. Tratamento farmacológico 6. Avaliação de custo-efetividade 7. Análise de custo-efetividade 8. QALY.

Abstract

Brandão SMG. *Cost-effectiveness and cost-utility of surgery, angioplasty, or medical therapy in patients with multivessel coronary artery disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Background. The costs for treating coronary artery disease (CAD) are high worldwide. We performed a post hoc analysis of cost-effectiveness of 3 therapeutic strategies for multivessel CAD. **Methods.** From May 1995 to May 2000, a total of 611 patients were randomly assigned to CABG (n=203), PCI (n=205), or MT (n=203). This cost analysis study was based on the perspective of the Public Health Care System. Initial procedural and follow-up costs for medications, cardiology examinations, and hospitalizations for complications were calculated after randomization. Life-years and quality-adjusted life years (QALY) were used as effectiveness measures. Incremental cost-effectiveness ratios (ICER) were obtained by using nonparametric bootstrapping methods with 5000 resamples. **Results.** Initial procedural costs were lower for MT. However, the subsequent 5-year cumulative costs were lower for CABG. Compared with baseline, the 3 treatment options produced significant improvements in QALY. After 5 years, PCI and CABG had better QALY results compared with MT. The ICER results favored CRM and PCI when compared to the TM, since the PCI in relation to the CRM was more cost-effective in 61% for the thresholds up to 3 GDP per capita per QALY. On the other hand, sensitivity analysis showed MT as the preferred therapy compared with CABG and PCI, in the analysis considering higher costs. **Conclusion.** At 5-year follow-up, the 3 treatment options yielded improvements in quality of life, with comparable and acceptable costs. However, despite higher initial costs, the comparison of cost-effectiveness after 5 years of follow-up among the 3 treatments showed both interventions (CABG and PCI) to be cost-effective strategies compared with MT.

Descriptors: 1. Coronary artery disease 2. Coronary balloon angioplasty 3. Stent 4. Myocardial revascularization 5. Pharmacological treatment 6. Cost-effectiveness evaluation 7. Cost-effectiveness analysis 8. QALY

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e tratamento da doença arterial coronariana

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos ¹. Entre as principais causas de óbitos por doenças cardiovasculares está a doença arterial coronariana (DAC), sendo responsável por 1 em cada 6 mortes nos Estados Unidos da América (EUA) ². As estratégias terapêuticas para o tratamento de DAC com angina estável e função ventricular preservada são tratamento medicamentoso (TM), intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). No entanto, a disponibilidade de diferentes modalidades terapêuticas pode implicar no aumento do emprego de recursos e custos. Estudos anteriores indicam que o custo inicial de ICP é geralmente menor que o da CRM, porém procedimentos adicionais em pacientes submetidos à ICP aumentam o custo ao longo do tempo ³. Por outro lado, o tratamento medicamentoso requer inicialmente menos recursos financeiros, no entanto geralmente pode ser menos eficaz no alívio dos sintomas ⁴ e envolver um maior número de internações e intervenções adicionais.

A despeito da importância do tema, estudos comparativos e randomizados, entre as três opções terapêuticas disponíveis (tratamento clínico, percutâneo e cirúrgico) para pacientes com equivalentes características clínicas, angiográficas e ventriculares com indicação de revascularização miocárdica são poucos na literatura.

Em nosso meio, o estudo MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II)⁵, foi um dos pioneiros em comparar simultaneamente, o tratamento medicamentoso, percutâneo e cirúrgico em pacientes portadores de DAC multiarterial.

O MASS II é um estudo singular, uma vez que compara custos e qualidade de vida de pacientes submetidos a uma das três intervenções terapêuticas convencionais, e não demonstrou diferença em termos de mortalidade cardíaca ou não cardíaca em pacientes tratados de forma cirúrgica, percutânea ou medicamentosa durante cinco anos de seguimento. No grupo ICP, a revascularização incompleta pode ter contribuído significativamente para um procedimento de revascularização adicional. Os resultados também sugerem que a CRM é um preditor independente de baixas taxas de sobrevida livre de eventos⁵.

1.2 Impacto econômico da doença arterial coronariana

Todavia, é importante ressaltar que as decisões devem estar atreladas aos aspectos clínicos e econômicos, uma vez que os recursos financeiros são limitados e as novas intervenções cada vez mais dispendiosas. Neste cenário, surge a avaliação econômica na área da saúde como ferramenta na alocação otimizada dos recursos por tomadores de decisão, provedores e agências governamentais.

Estudos que tratam de questões relacionadas à análise de custo-efetividade é crescente, porém limitados à avaliação de apenas duas modalidades de tratamento. Estudos que compararam CRM versus ICP^{6, 7, 8} demonstraram a necessidade de horizontes temporais de longo prazo, pois um sugere que CRM não é custo-efetiva comparado com ICP quando limitada ao primeiro ano, no entanto o resultado se

mostrou favorável nos anos seguintes⁶, já outros dois estudos, limitados apenas em 1 ano, sugere que o implante de stent é mais custo-efetivo do que a CRM sem CEC^{7,8}.

Ao comparar ICP versus TM os resultados são controversos^{3,9}, pois há demonstração, a partir de dados de dois anos de seguimento e horizonte temporal de toda a vida, de que a ICP não é custo-efetiva em pacientes com uma ou mais estenose coronariana, angina estável e acima de 50 anos³. Porém, um estudo com uma coorte hipotética e seguimento de 5 anos demonstrou que a ICP é custo-efetiva na população de pacientes com mais de 60 anos⁹.

Já a custo-efetividade do TM versus CRM não está clara, uma vez que 41% dos pacientes elegíveis para tanto CRM quanto ICP tinham acometimento de apenas uma coronária. Neste estudo, tanto a CRM quanto o TM demonstraram ser mais custo efetivos quando comparada com a ICP¹⁰.

O conhecimento aprofundado da avaliação econômica em saúde torna-se imperativo para o processo de tomada de decisão no âmbito da saúde pública, sendo assim este capítulo iniciará com a revisão dos temas principais.

1.3 Avaliação econômica em saúde

A avaliação econômica em saúde, tem-se tornado objeto de muita atenção tanto por parte dos planejadores de saúde como das agências e demais organismos responsáveis pela avaliação de tecnologias em saúde em diversos países. O interesse é resultado das preocupações com a elevação dos gastos em saúde, aumento populacional, além das inovações terapêuticas com maior custo agregado diante de um recurso finito^{11,12}. O objetivo da avaliação econômica completa é analisar de

forma sistemática os benefícios e os custos de ações e de tecnologias, de modo que a implementação das intervenções seja a mais eficiente possível ^{11,12}.

Os estudos de avaliação econômica são habitualmente divididos em estudos da análise de custo-minimização (ACM), custo-efetividade (ACE), custo-utilidade (ACU) e custo-benefício (ACB) ¹².

ACM mede e compara custos a partir de desfechos equivalentes, é um método simples e seu uso é limitado por somente comparar os custos de alternativas com desfechos idênticos. Por outro lado, a ACE mede custos em unidade monetária e desfechos em unidades naturais e atualmente, é um dos métodos mais comumente usado na avaliação econômica. Já na ACU, os custos são mensurados em unidade monetária, porém os desfechos são avaliados por meio de um tipo especial de medida de desfecho clínico, normalmente anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês *Quality Adjusted Life Years*, ou AVAQ) ou anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY, do inglês *disability-adjusted life years*) como desfechos ¹¹⁻¹³. No entanto, alguns autores não distinguem as ACE e ACU ¹³. Por fim, a ACB compara tanto os custos como os desfechos em unidades monetárias. A ACB não é largamente usada pelos profissionais da saúde, uma vez que atribui valores econômicos a desfechos em saúde ¹¹⁻¹³.

A depender dos dados de custo e de efetividade disponíveis, a avaliação econômica em saúde pode ser estimada de duas maneiras distintas. Na primeira, pode ser baseada em dados primários, a partir de estudos observacionais ou ensaios clínicos, Na segunda, pode ser baseada em modelagem computadorizada, cujos dados são provenientes de várias fontes, dentre eles dados primários, revisões sistemáticas, estudos epidemiológicos e opiniões de especialistas. Os modelos de

decisão são uma representação esquemática da complexidade do mundo real e demonstram a transição dos pacientes por estados de saúde ^{11, 12, 14}.

Os estudos de avaliação econômica conduzidos a partir de ensaio clínico, também chamado de estudo de piggy-back ¹³, apresentam algumas vantagens sobre os demais tipos de avaliação econômica. Por um lado, os estudos de piggy-back beneficiam-se da randomização, cegamento, além de ser mais fatível associar um componente econômico dentro de um ensaio clínico do que financiar uma avaliação econômica puramente. Por outro lado, as principais desvantagens estão no fato dos ensaios clínicos normalmente não refletirem o cuidado usual com os pacientes no "mundo real", bem como o horizonte temporal ser limitado ao tempo de acompanhamento dos pacientes no estudo. Nesses casos, os modelos computadorizados podem ser usados de forma complementar para estimar os efeitos no longo prazo. Além disso, a técnica de modelagem pode ser a única abordagem disponível ^{15, 16}.

Na modelagem, as principais técnicas aplicadas são os modelos estáticos entre eles a árvore de decisão e Markov, modelos dinâmicos e modelos de microsimulação ¹⁵⁻¹⁷. Obviamente deve-se avaliar a qualidade dos modelos quanto aos dados utilizados, a validade de modelos comparando os resultados obtidos com de outros estudos ou modelos, a transparência por meio de descrição e a justificativa adequada ¹⁷.

1.3.1 Análise de custo-efetividade

A ACE mensura o custo em unidades monetárias e os desfechos em unidades naturais, dentre eles anos de vida (LY), eventos evitados, reduções de medidas

laboratoriais ou clínicas, no entanto uma das suas limitações está na impossibilidade de comparar diferentes intervenções terapêuticas com diferentes medidas de desfecho clínico. Entre estes LY é o método mais usado, porém ignora o fato de que a saúde é mais do que simplesmente estar vivo, sendo assim não são reconhecidos a melhora da dor, da capacidade física, entre outros ^{12,18}.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é resultado da diferença dos custos dividida pelos resultados clínicos oriundos de duas amostras independentes. A RCEI é dada por:

$$\text{RCEI} = (C_A - C_B) / (E_A - E_B)$$

onde C_A e C_B são, respectivamente, o custo médio do tratamento A (alternativo) e do tratamento B (padrão), e E_A e E_B representam as efetividades médias dos tratamentos A e B.

1.3.2 Análise de custo-utilidade

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) usa amplamente o QALY como desfecho, pois em uma única medida integra indicadores de quantidade (mortalidade) e qualidade de vida (morbidade), denominada qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), enquanto o cálculo do DALY é bastante complexo ¹². A RCUI é dada por:

$$\text{RCUI} = (C_A - C_B) / (QALY_A - QALY_B)$$

onde C_A e C_B são, respectivamente, o custo médio do tratamento A (alternativo) e do tratamento B (padrão), e $QALY_A$ e $QALY_B$ representam os QALYs médios dos tratamentos A e B.

A QVRS pode ser avaliada de duas maneiras. Na primeira, através de medidas psicométricas, como o questionário genérico de avaliação da qualidade de vida *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*, as quais não são muito utilizadas na economia da saúde, uma vez que não produzem um único escore de qualidade de vida que represente uma mudança ocorrida numa determinada intervenção, conseqüentemente não possibilitam comparações entre diferentes intervenções^{19, 20}.

Na segunda, através medidas baseadas em preferências ou utilidade (do inglês *utility*), com base no valor que a sociedade atribui a um determinado estado de saúde¹².

A *utility* costuma ser expressa em escala numérica com valores que variam habitualmente de 0 a 1, os quais representam morte e perfeita saúde, respectivamente. Podem-se estimar as *utilities* por diversas técnicas, através de aplicações de entrevistas para medidas diretas de *utility* ou medidas indiretas de *utility* de saúde. No primeiro método, captam-se preferências e percepções individuais por meio da Escala Visual Analógica (Visual Analog Scale), Aposta Padronizada (Standard Gamble) ou Permuta com o Tempo (Time Trade-Off). Já no segundo, as *utilities* são estimadas por meio de questionários como Índice de Utilidade de Saúde (Health Utility Index - HUI), Short-Form 6 dimensions (SF-6D), Euroqol-5D (EQ-5D)^{11, 21}.

Um dos instrumentos para medir preferências por estados de saúde mais largamente utilizado internacionalmente é o SF-6D, validado no Brasil²², que pode ser usado para gerar QALY, na análise de custo-utilidade. Neste caso, os indivíduos respondem ao questionário e as respostas são transformadas em índices de *utility*. Os

escores são baseados em preferências medidas na população geral, possibilitando comparações entre diferentes intervenções e diferentes perfis de pacientes.

1.3.3 Limiar de custo-efetividade e custo-utilidade

O limiar de disposição a pagar (LDP, do inglês willingness to pay [WTP] threshold) representa o máximo por unidade de resultado (QALY, LY) que o pagador do serviço de saúde está disposto a pagar pela terapia alternativa. O Brasil ainda não tem um limiar próprio, e, recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desestimulou o uso do limiar baseado no valor do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* para cada DALY de forma semelhante para países, cujos limiares não estão definidos²³.

1.3.4 Custo

Os custos são calculados através da identificação, quantificação e valoração dos diferentes tipos de recursos usados e em seguida multiplicado pelo custo unitário.

1.3.4.1 Categorias de custo

Os custos são classificados em custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e intangíveis.

Os custos diretos médicos, envolvem aqueles gastos diretamente ligados aos profissionais da área da saúde e aos produtos destinados ao tratamento. Em contrapartida, os custos diretos não médicos são os gastos do paciente e sua família

que estão diretamente relacionados ao tratamento da doença. Neste caso, podemos citar o transporte do paciente até o serviço de saúde, bem como os custos de hospedagem da família quando o hospital é situado em outra cidade, ou mesmo custos adicionais com a alimentação fora da rotina. Já os custos indiretos, são aqueles decorrentes da perda da capacidade produtividade do paciente ou do cuidador envolvido no tratamento. Por sua vez, os custos intangíveis são aqueles relativos à dor do paciente e de sua família, ao cansaço, depressão, dentre outros. Este caso envolve valorar o sofrimento, a dor, a exclusão social, entre outros ¹².

Nos custos diretos médicos empregam-se duas metodologias de custeio, são elas o microcusteio ou o macrocusteio, as quais podem ser usadas de forma combinada. O microcusteio (*microcosting*) representa a metodologia em que cada item dos recursos utilizados é estimado e um custo unitário é a ele atribuído, resultando nas estimativas de custo com maior nível de detalhamento para identificação dos insumos consumidos focalizando o indivíduo ^{24, 25}. Em contrapartida, o macrocusteio (*grosscosting*) consiste em identificar os recursos mais relevantes em alto nível de agregação, portanto fornece a média dos custos do tratamento para cada categoria de doença, a título de exemplo citamos os registros nacionais, como os Sistemas de Informação Hospitalar (SIH) e os Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA) do Ministério da Saúde. É um método mais factível quando comparado ao microcusteio. Apresenta, porém, menor grau de precisão nas estimativas de custo ^{24, 25}.

Os métodos subdividem-se ainda em *bottom-up* (de baixo para cima) e *top-down* (de cima para baixo). Na estimativa por *top-down*, os recursos são valorados a partir de fontes abrangentes, por exemplo, o Sistema de Gerenciamento da Tabela de

Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP). Alternativamente, na abordagem por *bottom-up*, os recursos humanos, materiais e financeiros são valorados a partir de contratos hospitalares de serviço, de trabalho ou de compra ²⁴.

1.3.5 Perspectiva da análise

A definição da perspectiva (ponto de vista) da análise econômica faz-se fundamental para a identificação dos custos a serem considerados. Há várias perspectivas, citam-se a do pagador, do paciente e da sociedade. Os padrões metodológicos preconizados pelo Segundo Painel dos Estados Unidos recomenda a perspectiva da sociedade, uma vez que incorpora todos os custos, independentemente de quem os suportem, no entanto, o tomador de decisão pode se beneficiar de outras perspectivas de acordo com a necessidade específica ²⁶. Na perspectiva do pagador (Sistema Público de Saúde [SUS], operadora de plano de saúde, setor privado) o custo direto relacionado à intervenção é mensurado, porém o custo direto não médico ou o custo indireto não são computados, pois não é financiado por este ^{11, 12, 27}.

1.3.6 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade consiste numa ferramenta poderosa para examinar o impacto da incerteza inerente aos dados devido às diferentes metodologias de estudos, fontes de dados, ausência de dados, entre outros, nos resultados de avaliação econômica em saúde ^{11, 26}.

Seu objetivo é averiguar a solidez dos resultados quando as variáveis são alteradas, em outras palavras, o quanto as variações podem influenciar no resultado final. As variações dos dados devem ser justificadas por meio da revisão de literatura, da consulta a especialistas ou usando intervalos de confiança ^{11, 26, 28}. Análise de sensibilidade também permite explorar a generalização dos resultados ²⁸.

A análise de sensibilidade pode ser determinística do tipo univariada, multivariada e cenários ou estocástica do tipo probabilística ^{11, 29, 30}.

Na análise univariada, cada variável do caso base é avaliada separadamente no caso base, enquanto outros permanecem constantes, esta pode ser apresentada através de um diagrama de Tornado. Outra forma de análise de sensibilidade é a multivariada, que modifica duas ou mais variáveis do caso base de forma simultânea. Já na análise de cenário, consideramos duas ou mais variáveis de interesse, criando assim um conjunto de cenários otimistas, pessimistas ou mais prováveis. Finalmente, a análise probabilística, técnica mais elaborada e altamente recomendada ^{11, 26, 28}, conduz simulação por meio da Cadeia de Markov, da simulação de Monte Carlo ou do bootstrap, à vista disso repetidas reamostragens são realizadas a partir do caso base ou da mudança de parâmetros para determinar a distribuição da RCEI; os resultados podem ser apresentados em gráficos de dispersão (scatterplot) e/ou curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CACE, do inglês cost-effectiveness acceptability curve [CEAC]) ^{12, 31, 32}.

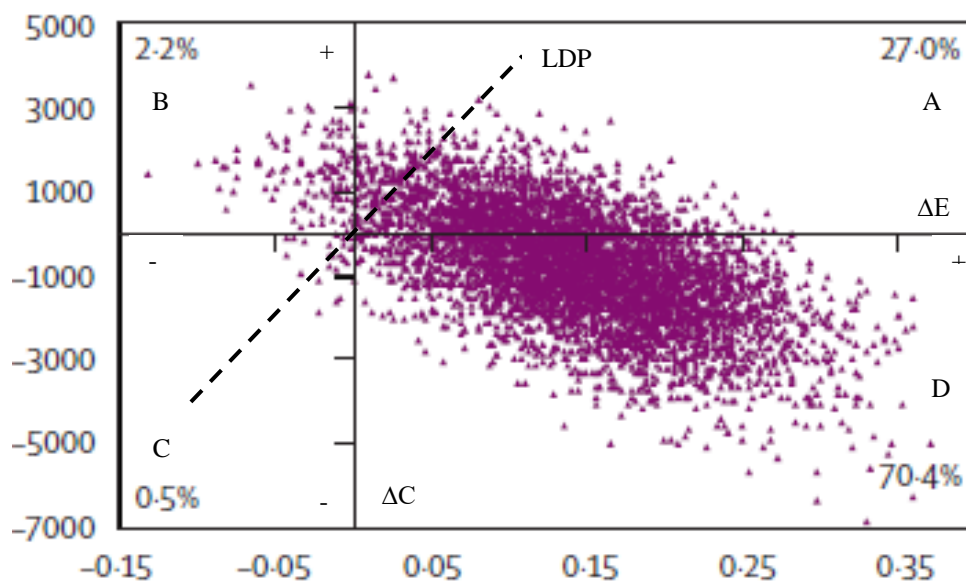
1.3.7 Bootstrap

Sendo a RCEI uma razão, é inapropriado usar técnicas estatísticas padrões para construir intervalos de confiança. Em vez disso, outras técnicas como bootstrapp não paramétrico podem ser usadas ³³.

O método bootstrap é uma técnica estatística que permite reamostragem por inúmeras vezes a partir do número (N) da amostra original. Dessa forma, sorteiam-se amostras de bootstrap cada uma de tamanho N. Essa reamostragem é feita com reposição; assim, cada amostra de bootstrap irá conter algumas das observações originais mais de uma vez, e outras observações originais nenhuma vez, de forma aleatória. Não há definição quanto ao número de reamostras, porém recomenda-se no mínimo 1000 ³³.

1.3.7.1 Plano de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade por meio da técnica do bootstrap não paramétrico pode ser representada graficamente na forma de planos de custo-efetividade por meio de gráfico de dispersão (Figura 1) e/ou curva de aceitabilidade de custo-efetividade (Figura 2). A figura 1 é usada para plotar o custo incremental e a efetividade incremental de uma terapia alternativa em relação ao comparador. A efetividade incremental é apresentada no eixo x , enquanto que o custo incremental no eixo y . Os 2,5 e 97,5 percentis calculados na Figura 1 representam o intervalo de confiança de 95% da RCEI.¹² Considerando a existência de quatro quadrantes, como apresentados na Figura 1, os seguintes resultados podem ser obtidos:



Nota: ΔC e ΔE , diferenças de custo e efetividade entre as intervenções em saúde, respectivamente.
LDP, limiar de disposição a pagar.

“A”, “B”, “C”, “D” são os quadrantes do gráfico de dispersão.

Fonte: Adaptado de Brunner-La Rocca HP et al., 2007³⁴. Figura.

Figura 1 - Plano de custo-efetividade

Quadrante A: O tratamento alternativo demonstra ser mais efetivo e mais custoso.

Assim, um benefício maior pode ser obtido a um custo adicional.

Quadrante B: O tratamento alternativo se apresenta mais custoso e menos efetivo em relação ao padrão, denominado como “Dominado”.

Quadrante C: O tratamento alternativo demonstra ser menos efetivo e menos custoso.

Economia pode ser alcançada associada a uma perda de efetividade.

Quadrante D: O tratamento alternativo se apresenta mais efetivo e menos custoso do que o outro, denominado como “Dominante”.

Cabe ressaltar que a tomada de decisão dependerá da densidade presente nos quadrantes e do LDP. Dessa forma, se a grande parte da densidade presente nos

quadrantes estiver abaixo do LDP, o tratamento será aceito. No entanto, se a grande parte da densidade estiver acima do LDP o tratamento poderá ser rejeitado.

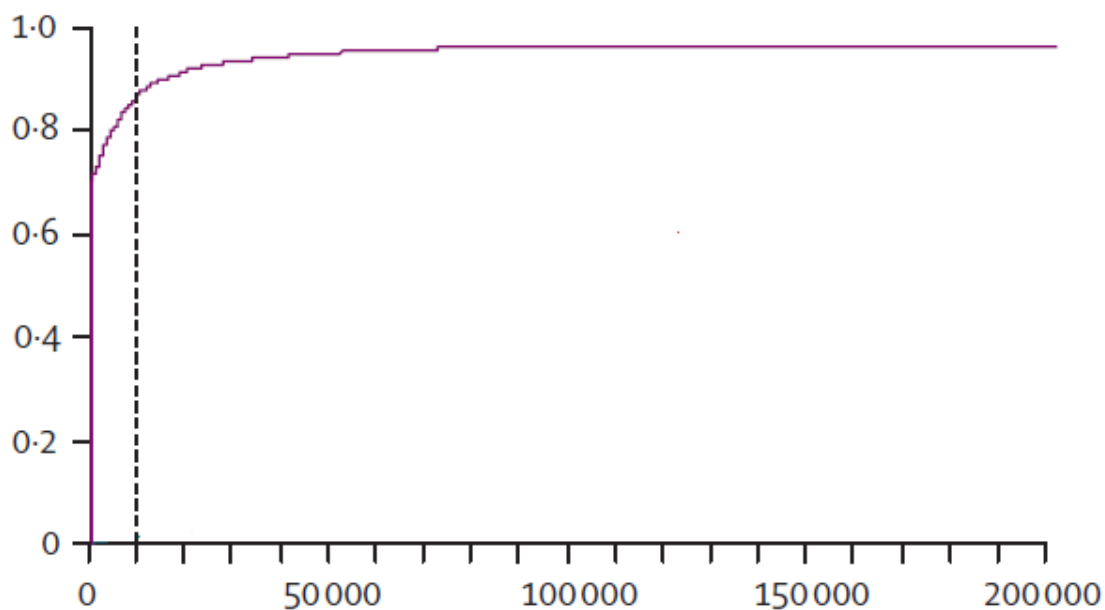
1.3.7.2 Curva de aceitabilidade

A CACE tem por objetivo estimar as probabilidades de ser custo-efetiva a terapia proposta comparativamente ao tratamento padrão para variáveis disposições a pagar³⁵.

O eixo x apresenta o RCEI e o eixo y fornece a probabilidade da intervenção alternativa ser custo-efetiva. Assim, à medida que o limiar de custo-efetividade é alterado, por sua vez a probabilidade de custo-efetividade também se altera³⁵.

A construção da CACE (Figura 2) envolve a densidade dos quadrantes nos gráfico de dispersão que estão abaixo do limite máximo a pagar³⁵. Assim:

- i) Se a intervenção alternativa estiver acima do LDP (figura 1), a CACE não fará interseção no ponto 1 do eixo y .
- ii) Se houver densidade no quadrante D, a CACE intersepará o eixo y no percentil correspondete esta densidade.
- iii) A CACE não constitui a densidade cumulativa dos quadrantes do gráfico de dispersão.



Fonte: Adaptado de Brunner-La Rocca HP et al., 2007³⁴. Figura.

Figura 2 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade

1.4 Justificativa / Racional

A fim de (1) promover informações sobre a efetividade das terapias de CRM, ICP e TM em termos de LY e QALY baseada nas preferências da população brasileira; (2) oferecer informações de custo-efetividade e custo-utilidade a partir de dados nacionais; (3) auxiliar os gestores nas tomadas de decisões racionais frente aos escassos recursos alocados para o sistema de saúde do nosso país; nós realizamos uma análise de avaliação econômica completa a partir do estudo MASS II em caráter exploratório.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

- Determinar a razão de custo-efetividade e custo-utilidade incremental dos regimes terapêuticos CRM, ICP e TM, em pacientes portadores de DAC multiarterial, sendo o TM considerado como tratamento padrão.

2.2 Objetivos Secundários

- Determinar utility de cada grupo de tratamento;
- Determinar a efetividade mensurada em termos LY e QALY das três modalidades de tratamento;
- Realizar análise de sensibilidade probabilística com 5.000 simulações.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 População

Esse estudo representa uma análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente do MASS II. O desfecho primário do estudo inicial foi a combinação de mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio e a necessidade de novas revascularizações miocárdicas. Detalhes do estudo foram previamente publicados e descritos brevemente a seguir⁵.

No período de maio 1995 a maio de 2000, foram cadastrados em um banco de dados 20.769 pacientes, submetidos à cineangiocoronariografia, por apresentarem suspeita clínica de DAC. Desse total, 18.692 pacientes foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão específicos do protocolo. As principais razões para exclusão foram doença uniarterial, angina instável, estenose < 70%, CRM ou ICP prévia e doença valvar. Dos 2.076 (10%) pacientes restantes, adequados para as três formas habituais de tratamento, 1.466 (71%) pacientes não foram incluídos por não aceitarem participar de um estudo randomizado. Os 611 pacientes restantes formaram assim a amostra do presente estudo. Destes, 203 pacientes foram submetidos à CRM, 205 à ICP e 203 ao TM⁵. Foram considerados para o presente estudo os pacientes que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do projeto inicial.

3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com idade entre 51 e 69 anos, portadores de angina estável, doença arterial coronária multiarterial (duas ou mais coronárias com lesões $\geq 70\%$) e função ventricular esquerda preservada (fração de ejeção $> 50\%$). Nessas condições, os pacientes foram incluídos neste estudo se qualquer uma das três opções terapêuticas fosse considerada segura pelo médico clínico, cirurgião ou hemodinamicista⁵.

3.1.2 Critérios de não inclusão

Os critérios para não inclusão fundamentaram-se na presença de angina instável, aneurisma ventricular que requeresse intervenção cirúrgica, disfunção ventricular com fração de ejeção $< 45\%$, e intervenções percutâneas ou cirúrgicas prévias. Não foram incluídos pacientes com doença cardíaca congênita, doença valvar, miocardiopatia ou impossibilidade do paciente em cooperar com o protocolo de estudo ou com acompanhamento ambulatorial. Além disso, a presença de estenose de 50% ou mais, no tronco da artéria coronária esquerda, gravidez suspeitada ou planejada, ou qualquer condição que contra indicasse os tratamentos percutâneos e cirúrgicos, foram excluídos⁵.

Obedecidos aos critérios de inclusão e não inclusão e concluída a seleção pela equipe clínica, os pacientes foram avaliados pelas equipes cirúrgica e hemodinâmica. Em seguida, o paciente foi randomizado para um dos três tratamentos. Embora o estudo reporte um período mínimo de duração de 5 anos, os resultados do presente estudo não excederão 5 anos de seguimento⁵.

Todos os pacientes, que foram considerados apropriados para randomização, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pelo Projeto MASS. O referido termo foi previamente submetido à Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração e à Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas – FMUSP sob os números 946/94/56 e 264/94, respectivamente ⁵.

3.2 Intervenções terapêuticas

A alocação de tratamento (razão 1: 1: 1) foi produzida pelos pesquisadores e baseada em um esquema de randomização gerado por computador incorporando tamanhos de blocos aleatórios de 6. Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a um regime terapêutico otimizado incluindo: nitratos, aspirina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou uma combinação desses fármacos, a menos que fossem contraindicados. Foram prescritos ainda inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase, assim como insulina e hipoglicemiantes orais para melhor controle de diabetes mellitus. As prescrições aplicavam-se aos três grupos terapêuticos, e os medicamentos podiam ser obtidos, sem ônus para os pacientes, no Instituto do Coração.

Todos os dados do atual e prévio estudo foram analisados de acordo com o princípio da intenção de tratar, em vez do tratamento recebido.

3.3 Seguimento clínico

Eventos clínicos foram considerados a partir da assinatura do termo de consentimento. Os pacientes tiveram seguimento clínicos ambulatorial trimestralmente, no primeiro ano de seguimento, e semestralmente, nos anos subsequentes. Exames laboratoriais de rotina foram realizados a cada seis meses bem como o eletrocardiograma (ECG) de repouso. Todos pacientes, a menos que contraindicados, submeteram-se ao teste de esforço, na admissão do estudo e, na sequência, uma vez ao ano. Estudos cintilográficos ou angiográficos foram realizados na ocorrência de sintomas anginosos de difícil controle ⁵.

Infarto do miocárdio foi considerado presente na observância de novas ondas Q em pelo menos duas derivações do ECG ou de sintomas de dor torácica característica, associada ao aumento do nível sérico da enzima creatinofosfatase-MB (CK-MB) três vezes acima do valor normal de referência. Acidente vascular encefálico (AVE) foi diagnosticado mediante observação do aparecimento de déficit neurológico associado à lesão estruturalmente compatível, identificada por tomografia de crânio ou ressonância magnética ⁵.

3.4 Desenho do estudo

O presente estudo é uma análise retrospectiva de avaliação econômica, na modalidade “*piggy-back*”, de dados coletados prospectivamente do estudo MASS II, usando a técnica do bootstrap. A análise econômica foi do tipo custo-efetividade e custo-utilidade. Este estudo seguiu as recomendações das diretrizes internacionais de

avaliação econômica em saúde: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) e International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)^{36, 37}.

3.5 Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada é do SUS.

3.6 Estratégias comparadas

As análises compararam as seguintes estratégias terapêuticas: 1) percutâneo versus medicamentoso; 2) cirúrgico versus medicamentoso; 3) percutâneo versus cirúrgico.

3.7 Identificação dos recursos utilizados

Os recursos analisados foram: (1) procedimento de revascularização inicial e posterior à randomização (ICP ou CRM); (2) consultas ambulatoriais; (3) hospitalização por doença cardiovascular (IAM, AVE, Angina Instável [AI]); (4) exames laboratoriais ambulatoriais (níveis sanguíneos de glicose, triglicérides, colesterol total e frações); (5) exames cardiovasculares complementares (teste ergométrico, exames laboratoriais, ecocardiograma, cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia); medicamentos ambulatoriais

(betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, enzimas conversoras de angiotensina, nitrato, estatina, aspirina, insulina e agentes hipoglicemiantes).

3.8 Determinação dos custos

O estudo incluiu apenas custos médicos diretos, cujos dados foram obtidos a partir dos registros em prontuários impressos e eletrônicos, segundo o método de micro-custeio do tipo “*bottom-up*” para os custos com os medicamentos e micro-custeio do tipo “*top-down*” para os demais custos, portanto o custo de depreciação de materiais e da estrutura hospitalar, taxa de administração predial, gastos com manutenção, consumo de água, luz, telefone, lavanderia, materiais e exames não previstos no pacote de reembolso do procedimento ou das internações por eventos não foram incluídos nos cálculos.

A unidade de custo das consultas ambulatoriais, hospitalizações decorrentes de revascularização, hospitalização decorrentes de eventos cardiovasculares, exames complementares e laboratoriais de pacientes ambulatoriais foram valorados usando o preço de reembolso do SUS (competência Agosto de 2015) disponível no SIGTAP³⁸.

O reembolso da hospitalização inclui custos padrões relacionados ao procedimento, exames sanguíneos e medicações intra-hospitalares, tempo de internação, suprimentos, alimentação, bem como honorários de profissionais médicos e não médicos atribuídos ou não a cada procedimento. Especificamente em relação ao custo da terapia percutânea, o número de balões, stents e guias de cateter são reembolsados por quantidade utilizada. No entanto, custos adicionais não são reembolsados pelo SUS, entre eles a utilização de mais de 2 stents e/ou 2 balões por

procedimento, hospitalização por eventos cardiovasculares decorrentes ou precedentes ao procedimento de revascularização. O custo das diárias extras na unidade de terapia intensiva ou na enfermaria não foi incluso por indisponibilidade de dados sobre tempo em cada uma delas.

Em relação ao custo das medicações ambulatoriais, este foi estimado a partir das quantidades e dosagens extraídas do prontuário eletrônico do paciente, disponíveis exclusivamente a partir de Agosto de 1998, conseqüentemente o período de coleta dos dados correspondente compreende Agosto de 1998 a Dezembro de 2005. O custo unitário foi obtido do Banco de Preços em Saúde (BPS)³⁹ por meio do valor da compra média realizada entre o dia 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2014, consultado em Março de 2015. Caso o produto não fosse encontrado, utilizamos o preço disponível no Preço de Máximo de Venda ao Governo (PMV)⁴⁰ sob a Alíquota de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 0% entre Abril de 2014 e Março de 2015, consultado em Março de 2015. Em ambas as formas de atribuição de valor foram calculadas usando a média dos custos. Todos os custos da análise estão detalhados nos Apêndice A.

A equivalência terapêutica dos medicamentos obsoletos foi obtida de acordo com a experiência de dois especialistas independentes. Assim, a dose em miligrama de Ceriva, 0,2 e 0,3, foi considerada equivalente a da atorvastatina, 20 e 30, respectivamente. Insulina regular ou isopana derivada de animal foi considerada equivalente à insulina regular ou isopana humana, respectivamente.

Os recursos foram identificados e organizados por meio de digitação em planilha do aplicativo Microsoft Excel 2007 para cada paciente a cada seis meses no primeiro ano e depois anualmente. Quanto aos custos dos exames de imagem

ambulatorial e das consultas médicas, a soma destes foi dividida igualmente para cada período, pois os recursos utilizados não estavam disponíveis a cada período, mas disponibilizados somados ao final do estudo. Especialmente no caso de arteriografia coronária inicial, condição para avaliação e documentação da isquemia, seu custo foi avaliado mesmo quando realizada em outro hospital. Os custos foram calculados para cada paciente, multiplicando o número de unidades utilizadas pelo custo unitário correspondente.

Os custos foram apresentados como custos iniciais, os quais correspondem aos primeiros 6 meses a partir da randomização, e de seguimento. Os custos anuais correspondem aos custos em cada intervalo de tempo separadamente, enquanto que os custos cumulativos correspondem aos custos somados ao longo do período de observação. Todos os custos foram registrados em moeda brasileira (real, R\$) e convertidos em moeda americana (dólar, US\$) baseados na taxa média anual de câmbio de 2016 (1US\$= R\$3,47), para fins de publicação em revistas internacionais, contudo nesta apresentação os dados das tabelas foram convertidos em moeda brasileira. Adicionalmente, uma vez que todos os custos foram valorados no mesmo período temporal e não houve projeções a partir de técnicas de modelagem computadorizada, não se aplicou taxa de desconto.

Como este estudo é uma análise de custo do sistema público de saúde, não incluímos custo não médico, custos indiretos e intangíveis, além disso, não era o objetivo principal do estudo, como também não haveria maneira de resgatá-lo retrospectivamente.

3.9 Medidas de desfecho

A efetividade foi expressa em LY e QALY. Os LYs se basearam na diferença da área sobre a curva de sobrevivência durante os cinco anos de seguimento. Já para obter a utility da população e mensurar o QALY, utilizou-se um questionário genérico, o SF-36 versão 1, validado para o português para avaliação da qualidade de vida (QV)⁴¹. O questionário é composto por 36 questões que abordam oito domínios (ou dimensões) em dois grandes componentes: o componente físico e o componente mental os quais são avaliados por 35 questões. Além disso, há mais uma questão comparativa entre a saúde atual e a do ano anterior. As entrevistas foram aplicadas na admissão do estudo, 6, 12, 24, 36, 48 e 60 meses de seguimento⁴².

Em seguida, o algoritmo do SF-6D²² foi aplicado aos dados do SF-36v1 coletados para esta amostra. Este algoritmo gera índices de utility medidos a partir de uma amostra representativa da população geral de Porto Alegre⁴³. Os domínios e itens do SF-36 usados para construir o SF-6D incluem capacidade funcional (itens 3a, 3b, e 3j), limitações devido a aspectos físicos (item 4c) e problemas emocionais (item 5b), aspecto social (item 10), dor (itens 7 e 8), saúde mental (itens 9b and 9f) e vitalidade (item 9e)²².

Para cada paciente, a área sobre a curva, obtida manualmente calculando-se a média dos valores de utilities entre dois tempos consecutivos, seguida da multiplicação do tempo, em anos, entre o intervalo das medidas, forneceu o valor do QALY^{44, 45}. O QALY cumulativo corresponde ao QALY acumulado durante todo o período de observação. O QALY ganho corresponde à diferença entre a média do QALY de uma estratégia comparada à alternativa menos efetiva. Assim como no

custo, foi realizada uma análise crua, portanto sem aplicação de taxa de desconto, para os dados de utility e QALY.

3.10 Avaliação econômica

3.10.1 Custo-efetividade e custo-utilidade

Os resultados de custo-efetividade e custo-utilidade foram custo incremental por LY e custo incremental por QALY. A análise baseada no QALY foi considerada principal, uma vez que a métrica considera qualidade e quantidade de vida.

3.10.2 Limiar de custo-efetividade e custo-utilidade

Definimos arbitrariamente como “muito custo-efetivo” quando o limiar estivesse abaixo de $\frac{1}{2}$ PIB *per capita* (R\$ 15.203,50; US\$4.381,41), “custo-efetivo” quando estivesse abaixo de 3 vezes o PIB *per capita* (R\$ 91.221,00; US\$ 26.288,47) e “não custo-efetivo” quando estivesse acima de 3 vezes o PIB *per capita*. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o PIB *per capita* em 2016 foi de R\$ 30.407,00 (US\$ 8.762,82)⁴⁶.

3.10.3 Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade foram baseadas na modificação de parâmetros econômicos. Na primeira análise, os custos dos grupos CRM, ICP e TM foram

aumentados respectivamente em 25, 26 e 15 vezes acima do custo médio basal para cada paciente de acordo com os custos médios por grupo a partir de estudos prévios^{3, 47}. Optamos por usar os dados de ZANG⁴⁷ em relação à CRM e ICP, pois apresentam dados de custo mais atualizados, porém a ICP foi realizada com stent farmacológico.

Em outra análise, valoramos os itens não cobertos pelo pacote de ressarcimento do SUS. Neste caso, hospitalizações cuja causa inicial fosse um evento cardiovascular (IM, AI, AVE) seguido de intervenção cirúrgica ou percutânea na mesma internação ou eventos cardiovasculares decorrentes de procedimento de revascularização, além de insumos adicionais, especificamente insumos acima da quantidade reembolsada pelo SUS foram contabilizados.

3.11 Análise estatística

Todos os testes foram bilaterais (two-sided). Os valores de $p \leq 0,05$ ou valores de IC 95% que não cruzavam o número 1,0 foram considerados significativos. As análises estatísticas foram desenvolvidas nos programas SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY IBM Corp.) e R⁴⁸.

3.11.1 Características demográficas, clínicas, angiográficas

As características demográficas e clínicas foram reportadas por meio da frequência e percentis para as variáveis categóricas. Qui-quadrado (X^2) foi usado para comparar variáveis categóricas entre os grupos.

As variáveis contínuas foram estimadas por meio da média \pm desvio padrão (DP) e comparada entre os grupos pela análise de variância (ANOVA) one-way. Kolmogorov-Smirnov teste foi usado para testar a normalidade da distribuição.

3.11.2 Eventos, sobrevida, identificação dos recursos e custos

As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências e porcentagens, enquanto que as variáveis contínuas foram expressas por meio de média \pm DP e/ou mediana. Qui-quadrado (X^2) foi usado para comparar variáveis categóricas, já o teste de Kruskal-Wallis foi usado para avaliar a diferença entre as variáveis contínuas. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e diferenças entre os grupos foi avaliada pelo teste de Long-rank.

3.11.3 Utility, LY e QALY

O algoritmo SF-6D requer que o entrevistado responda a maioria das perguntas do SF-36 para calcular a utility do estado de saúde. A falta de respostas cruciais para o cálculo da utility significa que o restante das respostas não será usado para este propósito; assim ausência de utility e QALY é decorrente de itens faltantes (um ou mais itens do questionário não respondidos) ou da não aplicação do questionário num determinado período. Como o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) não específica quanto de perda é aceitável ^{49, 50} e por haver pouco relato de como trabalhar com dados perdidos em análises de custo-efetividade baseados em ensaios clínicos ⁵¹ realizamos múltipla imputação ajustada

pela idade, gênero, história prévia de infarto do miocárdio e diabetes para substituir os dados faltantes de utility. No entanto, indivíduos sobreviventes às intervenções com apenas dados basais ou indivíduos sem informação de QV em nenhum intervalo temporal foram excluídos. Os casos fatais pós-procedimento não foram excluídos da análise.

Os valores de utility foram expressos em média \pm DP, além de mediana e intervalos de confiança de 95% (IC) das medianas baseado em 5.000 replicações. Já o QALY de cada grupo e diferença dos QALYs a cada duas modalidades ao longo dos cinco anos foram reportados por meio de média e IC de 95% das médias com base em 5000 repetições. Adicionalmente, os valores basais não balanceados de utility foram controlados para se estimar a média do QALY em cada grupo e média do QALY ganho por meio da análise de regressão ⁵². O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a distribuição de normalidade dos dados.

O teste de Kruskal-Wallis, obtido através do bootstrap com IC de 95% com base em 5000 repetições, foi usado para avaliar a diferença entre as variáveis. Resultados significativos demonstrados no teste de Kruskal-Wallis foram ainda analisados pelo teste de Dunn para avaliar a significância.

Fridman e Wilcoxon bilaterais foram usados para comparar as mudanças relativas de utilities entre os diferentes tempos. Um nível alfa de Bonferroni-corrigo foi aplicado através da divisão do valor de alfa pelo número de comparações. As diferenças estatísticas para as comparações de pares com um valor de $p < 0,007$ foram consideradas significativas.

Como análise adicional, empregou-se a diferença mínima importante (MID, do inglês *minimal important difference*), a qual reflete diferença nas pontuações em

que o paciente percebe como benéfica. Seu conceito foi desenvolvido para melhor expressar uma importante deterioração ou benefício clínico, em vez de apenas diferenças significativas^{53, 54}. Diferenças nas utilities intragrupo ao longo do tempo ou intergrupos foram consideradas clinicamente relevantes se a mediana da diferença fosse $\geq 0,037$ ^{55, 57}.

Os anos de vida ganho (LYG) foram estimados pela diferença da área sobre a curva de sobrevida de Kaplan-Meier a cada duas modalidades terapêuticas^{56, 58}. A estimativa de sobrevida para o QALY foi computada baseada na metodologia adequada⁵⁷.

3.11.4 Custo-efetividade e custo-utilidade

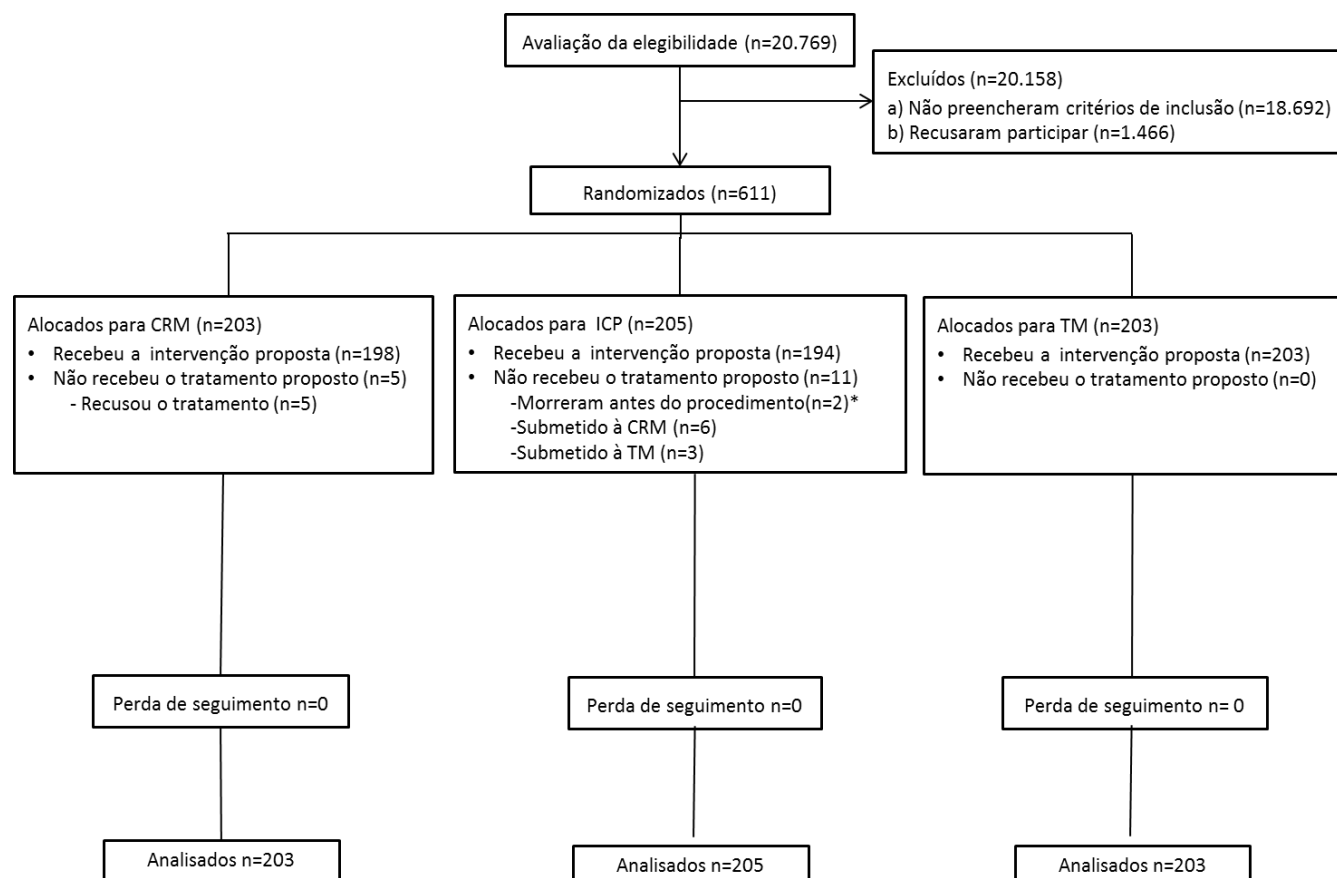
Os valores de custo e efetividade foram expressos em média e IC de 95% da média. As RCEI e RCUI da amostra e dos subgrupos foram realizadas pelo método não paramétrico de bootstrap com 5000 replicações. A análise de subgrupo foi realizada segundo a idade, sexo, história de diabetes mellitus, classe funcional da angina e número de artérias comprometidas. Os resultados foram apresentados em quadrantes de custo-efetividade e custo-utilidade⁵⁸ somado às curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CACE) e custo-utilidade (CACU)^{33, 58-60}.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 População

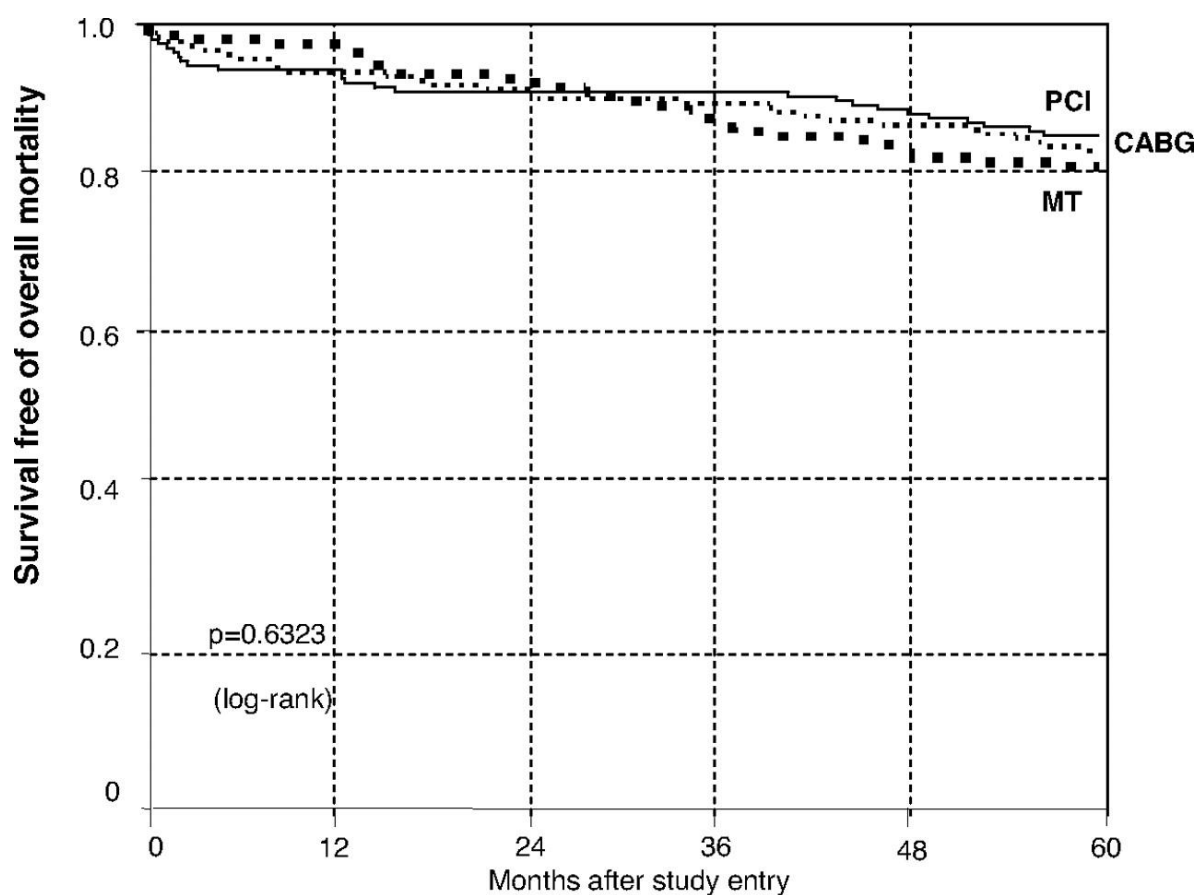
Dos 203 pacientes randomizados para CRM, 198 (98%) foram submetidos à CRM. No entanto, 5 (2%) receberam TM porque recusaram ao tratamento cirúrgico. Dos 205 pacientes randomizados para ICP, 194 (95%) receberam o tratamento proposto, 6 (3%) submeteram à CRM como tratamento inicial, 3 (1,5%) receberam TM, e 2 (0,98%) morreram antes do tratamento. Revascularização completa (definida pelo sucesso da intervenção em todas as principais artérias com $\geq 70\%$ estenose) foi alcançada em 41% dos pacientes. Entre os 203 randomizados para MT, 203 (100%) receberam o tratamento proposto. Não houve falha no seguimento de nenhum paciente (Figura 3). O tempo médio de sobrevida foi de 55,12 anos para ICP, 54,57 para TM e 54,72 para CRM ($p = 0.6323$) (Figura 4). Os grupos terapêuticos reuniram características clínicas e demográficas observadas na Tabela 1.



TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica.

*Embora tenha ocorrido 2 perdas antes do procedimento, os períodos entre a randomização e o óbito destes pacientes foram analisados.

Figura 3 - Diagrama do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)



MT, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica.

Figura 4 - Curva de sobrevida em 5 anos – Estudo MASS II

Tabela 1 - Características basais

	ICP (n=205)	TM (n=203)	CRM (203)	<i>P</i>
Características demográficas				
Idade, anos	60±9	60±9	60±9	0.959‡
Feminino, %	33	31	28	0.412*
Características clínicas, %				
Hipertensão	61	55	63	0.215*
Diabetes mellitus	23	36	29	0.062*
Infarto prévio do miocárdio	52	39	41	0.024*
Fumante atual ou prévio	27	33	32	0.013*
CCS Classe Funcional da Angina				<0.001*
I&II	72,2	59,1	50,2	
III&IV	20,5	22,6	37,4	
Não aplicável ou sem angina	7,3	18,2	12,3	
Características angiográficas, %				
FEVE	67±8	68±7	67±9	0.984*
Triarterial	58	59	58	0.980*
Medicação, %				
Aspirina	80	80	70	0.024*
Nitrato	73	73	12	<0.0001*
Beta-bloqueador	61	68	44	<0.0001*
Bloqueador do canal de cálcio	30	61	44	<0.0001*
Inibidores da HMG-CoA	73	68	49	<0.0001*
Inibidor da ECA	30	29	21	0.085*
Insulina	9	13	11	0.424*
Hipoglicemiante oral	14	22	35	<0.0001*

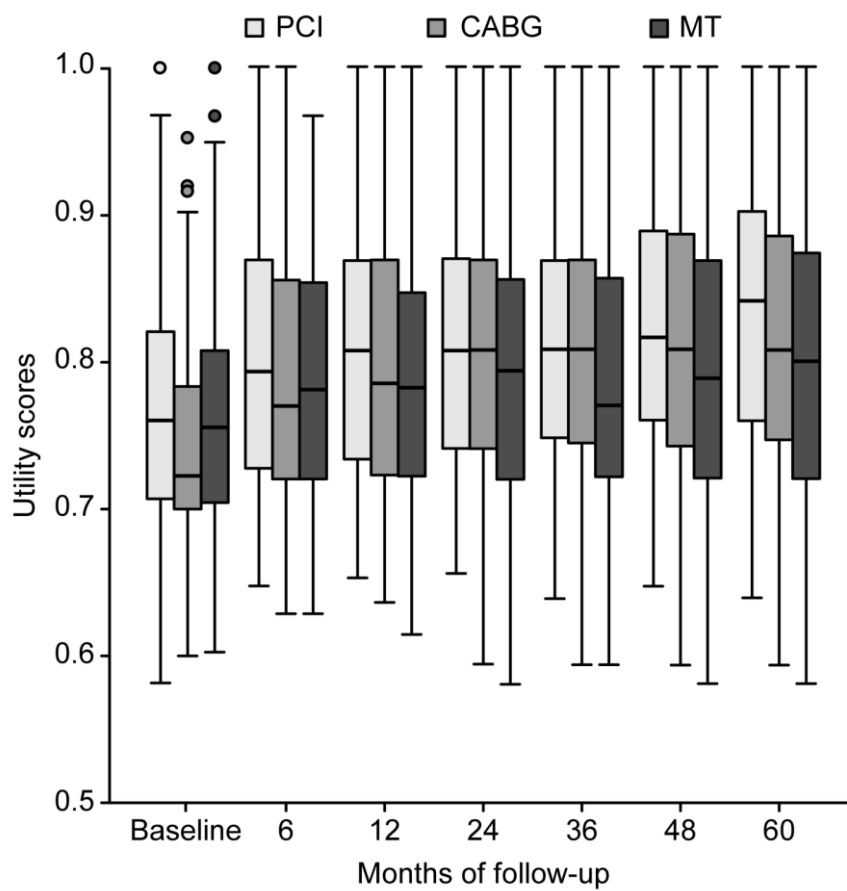
Fonte: Adaptado de Whady H et al., 2007. TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IM, infarto do miocárdio; CCS, classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society; FEVE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ECA, enzima conversora de angiotensina; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A redutase; ‡: Anova; *, teste chi-square de homogeneidade.

4.2 Dados iniciais

4.2.1 Utilities

No início do estudo, a mediana do escore de utility no grupo de ICP foi significativamente maior do que no grupo CRM (0,76 versus 0,72, respectivamente; $p < 0,05$, teste de Dunn); a diferença na pontuação da utility foi de 0,038. Não houve diferenças significativas entre o grupo TM e os grupos ICP ou CRM (Figura 5). Os valores da utility são resumidos na Tabela 2, e as diferenças nos escores de utility são fornecidas na Tabela 3.

As mudanças nas medidas através de todos os períodos de acompanhamento mostrados para todos os grupos foram significativas apenas entre o início e o seguimento de 6 meses ($p < 0,001$, corrigido por Bonferroni), e as maiores mudanças nos escores foram observadas no grupo CRM (0,045).



MT, tratamento medicamentoso; PCI, intervenção coronária percutânea; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica.

Figura 5 - Mediana e variações interquartis das medidas de utilities

Tabela 2 - Utility dos grupos

Período (Meses)	ICP (n = 194)				TM (n = 197)				CRM (n = 188)				<i>p</i> [*]
	Média±DP	Imputação (%)	Mediana	IC 95%	Média±DP	Imputação (%)	Mediana	IC 95%	Média±DP	Imputação (%)	Mediana	IC 95%	
Baseline	.773±.841	0 (0)	.7610	.752-.760	.761±.725	0 (0)	.756	.742-.761	.748±.071	0 (0)	.723	.721-.747	0.007
6	.787±.156	5 (2.6)	.7940	.771-.808	.781±.111	3 (1.5)	.781	.764-.795	.776±.129	4 (2.2)	.768	.761-.802	0.10
12	.777±.186	4 (2.2)	.808	.761-.816	.767±.147	5 (2.6)	.781	.761-.802	.778±.165	6 (3.3)	.774	.761-.809	0.14
24	.764±.206	4 (2.2)	.798	.769-.809	.727±.217	9 (4.9)	.761	.751-.794	.765±.181	12 (6.7)	.785	.762-.809	.010
36	.772±.208	5 (2.7)	.809	.793-.828	.692±.266	11 (6.3)	.761	.742-.771	.758±.208	14 (8.6)	.803	.771-.812	<.001
48	.752±.241	12 (6.7)	.809	.788-.821	.660±.305	10 (6.1)	.761	.732-.765	.742±.238	13 (7.9)	.794	.770-.809	<.001
60	.725±.286	8 (4.7)	.809	.794-.842	.655±.314	8 (4.9)	.755	.723-.774	.718±.277	11 (6.6)	.780	.761-.809	.002

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IC, intervalo de confiança da mediana; DP, desvio padrão; *, teste de Kruskal-Wallis

Tabela 3 - Diferenças nas medianas dos escores de utility por grupo e entre grupos

Meses	Grupos			
	Intervalo de tempo *	ICP	TM	CRM
	0 - 6	0.033	0.025	0.045
	6 - 12	0.014	0.000	0.006
	12 - 24	0.010	0.020	0.011
	24 - 36	0.011	0.000	0.018
	36 - 48	0.000	0.000	0.009
	48 - 60	0.000	0.006	0.014
	0 - 60	0.081	0.755	0.780
Período †	CRM vs. TM	ICP vs. TM	ICP vs. CRM	
	0	-0.033	0.005	0.038
	6	-0.013	0.013	0.026
	12	-0.007	0.027	0.034
	24	0.024	0.037	0.013
	36	0.042	0.048	0.006
	48	0.033	0.048	0.015
	60	0.025	0.054	0.029

*, Diferença dos escores medianos de utility por grupo num determinado intervalo de tempo; †, Diferença dos escores medianos de utility entre grupos para cada período. TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica.

4.2.2 Eventos, recursos e custos

Durante os primeiros seis meses de randomização, os eventos foram semelhantes entre os grupos, mas o IM foi mais freqüente no grupo da ICP (15%). Além disso, o grupo ICP apresentou maior incidência de ICP adicional (8,8%). O custo da medicação diferiu substancialmente entre TM e demais grupos ($p < 0,001$). A CRM apresentou gastos significativamente menores com o atendimento ambulatorial do que os outros grupos ($p < 0,001$). O custo total diferiu entre todos os grupos ($p < 0,001$) e foi maior para a CRM (R\$ 7068). Os eventos clínicos, o uso de recursos e o custo com a hospitalização inicial estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Eventos clínicos, recursos e custos iniciais

	ICP (n=205)	TM (n=203)	CRM (n=203)	<i>p</i>
Recursos, % (n)				
Procedimento de ICP <0.001*				
0	6.8 (14)	97.5 (198)	99.5 (202)	
1	96.6 (173)	2.8 (5)	0.6 (1)	
2	8.3 (17)	0.0 (0)	0.0 (0)	
3	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	
Stent metálico <0.001*				
0	22.9 (47)	97.5 (198)	100 (203)	
1	35.1 (72)	2.0 (4)	0 (0)	
2	32.2 (66)	0.5 (1)	0 (0)	
3	8.3 (17)	0 (0)	0 (0)	
≥4	1.5 (3)	0 (0)	0 (0)	
Cateter balão <0.001*				
0	6.8 (14)	97.5 (198)	99.5 (202)	
1	26.8 (55)	1.5 (3)	0.5 (1)	
2	37.1 (76)	1.0 (2)	0 (0)	
3	21.0 (43)	0 (0)	0 (0)	
≥4	8.3 (17)	0 (0)	0 (0)	
Procedimento de CRM <0.001*				
0	92.2 (189)	94.1 (191)	8.9 (18)	
1	7.8 (16)	5.9 (12)	91.1 (185)	
Cateterismo diagnóstico <0.001*				
1	80.5 (165)	96.6 (196)	95.6 (194)	
2	18.5 (38)	3.4 (7)	4.4 (9)	
3	1.0 (2)	0.0 (0)	0 (0)	
Eventos Clínicos, % (n)				
Morte	4.9 (10)	1.0 (2)	3.9 (8)	0.07*
IM	14.9 (30)	5.9 (12)	7.4 (15)	0.005*
AVE	2.0 (4)	1.0 (2)	4.4 (9)	0.068*
Angina instável	2.9 (6)	0.5 (1)	1.0 (2)	0.263*
Custo, R\$				
Medicação	163±111[132]	278±361[222]	139±101[104]	<0.001‡
Serviço ambulatorial [∞]	1051±295[951]	985±389[906]	861±184[809]	<0.001‡
Procedimento de ICP	5170±2571[4806]	121±781[0]	10±160[0]	<0.001‡
Procedimento de CRM	527±1815[0]	399±1596[0]	6159±1926[6756]	<0.001‡
Custo Total	6773±2918[6270]	1548±1822[961]	7068±1940[7565]	<0.001‡

Valores em colchetes representam a mediana. TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IM, infarto do miocárdio; AVE, acidente vascular encefálico; SUS, Sistema Único de Saúde; R\$, real; ∞, inclui os exames de imagem, exames de sangue, medicação e consultas médicas; * teste chi-square de homogeneidade, ‡ teste de Kruskal-Wallis.

4.3 Dados de seguimento

4.3.1 Utilities

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos no 6º e 12º mês e, embora a mediana da utility no seguimento de 6 meses tenha sido maior após intervenção com ICP ou CRM (0,79 vs. 0,77, respectivamente), a mudança no escore de utility foi 0,026. Para o segundo ano, a mediana da utility permaneceu maior do que a utility anterior para o grupo de CRM, embora as diferenças significativas foram observadas apenas entre os grupos TM e ICP. A utility mediana do grupo TM foi significativamente menor do que no grupo ICP (0,76 vs 0,80, respectivamente; $p < 0,05$, teste de Dunn), e diferença na pontuação de utility foi de 0,037.

Durante os anos subsequentes de acompanhamento, os pacientes designados para o grupo de ICP continuaram sem apresentar melhora significativa. No entanto, os grupos TM e CRM apresentaram valores iguais ou sutilmente inferiores aos do segundo ano, e diferenças significativas foram observadas entre TM e os outros dois grupos ($p < 0,05$, teste de Dunn) em todos os intervalos de tempo subsequentes, exceto no 60º mês, cuja diferença foi apenas entre os grupos ICP e TM (0,809 vs. 0,755, respectivamente; $p < 0,05$, teste de Dunn). No geral, a utility mediana aumentou significativamente para os grupos ICP e CRM ao longo do estudo ($p = 0,003$ e $p < 0,001$, respectivamente, corrigido por Bonferroni). Os escores de diferença nos 36º, 48º e 60º meses entre ICP e TM foram 0,048, 0,048 e 0,054, respectivamente. Também deve ser notado que a mudança no escore de utility entre TM e CRM foi de 0,042 no 36º mês.

4.3.2 QALY

As médias cumulativas de QALY nos cinco anos estudados foram 3,802 (IC 95%, 3,668-3,936) para o grupo ICP, 3,540 (IC95%, 3,399-3,681) para o grupo TM e 3,764 (IC 95%, 3,638-3,890) para os pacientes com CRM (Tabela 5). Portanto, o QALY foi menor para TM do que para CRM e ICP ($p < 0,05$, teste de Dunn), contudo não houve diferença estatística entre ICP e CRM. Além disso, as médias dos QALYs ganhos entre os grupos ICP e TM foi de 0,262 (IC 95%, 0,068-0,456), entre os grupos CRM e TM foi 0,224 (IC 95%, 0,036-0,413) e entre os grupos CRM e ICP foi - 0,038 (95% CI, -0,221-0,146).

Tabela 5 - Custos, QALYs e LYs acumulados

Tempo desde a randomização (anos)	Custos cumulativos, R\$			Diferença de custos, R\$			QALYs cumulativos			Diferença de QALYs			LYs cumulativos			Diferença de LYs		
	CRM	ICP	TM	CRM vs. TM	ICP vs. TM	ICP vs. CRM	CRM	ICP	TM	CRM vs. TM	ICP vs. TM	ICP vs. CRM	CRM	ICP	TM	CRM vs. TM	ICP vs. TM	ICP vs. CRM
1	7679	7660	2237	5442	5423	-19	0.77	0.78	0.77	0.00	0.01	0.01	0.97	0.96	0.99	-0.02	-0.03	-0.01
2	8287	8424	3320	4967	5104	137	1.54	1.54	1.51	0.03	0.03	0.00	1.90	1.88	1.94	-0.04	-0.06	-0.02
3	8703	8970	4312	4391	4658	267	2.29	2.31	2.31	-0.02	0.00	0.02	2.81	2.80	2.85	-0.04	-0.05	-0.01
4	9052	9574	5006	4046	4568	522	3.04	3.07	2.88	0.16	0.19	0.03	3.70	3.72	3.71	-0.01	0.01	0.02
5	9553	10310	6049	3432	4261	829	3.77	3.80	3.54	0.23	0.26	0.03	4.56	4.59	4.55	0.01	0.04	0.03

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; LYs, anos de vida; R\$, Real; 5000 replicações.

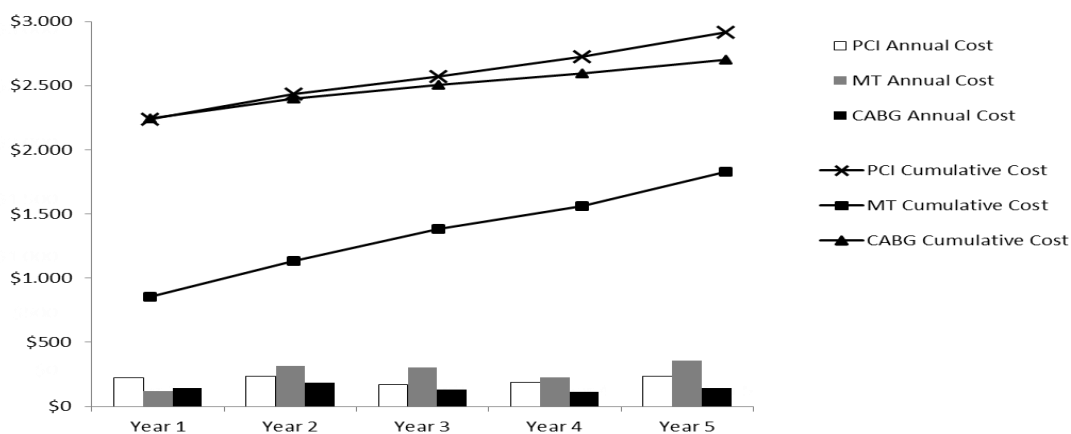
4.3.3 Eventos, recursos e custos

Eventos clínicos, uso de recursos e custos após os primeiros seis meses estão resumidos na Tabela 6. Durante o primeiro ano de acompanhamento, as taxas de revascularização adicionais, tanto para os grupos ICP e CRM, foram maiores entre os pacientes designados para ICP. Durante o ano subsequente de acompanhamento, o custo com medicamentos e serviço ambulatoriais foi maior para o grupo TM. Os custos 1-5 cumulativos foram notavelmente menores no grupo CRM em comparação com ICP ($p = 0,009$) e TM ($p < 0,001$), provavelmente devido às baixas taxas de revascularização repetida, sendo assim o custo inicial do grupo de CRM não impactou no custo médio a longo prazo (Figura 6).

Tabela 6 - Eventos clínicos, recursos e custos de seguimento

Características a partir do 6º mês	Ano 1			Ano 2			Ano 3			Ano 4			Ano 5			1-5 anos cumulativos			P
	ICP (n=195)	TM (n=201)	CRM (n=195)	ICP (n=191)	TM (n=197)	CRM (n=191)	ICP (n=189)	TM (n=189)	CRM (n=185)	ICP (n=188)	TM (n=178)	CRM (n=183)	ICP (n=182)	TM (n=170)	CRM (n=178)	ICP (n=195)	TM (n=201)	CRM (n=195)	
Eventos clínicos, n (%)																			
Morte	4 (2.1)	4 (2.0)	4 (2.1)	2 (1.0)	8 (4.1)	6 (3.1)	0 (0)	11 (5.8)	1 (0.5)	7 (3.7)	8 (4.5)	6 (3.3)	5 (2.7)	2 (1.2)	7 (3.9)	18 (9.2)	33 (16.4)	24 (12.3)	.098*
IM	3 (1.5)	6 (3.0)	2 (1.0)	4 (2.1)	9 (4.6)	4 (2.1)	0 (0)	11 (5.8)	0 (0)	5 (2.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.2)	7 (3.9)	14 (7.2)	30 (14.9)	14 (7.2)	.022*
AVE	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0)	3 (1.5)	3 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0 (0)	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	0 (0)	4 (2.1)	13 (6.5)	11 (5.6)	.178*
Angina instável	5 (2.6)	1 (0.5)	0 (0)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	4 (2.4)	6 (3.4)	15 (7.7)	7 (3.5)	10 (5.1)	.395*
Recursos, n eventos/100 pacientes																			
Revascularização repetida (qualquer uma)																			
ICP	12.3	5.0	4.6	5.8	7.1	3.7	1.6	5.3	1.1	3.2	1.7	0.0	5.5	7.6	1.1	27.7	24.9	10.3	.001*
CRM	12.3	2.5	0.5	5.2	3.6	0.5	1.1	1.6	0.5	2.1	1.1	0.0	4.4	2.9	1.1	24.6	10.9	2.6	<.001*
Stent metálico	0.0	2.5	4.1	0.5	3.6	3.1	0.5	3.7	0.5	1.1	0.6	0.0	1.1	4.7	0.0	3.1	13.9	7.7	<.001*
Cateter balão	11.3	3.0	1.0	4.2	4.6	0.5	1.1	1.6	0.5	0.5	1.1	0.0	3.3	4.1	1.1	20.0	13.4	3.1	.014*
Cateterismo diagnóstico	21.5	3.0	1.5	9.9	5.6	0.5	1.1	1.6	0.5	2.7	1.1	0.0	4.4	5.3	1.1	39.0	15.4	3.6	<.001*
Custo, R\$																			
Medicação	163±111 [135]	278±361 [222]	135±101 [104]	323±219 [271]	562±729 [441]	271±201 [208]	323±219 [271]	566±736 [441]	250±184 [194]	323±219 [271]	573±756 [441]	267±198 [250]	319±219 [271]	576±770 [441]	267±198 [208]	1398±985 [1142]	2360±3258 [1936]	1159±885 [909]	<.001‡
Serviços ambulatoriais	403±285 [316]	385±403 [295]	312±285 [212]	555±344 [430]	694±795 [545]	399±250 [340]	507±281 [427]	725±774 [576]	382±246 [337]	514±288 [427]	691±791 [548]	375±219 [333]	562±337 [441]	763±854 [583]	416±164 [347]	2453±1294 [2203]	3008±3453 [2544]	1815±1062 [1631]	<.001‡
ICP	521±1503 [0]	118±767 [0]	35±489 [0]	219±1249 [0]	167±1006 [0]	21±312 [0]	45±441 [0]	69±538 [0]	24±316 [0]	62±437 [0]	49±455 [0]	0 [0]	167±1031 [0]	146±892 [0]	49±455 [0]	996±2488 [0]	517±1641 [0]	125±784 [0]	<.001‡
CRM	0 [0]	167±1055 [0]	278±1343 [0]	35±489 [0]	239±1253 [0]	212±1180 [0]	35±489 [0]	250±1280 [0]	35±496 [0]	69±694 [0]	38±507 [0]	0 [0]	73±704 [0]	316±1433 [0]	0 [0]	208±1169 [0]	940±2346 [0]	524±1811 [0]	<.001‡
Revascularização repetida (qualquer uma)	521±1503 [0]	288±1287 [0]	312±1423 [0]	253±1336 [0]	409±1582 [0]	167±1020 [0]	80±659 [0]	319±1378 [0]	59±812 [0]	132±812 [0]	87±677 [0]	0 [0]	239±1239 [0]	465±1763 [0]	49±131 [0]	1204±2783 [0]	1457±2946 [0]	579±1919 [0]	.003‡
Total	767±1645 [187]	416±1416 [62]	507±1447 [56]	809±1499 [430]	1097±1999 [555]	635±1267 [347]	593±770 [427]	1062±1697 [590]	455±975 [337]	656±982 [427]	795±111 [559]	385±226 [337]	815±1433 [462]	1246±2103 [611]	493±593 [657]	4865±6177 [2335]	5923±7252 [0]	3043±4108 [1738]	<.001‡

Valores em colchetes representam a mediana. TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IM, infarto do miocárdio; AVE, acidente vascular encefálico; R\$, Real; ∞, inclui os exames de imagem, exames de sangue, medicação e consultas médicas; * teste chi-square de homogeneidade, ‡ teste de Kruskal-Wallis.



MT, tratamento medicamentoso; PCI, intervenção coronária percutânea; CABG, cirurgia de revascularização miocárdica; \$, Dólar Americano

Observação: o primeiro conjunto de barras não inclui os custos iniciais, diferentemente do que ocorre nos custos representados pelas linhas.

Figura 6 - Custo médio cumulativo ao longo do tempo (linhas) e custo médio por ano de seguimento (barras) de acordo com os grupos

4.4 Análise de custo-efetividade e custo-utilidade: população geral

Os resultados das análises de custo-utilidade são mostrados na Tabela 7. O RCEI entre ICP versus TM foi de R\$ 16843 /QALY, com 99% das replicações de bootstrap abaixo do limite de 3 PIB per capita por QALY (Figura 7). CRM versus TM foi de R\$ 15278/QALY e ICP versus CRM foi R\$ 28829/ QALY, sendo ICP dominada em 35%. (Figura 7 e Tabela 7). Avaliando os desfechos em anos de vida ganhos, CRM foi associada a um ganho de 0,01 em anos de vida e foi dominada em 45% em comparação ao TM (Apêndice B).

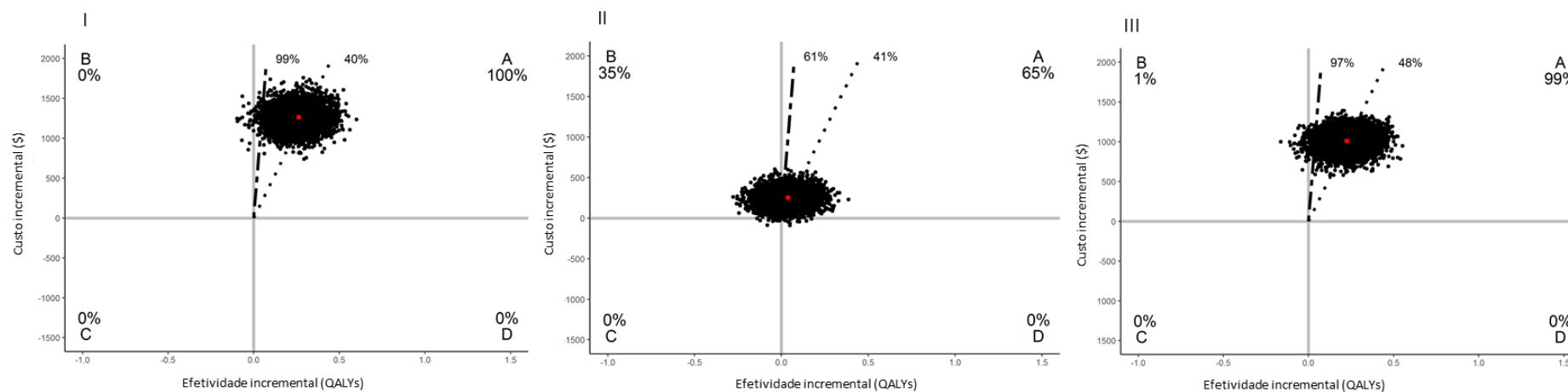
Tabela 7 - Análise de custo-utilidade por QALY para os casos-bases e subgrupos

	Custo, R\$				QALYs				RCUI (R\$/QALY)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/ capita	≤ 3 PIB/ capita
	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 391)	10417	6038	4376	(3449; 5250)	3.80	3.54	0.26	(0.07; 0.45)	16843	0	0	40	99
Masculino (n = 267)	10101	5934	4167	(2852; 5288)	3.85	3.57	0.28	(0.03; 0.54)	14890	0	2	53	98
Feminino (n = 124)	11094	6274	4823	(3307; 6395)	3.70	3.48	0.22	(-0.05; 0.51)	21920	0	5	25	90
Idade ≤ 60 (n = 204)	10223	5934	4289	(3283; 5344)	3.94	3.77	0.17	(-0.04; 0.37)	25237	0	5	14	89
Idade > 60 (n = 187)	10632	6177	4459	(2773; 5847)	3.66	3.27	0.39	(0.05; 0.74)	11430	0	1	71	98
Diabetes (n = 130)	11503	7245	4254	(2058; 6340)	3.82	3.29	0.53	(0.17; 0.88)	8033	0	0	91	100
No diabetes (n = 261)	10032	5236	4796	(3935; 5653)	3.79	3.71	0.08	(-0.14; 0.31)	59948	0	22	3	61
Biarterial (n = 182)	9654	6551	3102	(1877; 4310)	3.83	3.65	0.18	(-0.09; 0.45)	17239	0	10	42	85
Triarterial (n = 209)	11246	5680	5566	(4174; 6756)	3.78	3.46	0.32	(0.04; 0.58)	17395	0	1	37	97
CCS I&II (n = 259)	10372	6187	4185	(2988; 5261)	3.69	3.53	0.16	(-0.10; 0.41)	26150	0	12	19	80
CCS III&IV (n = 81)	11028	6655	4372	(2561; 6152)	4.00	3.62	0.38	(0.15; 0.64)	11510	0	0	75	100
	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	RCUI (R\$/QALY)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/ capita	≤ 3 PIB/ capita
Caso base (n = 385)	9553	6038	3512	(2461; 4285)	3.77	3.54	0.23	(0.03; 0.42)	15278	0	1	48	97
Masculino (n = 273)	9369	5934	3435	(2328; 4355)	3.83	3.57	0.26	(0.05; 0.49)	13217	0	1	63	98
Feminino (n = 112)	10063	6274	3789	(2516; 5125)	3.58	3.48	0.10	(-0.20; 0.39)	37889	0	24	17	67
Idade ≤ 60 (n = 205)	9713	5934	3779	(2946; 4570)	3.82	3.77	0.05	(-0.19; 0.28)	75590	0	34	5	53
Idade > 60 (n = 180)	9376	6177	3203	(1641; 4452)	3.70	3.27	0.43	(0.13; 0.75)	7447	0	0	92	100
Diabetes (n = 147)	9789	7245	2544	(791; 3966)	3.68	3.29	0.39	(0.03; 0.74)	6520	0	1	88	97
No diabetes (n = 238)	9418	5236	4181	(3442; 4907)	3.81	3.71	0.10	(-0.09; 0.30)	41814	0	15	6	71
Biarterial (n = 162)	9615	6551	3064	(2096; 3987)	3.89	3.65	0.24	(0.02; 0.48)	12770	0	1	64	97
Triarterial (n = 223)	9504	5680	3824	(2585; 4806)	3.67	3.46	0.21	(-0.08; 0.50)	18211	0	8	39	87
CCS I&II (n = 211)	9560	6187	3373	(2037; 4455)	3.79	3.53	0.26	(0.00; 0.51)	12967	0	3	59	95
CCS III&IV (n = 114)	9681	6655	3026	(1516; 4296)	3.71	3.62	0.09	(-0.22; 0.41)	33628	0	29	25	64

Tabela 7 - Análise de custo-utilidade por QALY para os casos-bases e subgrupos (continuação)

	Custo, R\$				QALYs				RCUI (R\$/QALY)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/ capita	≤ 3 PIB/ capita
	ICP	CRM	Δ (ICP -CRM)	Δ (IC 95%)	ICP	CRM	Δ (ICP -CRM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 382)	10417	9553	864	(222; 1544)	3.80	3.77	0.03	(-0.14; 0.21)	28829	0	35	41	61
Masculino (n = 268)	10101	9369	732	(-7; 1513)	3.85	3.83	0.02	(-0.22; 0.25)	36619	1	42	40	53
Feminino (n = 114)	11094	10063	1034	(-295; 2377)	3.70	3.58	0.12	(-0.18; 0.44)	8613	5	21	57	71
Idade ≤ 60 (n = 197)	10223	9713	510	(-413; 1433)	3.94	3.82	0.12	(-0.10; 0.34)	4254	12	13	64	72
Idade > 60 (n = 185)	10632	9376	1256	(357; 2144)	3.66	3.70	-0.04	(-0.30; 0.23)	-31393	0	61	18	35
Diabetes (n = 119)	11503	9789	1714	(291; 3265)	3.82	3.68	0.14	(-0.16; 0.46)	12239	1	18	57	77
No diabetes (n = 263)	10032	9418	614	(-83; 1312)	3.79	3.81	-0.02	(-0.23; 0.19)	-30730	2	52	28	40
Biarterial (n = 180)	9654	9615	38	(-774; 874)	3.83	3.89	-0.06	(-0.28; 0.13)	-632	10	36	12	16
Triarterial (n = 202)	11246	9504	1742	(850; 2672)	3.78	3.67	0.11	(-0.19; 0.39)	15841	0	23	48	73
CCS I&II (n = 234)	10372	9560	812	(-35; 1655)	3.69	3.79	-0.10	(-0.34; 0.14)	-8127	0	77	10	18
CCS III&IV (n = 109)	11028	9681	1346	(94; 2776)	4.00	3.71	0.29	(0.03; 0.57)	4643	2	1	90	96

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; IC, intervalo de confiança da média; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; CCS, classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society; R\$, Real; PIB, produto interno bruto; Δ = diferença, 5000 replicações.

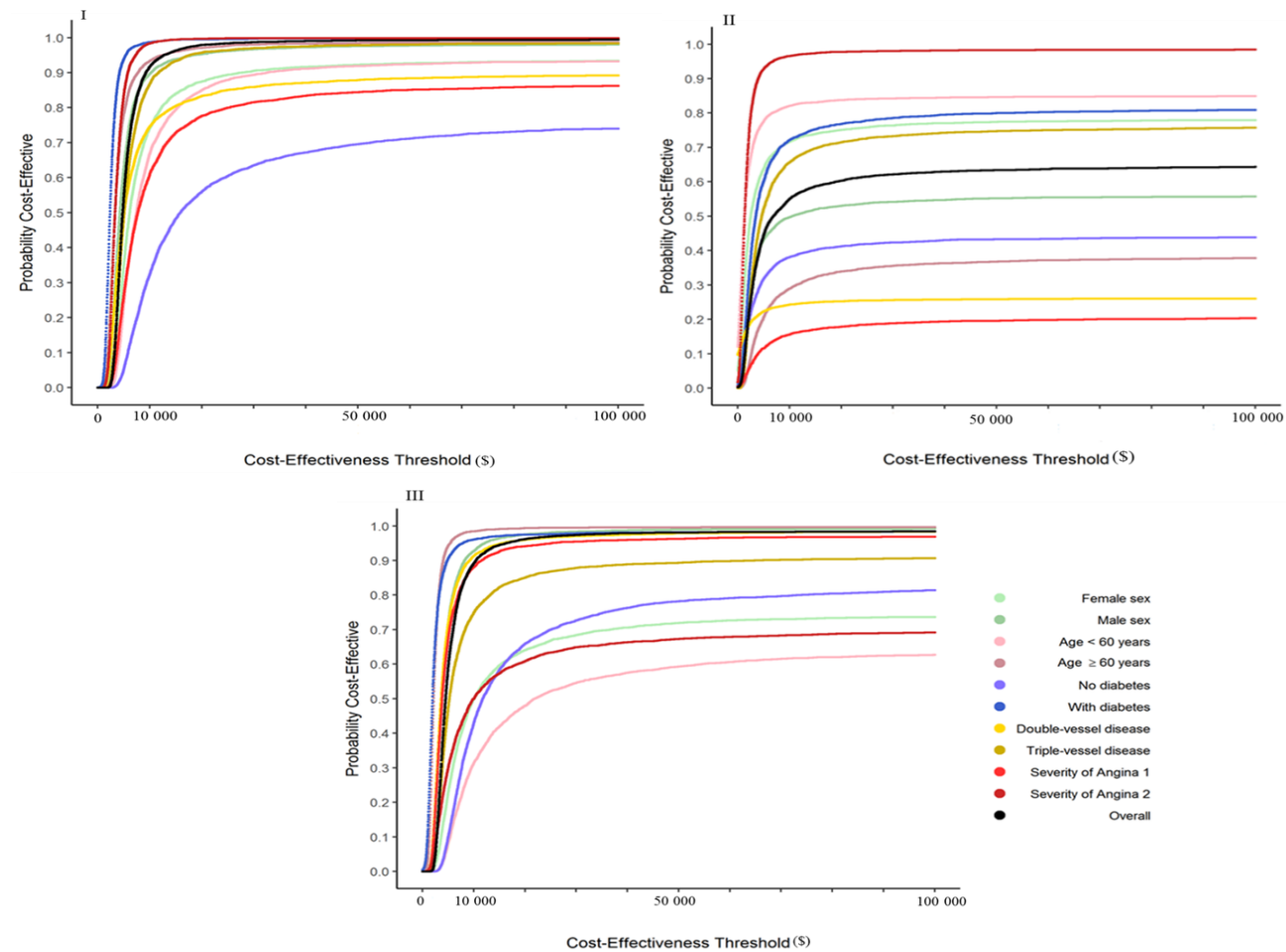


As porcentagens fornecem a frequência das 5000 replicações distribuídas por quadrantes. O ponto vermelho representa a média dos valores de nossa amostra. A primeira linha (linha pontilhada) representa $\frac{1}{2}$ PIB per capita, R\$15 203 (\$ 4 381), a segunda linha (linha grossa tracejada) representa 3 PIB per capita, R\$91 221 (\$ 26 288). ICP versus TM (I), ICP versus CRM (II), and CRM versus TM (III). TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; R\$, Real; \$, Dólar Americano; e PIB, produto interno bruto.

Figura 7 - Planos de custo-utilidade dos casos-bases

4.5 Análise de custo-efetividade e custo-utilidade: subgrupos

Os resultados de custo-utilidade de acordo com os subgrupos são apresentados na Tabela 7 e no Figura 8. Para a maioria dos subgrupos, os resultados foram consistentes com os da população geral do estudo; no entanto, alguns resultados foram relativamente instáveis devido ao pequeno tamanho dos subgrupos. Em pacientes triarteriais (n = 202), a ICP foi mais custo-efetiva do que a CRM em 73% (RCUI de R\$ 15 841/ QALY). Para o subgrupo CCS I&II (N=185), a ICP foi dominada pela CRM em 77% (RCUI -8 127/QALY). Independente do número de artérias afetadas, a CRM foi mais custo-efetiva do que o TM. A ICP pareceu ser altamente custo-efetiva quando comparada ao TM para pacientes com mais de 60 anos (N=187, 71%, RCEI <0,5 PIB per capita/QALY). As análises de custo-efetividade são apresentadas no Apêndice B.



ICP versus TM (I), ICP versus CRM (II), and CRM versus TM (III). TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; \$, Dólar Americano.

Figura 8 - Curva de aceitabilidade de custo-utilidade da população geral e subgrupos

4.6 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade que incorpora o custo internacional, uma vez que a RCEI da ICP versus TM tenha aumentado exponencialmente, ICP não mais se mostrou custo-efetiva. Outrossim, CRM tornou-se menos custo-efetiva que o TM. Além disso, a diferença de custo entre a CRM e a ICP aumentou mais de R\$ 20 000 e a ICP passou a ser menos custo-efetiva do que a CRM (Tabela 8 e Apêndice C). Por fim, na análise que incorpora itens não inclusos no pacote de reembolso do SUS, a ICP e a CRM mantiveram-se atraentes em relação ao TM com $RCUI \leq 3$ PIB / capita (98% e 97%, respectivamente), e a ICP permaneceu custo-efetiva em relação à CRM em 60% (Tabela 8). Diferentes resultados foram observados quando a análise foi baseada em anos de vida (Apêndice D).

Tabela 8 - Análise de sensibilidade por QALY

	Custo, R\$				QALYs				RCUI (R\$/QALYs)	% Dominante	% Dominada	≤ 3 PIB/ capita	≤ \$100.000
	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 391)	10417	6038	4379	(3449; 5250)	3.80	3.54	0.26	(0.07; 0.45)	16843	0	0	99	99
Custos não reembolsados (n = 391)	10865	6121	4740	(3800; 5656)	3.80	3.54	0.26	(0.07; 0.45)	18235	0	1	98	99
Custo internacional (n = 391)	270879	157028	113854	(89654; 136479)	3.80	3.54	0.26	(0.07; 0.45)	437904	0	6	0	25
	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	RCUI (R\$/QALYs)	% Dominante	% Dominada	≤ 3 PIB/ capita	≤ \$100.000
Caso base (n = 385)	9553	6038	3515	(2641; 4285)	3.77	3.54	0.23	(0.03; 0.42)	15278	0	1	97	98
Custos não reembolsados (n = 385)	9619	6121	3498	(2627; 4282)	3.77	3.54	0.23	(0.03; 0.42)	15212	0	1	97	98
Custo internacional (n = 385)	248393	15702	91369	(68644; 111425)	3.77	3.54	0.23	(0.03; 0.42)	397253	0	8	0	36
	ICP	CRM	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)	ICP	CRM	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)	RCUI (R\$/QALYs)	% Dominante	% Dominada	≤ 3 PIB/ capita	≤ \$100.000
Caso base (n = 382)	10417	9553	864	(222; 1544)	3.80	3.77	0.03	(-0.14; 0.21)	28829	0	35	61	64
Custos não reembolsados (n = 382)	10861	9619	1242	(555; 1961)	3.80	3.77	0.03	(-0.14; 0.21)	41425	0	35	60	64
Custo internacional (n = 382)	270882	248393	22486	(5802; 40134)	3.80	3.77	0.03	(-0.14; 0.21)	749569	0	43	4	38

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; IC, intervalo de confiança da média; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; R\$, Real; \$, Dólar Americano; PIB, produto interno bruto brasileiro; Δ = diferença, 5000 replicações.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Nossos resultados revelaram que a ICP e a CRM como tratamento inicial foram associados a QALYs e a uma mediana de utility maiores em comparação à TM.

Na análise do caso base, apesar do custo inicial ser substancialmente maior, as diferenças de custo entre a ICP, CRM e TM foram reduzidas ao longo dos 5 anos. Além disso, embora as diferenças dos anos de vida e QALY fossem pequenas ao longo do tempo de 5 anos entre CRM e ICP (0,03 e 0,03, respectivamente), a ICP e CRM foram os tratamentos com os mais elevados QALYs ganhos quando comparados com o TM. Como resultado, a ICP e a CRM foram mais custo-efetivas do que TM para limiares abaixo de 3 PIB per capita por QALY. Em contraste, o custo internacional da análise de sensibilidade endossa que o TM torna-se-ia a estratégia preferencial em relação à CRM e à ICP. Além disso, a ICP seria rejeitada em comparação com a CRM, com uma probabilidade de 43% de ser dominada.

5.1 Utility e QALY

Nossos resultados não são diretamente comparáveis a estudos anteriores devido às diferenças nas características dos pacientes, tempo de acompanhamento, além do MASS II ser o único ensaio clínico randomizado a comparar três modalidades de tratamento simultaneamente, são elas: CRM, ICP e TM. No entanto, nossos resultados são consistentes com estudos anteriores que compararam a ICP

com o stent convencional e a CRM⁶⁻⁸. Um estudo randomizado de seguimento de um ano recrutou quase 70% dos pacientes com DAC uniarterial estável para ICP ou CRM sem circulação extracorpórea (CEC). Nesta publicação, os QALYs da ICP, obtidos por meio do questionário EQ-5D, foram parecidos aos da CRM no 12º mês de acompanhamento semelhantemente aos nossos dados de QALYs para o grupo de ICP e CRM ao longo de 5 anos de seguimento⁷. O estudo Stent or Surgery (SoS) relatou nenhuma diferença no escore de utility medido pelo EQ-5D no 6º mês e no 1º ano de acompanhamento, além de não encontrar diferença nos valores de QALY nos 12 meses de seguimento, semelhante ao nosso estudo de 5 anos de acompanhamento⁸. Nossos achados diferiram dos resultados do Study of Economics and Quality of Life (SEQOL), no qual a CRM com ou sem CEC e a ICP foram comparadas por 10 anos⁶. Neste estudo, a utility foi mais favorável entre os pacientes do grupo CRM no primeiro ano, diferentemente dos nossos resultados, embora os valores tenham se tornado semelhantes a partir de então⁶. Na era dos stents farmacológicos (SF), comparando ICP com SF versus CRM nos pacientes com DAC multiarterial, o estudo Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), com predominância no uso de SF de primeira geração, não relatou diferença na utility aferida pelo EQ-5D entre 6º mês até o 5º ano. No entanto, em nosso estudo, diferenças não foram observadas nos 5 anos de acompanhamento^{62, 63}. Já os valores de QALY foram ligeiramente maiores para a CRM em 5 anos^{62, 63}, o que contrastou com nossos resultados, os quais na ICP foram discretamente, mas não significativamente maiores do que a CRM. Estes resultados sugerem que a ICP-SF pode não fornecer benefícios adicionais em comparação com a ICP convencional.

No que diz respeito à comparação entre ICP com stent convencional e TM, o Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluations (COURAGE) relatou resultados discretamente consistentes com nossos achados. No entanto, as características clínicas da população do COURAGE foram ligeiramente diferentes devido à inclusão de 34% de pacientes coronarianos estáveis com acometimento de um único vaso e a utility foi mensurada pelo método da “Aposta Padronizada”³. Os resultados da utility da ICP no ensaio COURAGE foram significativamente maiores em comparação com os resultados de utility do TM no terceiro ano de acompanhamento, enquanto nossos resultados mostraram diferenças no segundo ano, as quais persistiram a partir de então³. Além disso, nossos dados corroboram com um estudo observacional, pois tanto a utility quanto o QALY acumulados durante 6 anos foram maiores no grupo CRM em comparação com o TM¹⁰.

5.2 Custo-efetividade e custo-utilidade

Nossos achados são consistentes com evidências clínicas anteriores, o que sugere que o implante de stent é mais custo-efetivo do que a CRM sem CEC em 1 ano⁷. No entanto, é importante ressaltar que essas estimativas podem não ter precisão devido ao tamanho da amostra, duração do acompanhamento e inclusão de quase 70% dos pacientes uniarteriais⁷. Já o COURAGE, o qual randomizou 34% dos pacientes com doença uniarterial, contrariando nosso estudo, sugere que a ICP não é custo-efetiva comparada ao TM quando usado técnica de extrapolação para a vida inteira. No entanto, neste estudo a ICP foi uma estratégia dominada em 19%, enquanto TM foi estimado em < \$ 100.000 por QALY em apenas 17%³. Além disso,

nosso estudo corrobora com um modelo analítico de decisão planejado para 5 anos com uma coorte hipotética de 10 000 pacientes e idade inicial de 60 anos. Este concluiu que a ICP é custo-efetiva na população de pacientes sintomáticos graves, em comparação com o TM otimizado da angina crônica estável ⁹.

Uma avaliação econômica de um estudo observacional realizado em Londres por seis anos comparou a relação da custo-efetividade de três grupos elegíveis isoladamente para CRM, ICP, ou para ambos os procedimentos de revascularização em 1.740 pacientes. Em oposição aos nossos resultados, em pacientes randomizados para ambos os procedimentos de CRM ou ICP, a ICP não foi custo-efetiva quando adotado um limiar de £ 30.000 por QALY, sendo a CRM a forma de tratamento mais custo-efetiva (63%). Quando comparado CRM e TM, a CRM também demonstrou ser mais custo-efetiva. No entanto, os pacientes selecionados para ambos os procedimentos não são representativos da doença multiarterial, uma vez que 41% dos pacientes eram uniarteriais e apenas 8% eram triarteriais ¹⁰. Mais recentemente, um estudo foi realizado a partir da perspectiva da sociedade do Irã para avaliar a ICP com stent convencional versus CRM em pacientes com doença triarterial. Contrariando nossos achados, constatou-se que a CRM é uma estratégia custo-efetiva comparada à ICP, porém este estudo incluiu um tamanho de amostra pequeno e desequilibrado, além dos eventos cardiovasculares não terem sido inclusos no modelo de Markov ao longo de 5 anos, de 10 anos e da vida inteira. Somado a isso, utilizou-se um questionário específico de qualidade de vida para mensurar o QALY, o que torna inviável a comparação com outros estudos ⁶¹.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Considerando a utility baseada em preferências e medições de QALYs como suporte para tomada de decisão, ICP e CRM mostraram ser os tratamentos com QALYs cumulativos mais altos entre pacientes com DAC multiarterial quando comparados com TM, mas não houve diferença significativa entre ICP e CRM. Além disso, apesar dos custos iniciais mais elevados da CRM e da ICP, a custo-efetividade do caso base após 5 anos de acompanhamento mostrou que ambas as intervenções são estratégias custo-efetivas em comparação com o TM.

7 Implicações

7 IMPLICAÇÕES

Os resultados apresentados parecem ser mais úteis na formulação de políticas públicas, uma vez que os recursos são escassos, portanto exige-se uma responsabilidade pela racionalização dos gastos na atenção à saúde. Do mesmo modo, podem subsidiar o Judiciário, na medida em que explicita e torna mais ponderado, do ponto de vista da sociedade, o investimento e a utilização de tecnologias na atenção à saúde. Por outro lado, as conclusões obtidas podem não ser aplicáveis a pacientes individuais, cujas características clínicas e socioeconômica variam caso a caso.

8 Limitações do estudo

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo deve ser considerado à luz de algumas limitações. Primeiro, este estudo incluiu pacientes com DAC anos atrás, sendo assim o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento pode alterar nossos achados. Entretanto, isso é inerente aos estudos de acompanhamento de longo prazo e de objetivos previamente definidos. Nesse sentido, estudos de CRM sem CEC ou ICP com stents farmacológicos podem apresentar achados diferentes. Além disso, levantaram-se apenas os principais eventos cardiovasculares adversos (MACE), no entanto nessa população não é esperada alta incidência dos demais eventos cardiovasculares. Cabe também ressaltar que não há uma definição padrão para o MACE, por conseguinte a variação na composição do MACE pode levar a resultados e conclusões substancialmente diferentes⁶⁵.

Segundo, o custeio baseou-se na tabela de reembolso pré-especificada. Desta forma, as diferenças de custo entre pacientes individuais podem não ser contabilizadas. No entanto, a mesma estratégia analítica foi feita para os 3 grupos de tratamento, e essa análise tende a equilibrar esse viés.

Terceiro, nossa análise econômica foi realizada a partir de uma perspectiva brasileira do SUS. Para retratar os custos do tratamento da DAC estável e para possibilitar uma aproximação comparativa mundial, os custos associados a cada grupo foram variados de acordo com estudos anteriores, bem como inclusos itens não reembolsados pelo terceiro pagador.

Quarto, 0,05% dos pacientes foram excluídos devido a questionários incompletos ou por constar apenas dados basais, embora a conclusão deste estudo provavelmente não tenha sido afetada por esses dados faltantes.

Quinto, os valores de preferência do estado de saúde SF-6D foram medidos a partir de um estudo unicêntrico da população brasileira e podem ter sido influenciados por características socioculturais da região, embora nossos resultados fossem consistentes com estudos internacionais. Além disso, não fornecemos uma medida de utility no momento dos eventos ou procedimentos subsequentes.

Sexto, a interpretação de acordo com o MID mostrou que as medidas de utility para cada grupo aumentaram nos cinco anos estudados, embora a pontuação de utility entre grupos aos 60 meses tenha sido considerada importante apenas quando comparamos ICP e TM. Entretanto, é importante ressaltar que o MID não foi estabelecido para avaliação entre os grupos^{54, 55, 64}.

Sétimo, definição empírica dos limiares de custo-efetividade, no entanto procuramos trabalhar com medidas razoáveis, além de apresentar os dados através do gráfico da curva de aceitabilidade, dando ao tomador de decisão a oportunidade de variar seus limiares de acordo com suas realidades.

Oitavo, ausência de balanço das características basais tangente ao IM prévio, fumo e angina, provavelmente devido à quantidade de randomizados e à falta de ajustamento do estudo a partir das demais características basais, contudo a FEVE é o preditor de eventos cardiovasculares mais forte em pacientes multiarteriais^{66, 67}.

Outra limitação está nos rigorosos critérios de inclusão e exclusão o que resultou na randomização de tão somente 10% da população original, o que pode comprometer a validação externa do estudo.

Finalmente, o QALY, como medida de efetividade, se propõe a pensar se uma terapêutica vale o investimento, todavia ele fornece apenas subsídios para decisões que são multifacetadas, portanto são influenciadas por outros fatores como o benefício clínico, a raridade e a gravidade da doença, considerações éticas e a viabilidade de uma intervenção⁶⁸.

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
2. Writing group members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):948-54.
3. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, Hartigan P, Veledar E, Jurkovitz C, Bowen J, Maron DJ, O'Rourke R, Dada M, Teo KK, Goeree R, Barnett PG; Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No. 424 (COURAGE Trial) Investigators and Study Coordinators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1(1):12-20.
4. Chaitman BR, Ryan TJ, Kronmal RA, Foster ED, Frommer PL, Killip T. Coronary Artery Surgery Study (CASS): comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(5):1071-8.
5. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1743-51.

6. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, Reeder GS, Rogers WJ, Ryan TJ, Whitlow PL, Wiens RD. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2004;110:1960-6.
7. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D, Jansen E, Lahpor J, Stella P, Suyker W, Diephuis J, Suryapranata H, Ernst S, Borst C, Buskens E, Grobbee D, de Jaegere P. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation*. 2003;108(23):2870-6.
8. Weintraub WS, Mahoney EM, Zhang Z, Chu H, Hutton J, Buxton M, Booth J, Nugara F, Stables RH, Dooley P, Collinson J, Stuteville M, Delahunty N, Wright A, Flather MD, De Cock E. One year comparison of costs of coronary surgery versus percutaneous coronary intervention in the stent or surgery trial. *Heart*. 2004;90(7):782-8.
9. Gada H, Whitlow PL, Marwick TH. Establishing the cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in stable angina: a decision-analytic model. *Heart*. 2012;98(24):1790-7.
10. Griffin SC, Barber JA, Manca A, Sculpher MJ, Thompson SG, Buxton MJ, Hemingway H. Cost effectiveness of clinically appropriate decisions on alternative treatments for angina pectoris: prospective observational study. *BMJ*. 2007;334(7594):624.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
12. Drummond FD, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 2005.

13. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
14. Briggs A, Claxton K, Sculpher MJ. Decision Modelling for health economic evaluation. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006.
15. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol*. 2010;159(7):1367-73.
16. Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(12):2950-66.
17. Buxton MJ, Drummond MF, van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6:217-27.
18. Willan AR, Briggs AH. Statistical analysis of cost-effectiveness data. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. [internet]. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Disponível em: www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf [Acesso em Janeiro de 2015].
20. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Cien Saude Colet*. 2011;16(7):3103-10.
21. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:587-611.

-
22. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002;21(2):271-92.
23. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016;94(12):925-30.
24. Tan SS, Rutten FFH, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur J Health Econom.* 2009;10(1):39-45.
25. Chapko MK, Liu CF, Perkins M, Li YF, Fortney JC, Maciejewski ML. Equivalence of two healthcare costing methods: bottom-up and top-down. *Health Econ.* 2009;18(10):1188-201.
26. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, Kuntz KM, Meltzer DO, Owens DK, Prosser LA, Salomon JA, Sculpher MJ, Trikalinos TA, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 2016;316(10):1093-103.
27. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet.* 2001;358(9286):993-8.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. [internet]. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Disponível em: www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf [Acesso em Janeiro de 2015].
29. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ.* 1994;3(2):95-104.

30. Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Stat Med.* 1999;18(23):3245-62.
31. Baltussen RM, Hutubessy RC, Evans DB, Murray CJ. Uncertainty in cost-effectiveness analysis. Probabilistic uncertainty analysis and stochastic league tables. *Int J Technol Assess Health Care.* 2002;18(1):112-9.
32. Hutubessy RC1, Baltussen RM, Evans DB, Barendregt JJ, Murray CJ. Stochastic league tables: communicating cost-effectiveness results to decision-makers. *Health Econ.* 2001;10(5):473-7.
33. Briggs AH, Wonderling DE, Mooney CZ. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non parametric approach to confidence interval estimation. *Health Econ.* 1997;6:327-40.
34. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet.* 2005;366(9489):921-9.
35. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves--facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004;13(5):405-15.
36. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health.* 2013;16(2):e1-5.

37. Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, Cook J, Glick H, Liljas B, Petitti D, Reed S. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005;8(5):521-33.
38. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS–SIGTAP. [Acesso em Março de 2015]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
39. Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde. [Acesso em 2015]. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
40. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de preços de medicamentos. [Acesso em 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
41. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical outcomes study 36- Item short-form health survey (SF-36)” [tese de doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 1997.
42. Takiuti ME, Hueb W, Hiscock SB, Nogueira CR, Girardi P, Fernandes F, Favarato D, Lopes N, Borges JC, de Góis AF, Ramires JA. Quality of life after surgical myocardial revascularization. angioplasty or medical treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):537-44.
43. Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, Polanczyk CA. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S108-14.
44. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J*. 1990;300(6719):230-5.

45. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull.* 2010;96:5-21.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) PIB per capita. [internet]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pnad_continua/default_renda_percapita.shtm [Acesso em Maio de 2016].
47. Zhang Z, Kolm P, Grau-Sepulveda MV, Ponirakis A, O'Brien SM, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Garratt KN, Hlatky M, Edwards FH, Weintraub WS. Cost-effectiveness of revascularization strategies: the ASCERT study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):1-11.
48. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Disponível em: <http://www.R-project.org/>, 2015.
49. Noble SM, Hollingworth W, Tilling K. Missing data in trial-based cost-effectiveness analysis: the current state of play. *Health Econ.* 2012;21(2):187-200.
50. Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Technical Support Document 9: The identification review and synthesis of health state utility values from the literature. [internet]. Disponível em: http://www.nicesu.org.uk/TSD9%20HSUV%20values_FINAL.pdf [Acesso em Dezembro de 2015].
51. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dünder Y, Haycox A, Mujica Mota R, Reaney A, Roberts D, Williamson P, Walley T. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004;8(35): iii-iv, p 86.

-
52. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ.* 2005;14(5):487-96.
53. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989;10(4):407-15.
54. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA.* 2014;312(13):1342-3.
55. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005; 14(6):1523-32.
56. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis, techniques for censored and truncated data.* 2 ed. New York: Springer; 2003.
57. Zhao H, Tsiatis AA. Efficient estimation of the distribution of quality-adjusted survival time. *Biometrics.* 1999; 55(4):1101-7.
58. Rocca HPB, Kaiser C, Bernhein A, Zellweger M, Jeger R, Buser PT, Osswald S, Pfisterer M. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet.* 2007;370(9598):1552-9.
59. Usov A. Economic evaluation in clinical trials. You can do it with SAS. SAS Conference Proceedings: Pharmaceutical Users Software Exchange 2013. Disponível em: <http://www.lexjansen.com/phuse/2013/he/HE02.pdf>
60. Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:377-401.

-
61. Javanbakht M, Bakhsh RY, Mashayekhi A, Ghaderi H, Sadeghi M. Coronary bypass surgery versus percutaneous coronary intervention: cost-effectiveness in Iran: a study in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(4):366-73.
62. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, Muratov V, Sleeper LA, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ; FREEDOM Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation*. 2013;127(7):820-31.
63. Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, Wang K, Li H, Chinnakondepalli K, Pinto D, Abdallah MS, Vilain KA, Morice MC, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW, Serruys PW; SYNTAX Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2014;130(14):1146-57.
64. Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:4.
65. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):701-7.
66. Aljaroudi WA, Flamm SD, Saliba W, Wilkoff BL, Knon D. Role of CMR Imaging in risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392-406.

67. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(10):875-82.
68. Neumann PJ, Cohen JT. QALYs in 2018 - advantages and concerns. *JAMA*. 2018;319(24):2473-4.

10 Apêndices

Apêndice A - Recursos usados e custo unitário. Competência: Agosto 2015

Tipo de custo	Custo unitário SUS, R\$ (US\$)	Fonte
Exames		
Cateterismo cardíaco	614,72 (177,15)	SIGTAP
Teste de esforço	30,00 (8,65)	SIGTAP
Ecocardiograma transtorácico	39,94 (11,23)	SIGTAP
Cintilografia miocárdica	791,59 (27,08)	SIGTAP
Eletrocardiograma	5,15 (1,48)	SIGTAP
Procedimentos e materiais de alto custo		
Angioplastia coronariana	1.771,17 (510,42)	SIGTAP
Cirurgia de revascularização miocárdica com CEC	6.756,37 (1947,08)	SIGTAP
Stent metálico	2.034,35 (586,27)	SIGTAP
Balão	500,00 (144,09)	SIGTAP
Internações por eventos		
Infarto agudo do miocárdio	588,12 (169,49)	SIGTAP
Acidente vascular encefálico	463,21 (133,49)	SIGTAP
Angina instável	325,08 (93,68)	SIGTAP
Exames de sangue		
Medidas de colesterol	1,85 (0,5)	SIGTAP
Medidas lipoproteína de alta densidade (HDL)	3,51 (1,01)	SIGTAP
Medidas lipoproteína de low densidade (LDL)	3,51 (1,01)	SIGTAP
Medidas triglicerídeos	3,51 (1,01)	SIGTAP
Medidas de glicose	1,85 (0,5)	SIGTAP
Drogas*		
Beta bloqueador	0,2237 (0,06)	BPS
Bloqueador dos canais de cálcio	0,6709 (0,19)	BPS
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	0,3721 (0,11)	BPS
Nitrato	7,2032 (2,08)	BPS
Estatina	0,8035 (0,23)	BPS
Aspirina	0,1507 (0,04)	BPS
Hipoglicemiantes orais	0,3466 (0,10)	BPS
Insulina	45,41 (13,09)	BPS
Consultas ambulatoriais	10,00 (2,88)	SIGTAP

*, Custo médio; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do SUS; BPS, Banco de Preços em Saúde.

Apêndice B - Análise de custo-efetividade por LYs para os casos-bases e subgrupos

	Custo, R\$				LYs				RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/per capita	≤ 3 PIB/per capita
	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 408)	10295	6052	4244	(3324; 5073)	4.60	4.55	0.05	(-0.18; 0.27)	84869	0	34	2	51
Masculino (n = 276)	10001	5982	4018	(2825; 5056)	4.60	4.50	0.10	(-0.17; 0.37)	40172	0	29	12	66
Feminino (n = 132)	10903	6180	4740	(3224; 6263)	4.57	4.64	-0.07	(-0.43; 0.28)	-67450	0	69	1	27
Idade ≤ 60 (n = 213)	10077	5937	4140	(3033; 5219)	4.81	4.76	0.05	(-0.19; 0.28)	82815	0	43	3	50
Idade > 60 (n = 195)	10521	6177	4344	(2734; 5722)	4.38	4.29	0.09	(-0.30; 0.49)	48264	0	37	16	58
Diabetes (n = 137)	11413	7207	4206	(2151; 6045)	4.54	4.28	0.26	(-0.22; 0.70)	16177	0	17	47	81
No diabetes (n = 271)	9890	5257	4632	(3810; 5465)	4.62	4.73	-0.11	(-0.34; 0.11)	-42112	0	89	0	8
Biarterial (n = 186)	9702	6590	3113	(1888; 4313)	4.69	4.63	0.06	(-0.25; 0.38)	51852	0	39	18	57
Triarterial (n = 222)	10913	5673	5240	(3956; 6413)	4.49	4.49	0.00	(-0.35; 0.33)	0	0	55	2	39
CCS I&II (n = 268)	10202	6128	4074	(2786; 5222)	4.51	4.53	-0.02	(-0.31; 0.27)	-203741	0	62	2	33
CCS III&IV (n = 88)	10965	6839	4126	(2426; 5854)	4.75	4.74	0.01	(-0.39; 0.37)	412593	0	52	8	44

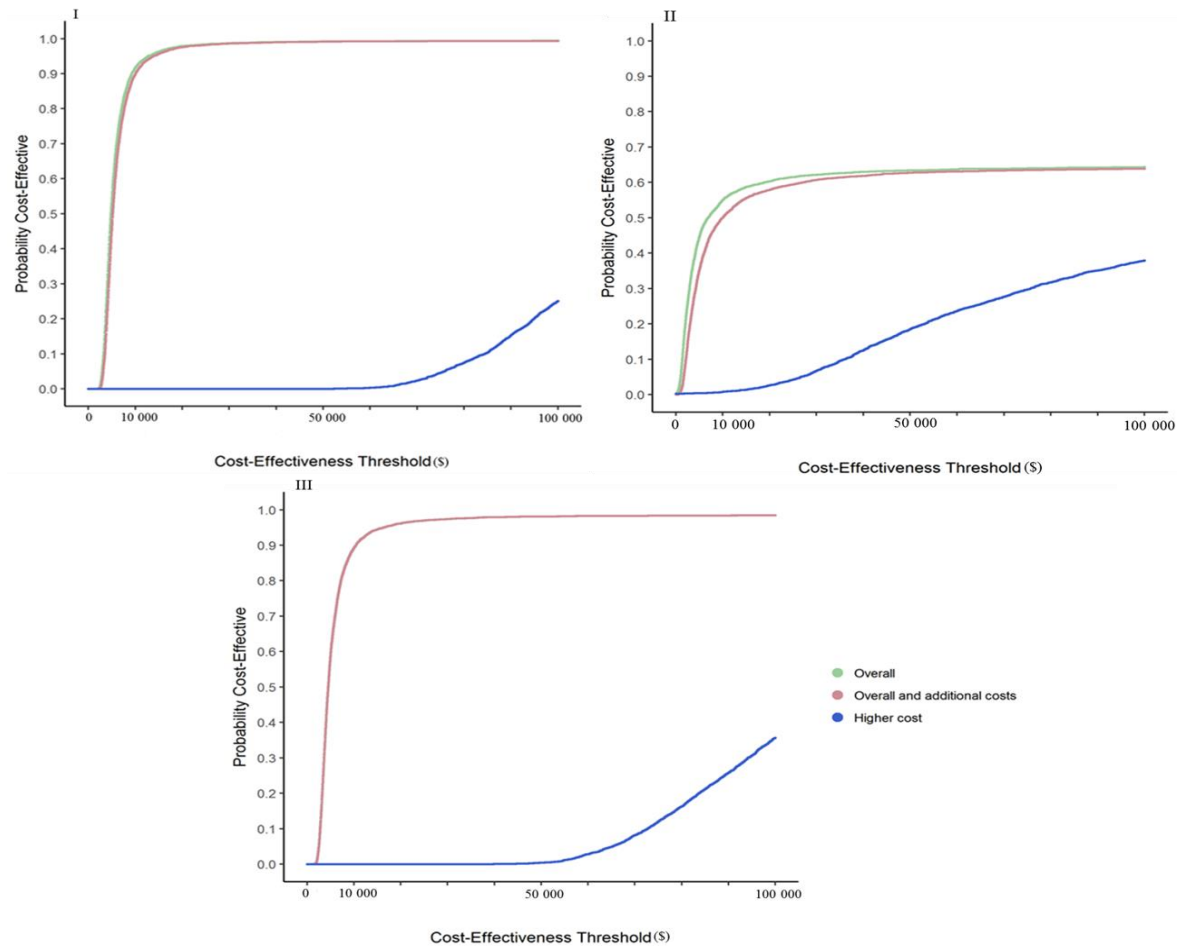
	Custo, R\$				LYs				RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/per capita	≤ 3 PIB/per capita
	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 406)	9487	6052	3432	(2609; 4188)	4.56	4.55	0.01	(-0.22; 0.24)	343343	0	45	4	43
Masculino (n = 287)	9300	5982	3317	(2287; 4188)	4.56	4.50	0.06	(-0.21; 0.32)	55270	0	40	12	55
Feminino (n = 119)	9966	6180	3782	(2571; 5056)	4.57	4.64	-0.07	(-0.49; 0.33)	-54045	0	67	6	30
Idade ≤ 60 (n = 214)	9636	5937	3699	(2873; 4313)	4.66	4.76	-0.10	(-0.35; 0.14)	-36983	0	84	0	13
Idade > 60 (n = 192)	9317	6177	3140	(1617; 4306)	4.46	4.29	0.17	(-0.23; 0.57)	18474	0	23	42	75
Diabetes (n = 155)	9719	7207	2509	(725; 3911)	4.51	4.28	0.23	(-0.22; 0.67)	10913	0	18	61	81
No diabetes (n = 251)	9352	5257	4095	(3366; 4820)	4.59	4.73	-0.14	(-0.39; 0.10)	-29238	0	91	0	6
Biarterial (n = 168)	9588	6590	2998	(2044; 3925)	4.81	4.63	0.18	(-0.08; 0.46)	16646	0	12	45	86
Triarterial (n = 238)	9404	5673	3730	(2519; 4716)	4.38	4.49	-0.11	(-0.45; 0.24)	-33926	0	75	2	21
CCS I&II (n = 222)	9473	6128	3345	(2072; 4417)	4.60	4.53	0.07	(-0.25; 0.37)	47785	0	37	18	59
CCS III&IV (n = 122)	9595	6839	2755	(1395; 4025)	4.50	4.74	-0.24	(-0.62; 0.13)	-11486	0	92	2	7

Apêndice B - Análise de custo-efetividade por LYs para os casos-bases e subgrupos (continuação)

	Custo, R\$				LYs				RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 0.5 PIB/per capita	≤ 3 PIB/per capita
	ICP	CRM	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)	ICP	CRM	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 408)	10295	9487	809	(212; 1426)	4.60	4.56	0.04	(-0.20; 0.26)	20254	0	39	43	58
Masculino (n = 283)	10001	9300	701	(14; 1419)	4.60	4.56	0.04	(-0.22; 0.31)	701	1	37	49	60
Feminino (n = 125)	10903	9966	937	(-115; 2016)	4.57	4.57	0.00	(-0.46; 0.48)	937	2	48	39	48
Idade ≤ 60 (n = 207)	10077	9636	441	(-493; 1388)	4.81	4.66	0.15	(-0.10; 0.41)	441	14	11	67	72
Idade > 60 (n = 201)	10521	9317	1204	(361; 2079)	4.38	4.46	-0.08	(-0.46; 0.31)	1204	0	66	20	33
Diabetes (n = 126)	11413	9719	1697	(364; 3147)	4.54	4.51	0.03	(-0.48; 0.51)	1697	0	45	36	52
No diabetes (n = 282)	9890	9352	538	(-125; 1208)	4.62	4.59	0.03	(-0.24; 0.31)	538	3	39	46	55
Biarterial (n = 188)	9702	9588	115	(-684; 944)	4.69	4.81	-0.12	(-0.35; 0.11)	115	5	49	8	11
Triarterial (n = 220)	10913	9404	1506	(684; 2367)	4.49	4.38	0.11	(-0.26; 0.48)	1506	0	30	52	69
CCS I&II (n = 250)	10202	9473	729	(-52; 1520)	4.51	4.60	-0.09	(-0.39; 0.22)	729	1	70	18	26
CCS III&IV (n = 118)	10965	9595	1371	(219; 2696)	4.75	4.50	0.25	(-0.15; 0.65)	1371	1	12	78	87

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; LYs, anos de vida; IC, intervalo de confiança da média; RCEI, razão de custo-efetividade incremental CCS, classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society; R\$, Real; PIB, produto interno bruto; Δ = diferença, 5000 replicações.

Apêndice C - Curvas de aceitabilidade de custo-utilidade segundo a análise de sensibilidade



Fonte: ICP versus TM (I), ICP versus CRM (II), and CRM versus TM (III). TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; \$, Dólar Americano.

Apêndice D - Análise de sensibilidade por LY

	Custo, R\$				LYs				RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 3 PIB/ capita	≤ \$100.000
	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)	ICP	TM	Δ (ICP - TM)	Δ (IC 95%)					
Caso base (n = 408)	10295	6052	4244	(3324; 5073)	4.60	4.55	0.05	(-0.18; 0.27)	84869	0	34	51	63
Custos não reembolsados (n = 408)	10771	6135	4636	(3671; 5500)	4.60	4.55	0.05	(-0.18; 0.27)	92736	0	35	50	63
Custo internacional (n = 408)	267700	157368	110332	(86420; 131857)	4.60	4.55	0.05	(-0.18; 0.27)	2206635	0	70	0	1
	CRM	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	CR M	TM	Δ (CRM - TM)	Δ (IC 95%)	RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 3 PIB / capita	≤ \$100.000
Caso base (n = 406)	9487	6052	3432	(2609; 4188)	4.56	4.55	0.01	(-0.22; 0.24)	343343	0	45	43	52
Custos não reembolsados (n = 406)	9549	6135	3414	(2575; 4178)	4.56	4.55	0.01	(-0.22; 0.24)	341469	0	45	43	52
Custo internacional (n = 406)	246637	157368	89269	(67866; 108892)	4.56	4.55	0.01	(-0.22; 0.24)	892688 0	0	74	0	2
	ICP	CRM	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)	ICP	CR M	Δ (ICP - CRM)	Δ (IC 95%)	RCEI (R\$/LYs)	% Dominante	% Dominado	≤ 3 PIB / capita	≤ \$100.000
Caso base (n = 408)	10295	9487	809	(212; 1426)	4.60	4.56	0.04	(-0.20; 0.26)	20251	0	39	58	60
Custos não reembolsados (n = 408)	10771	9549	1221	(576; 1898)	4.60	4.56	0.04	(-0.20; 0.26)	30553	0	39	57	60
Custo internacional (n = 408)	267700	246637	21063	(5476; 37094)	4.60	4.56	0.04	(-0.20; 0.26)	526576	0	45	7	40

TM, tratamento medicamentoso; ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; LYs, anos de vida; IC, intervalo de confiança da média; RCEI, razão de custo-efetividade incremental CCS, classificação da angina pela Canadian Cardiovascular Society; R\$, Real; \$, Dólar Americano; PIB, produto interno bruto; Δ = diferença, 5000 replicações.

Apêndice E - Artigo publicado no Medicine

Study Protocol Clinical Trial

Medicine®

OPEN

Utility and quality-adjusted life-years in coronary artery disease**Five-year follow-up of the MASS II trial**

Sara Michelly Gonçalves Brandão, RN^{a,*}, Whady Hueb, MD, PhD^a, Yang Ting Ju, Sc^b,
 Antonio Carlos Pedroso de Lima, Sc, PhD^b, Carisi Anne Polanczyk, MD, PhD^{c,d},
 Luciane Nascimento Cruz, MD, PhD^d, Rosa Maria Rahmi Garcia, MD, PhD^a,
 Myrthes Emy Takiuti, RN, PhD, Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD^a

Abstract

Objectives: This study evaluated the utility and quality-of-life year measurements for patients with coronary artery disease who underwent any of 3 therapeutic strategies with a 5-year follow-up.

Methods: Quality-of-life data were obtained from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II trial. To obtain utilities, the 36-Item Short-Form questionnaire was converted to a 6-Dimensional Health State Classification System.

Results: Of the 611 initial patients, 579 completed the questionnaire. In all, 188 patients received the surgical treatment—194 the percutaneous, and the remaining 197 the medical. The median utility scores for the 5 years analyzed were 0.809 (95% confidence interval [CI] 0.794–0.842) for patients assigned to percutaneous coronary intervention, 0.755 (95% CI 0.723–0.774) for medical treatment, and 0.780 (95% CI 0.761–0.809) for coronary artery bypass graft surgery. The difference between percutaneous coronary intervention and medical treatment was statistically significant ($P < .05$, Dunn test). The median cumulative quality-of-life years across the 5 years were 3.802 (95% CI 3.668–3.936) for percutaneous, 3.540 (95% CI 3.399–3.681) for medical, and 3.764 (95% CI 3.638–3.890) for surgery. Additionally, the median quality-of-life years between percutaneous and medical treatment was 0.262 (95% CI 0.068–0.456), between surgery and medical treatment it was 0.224 (95% CI 0.036–0.413), and between surgery and percutaneous coronary intervention it was -0.038 (95% CI -0.221 to -0.146).

Conclusion: Coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention were similar regarding cumulative quality-of-life years; however, they were both superior to that of medical treatment. The results presented are valuable data for further cost-utility studies.

Abbreviations: CABG = coronary artery bypass graft, CAD = coronary artery disease, CIs = confidence intervals, COURAGE = Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluations, DES = drug-eluting stents, EQ5D = Euroqol 5 Dimensions Questionnaire, MASS = Medicine, Angioplasty, or Surgery Study, MI = myocardial infarction, MID = minimal important difference, MT = medical treatment, PCI = percutaneous coronary intervention, QALYs = quality-adjusted life-years, SD = standard deviation, SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey, SF-6D = 6-Dimensional Health State Classification System.

Keywords: CABG, coronary artery disease, cost-effectiveness, PCI, quality of life

Authors' contributions: SMGB—concept and design of the manuscript, analysis and interpretation of data; WH—conception and design of this study and final approval of the manuscript; SMGB—conception of this trial; Y TJ—interpretation of data; ACPL—acquisition, analysis, and interpretation of data; SMGB—drafting the article or revising; ACPL—acquisition and analysis of data; RMRG—analysis of data; WH—drafting the article or revising; CAP—analysis of data; LNC—interpretation of data, statistical support; MET—design of this study final approval of the manuscript submitted; EAB—final approval of the manuscript submitted.

Funding: Financial support for the present study was provided in part by a research grant from the Zerbini Foundation, São Paulo, Brazil. Medical writing support was provided by Ann Conti Morcos of Morcos Media during the preparation of this paper, supported by the Zerbini Foundation.

Conflicts of interest: EAB reports receiving a consulting fee from Baldacci, Servier, and Astra-Zeneca; subsidized travel/hotel/registration fees from Baldacci, Servier, Berlin Heart GmbH, and Novartis; membership on Steering Committees for Servier and Novartis; contracted research with Servier and Amgen; and honoraria from Servier. There is no interaction with any entity that would influence diagnostic or therapeutic strategies in this study. The remaining authors report no conflicts of interest.

Supplemental Digital Content is available for this article.

^aInstituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, SP, BR, ^bInstitute of Mathematics and Statistics, Department of Statistics, University of São Paulo, São Paulo, SP, ^cPost Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Disease, Federal University of Rio Grande do Sul, ^dInstituto Nacional para Avaliação de Tecnologia em Saúde, IATS/CNPq, Porto Alegre, RS, Brazil.

* Correspondence: Sara Michelly Gonçalves Brandão, Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, SP, BR, Clinical Division, Heart Failure Unit, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, CEP 05403-000, Brazil (e-mails: mass@incor.usp.br, sara.brandao@incor.usp.br).

Copyright © 2017 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2017) 96:50(e9113)

Received: 14 November 2017 / Accepted: 15 November 2017

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009113>

1. Introduction

Coronary heart disease is estimated to affect 15.5 million people in the United States at a cost of \$10.4 billion per year. In 2011, coronary artery disease (CAD) was the most frequent cause of death among Americans, causing more than 375,000 deaths.^[1] The optimal therapeutic strategy for multivessel CAD with stable angina and preserved ventricular function has been widely debated. Therapy may consist of medical treatment (MT), percutaneous coronary intervention (PCI), or coronary artery bypass graft (CABG). In general, these interventions are focused on relief of angina symptoms and better exercise tolerance. In addition, they aim at reducing mortality, morbidity, and budgetary impacts. Nonetheless, improvements in health-related quality of life, expressed as utility measures and quality-adjusted life-years (QALYs), are also important targets of treatment.

Utilities are a type of preference-based measure that reflect the relative desirability for a given health status.^[2] Utility scores are used as preference weights to calculate QALYs, which are advantageous, because QALY incorporates both the impact of a treatment on a patient's length of life and the impact on their health-related quality of life into a single measure.^[3,4] Also, QALYs enable comparisons across different therapies. Because QALYs can be applied to compare different therapies, they have been used frequently and recommended as a summary measure of health outcomes.^[5]

Contemporary studies have aimed at estimating and comparing utilities and QALYs preferentially in the surgical and percutaneous strategies in multivessel CAD patients.^[6-8] The

aim of the present study was to report on the utility and QALY measures of PCI, CABG, and MT as the first procedure for the treatment of chronic multivessel coronary disease in the long-term follow-up of a prospective randomized trial—The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS) II.^[9]

2. Methods

Details of the MASS II design, study protocol, patient selection, and inclusion criteria have been reported previously^[9] (Fig. 1 and Supplementary File 1, <http://links.lww.com/MD/C17>).

Briefly, patients with angiographically documented proximal multivessel coronary stenosis >70% by visual assessment and documented ischemia were considered for inclusion. Patients gave written, informed consent and were randomly assigned to a treatment group. The Ethics Committee of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade da São Paulo approved the trial under no. 264/94/11. From May 1995 to May 2000, 611 patients were randomly assigned to undergo CABG (n=203), PCI (n=205), or MT (n=203).

The 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) version 1 (SF-36V1) was used to assess quality of life at baseline and at 6, 12, 24, 36, 48, and 60 months of follow-up.^[10]

2.1. Preference-based measures

To obtain utilities, the items of the SF-36 were converted into a 6-Dimensional Health State Classification System, the SF-6D. The SF-6D is a single-index summary preference-based measure of

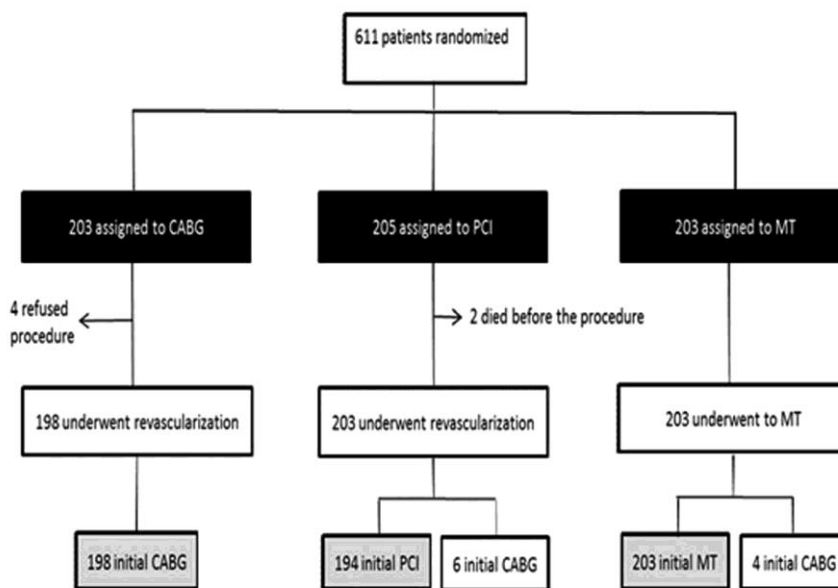


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) diagram. Black boxes represent the intention-to-treat population that was the primary analytical population for this study. The gray boxes represent the per-protocol population. CABG = coronary artery bypass graft, MT = medical treatment, PCI = percutaneous coronary intervention.

health derived from 11 items of the SF-36,^[11] allowing a total of 18,000 distinct health states.^[12] The domains and SF-36 items used to construct the SF-6D included physical functioning (items 3a, 3b, and 3j), role limitation due to physical problems (item 4c), and emotional problems (item 5b), social functioning (item 10), bodily pain items (items 7 and 8), mental health (items 9b and 9f), and vitality (item 9e). The SF-6D algorithm generates health status values using a representative and validated sample of the Brazilian general population from the capital city of Rio Grande do Sul^[13] to approximate the societal viewpoint. This general population approach is consistent with guidance provided by health technology assessment agencies in Brazil.^[14] The health state utility score ranges from 0 to 1, where 0 represents death and 1 represents perfect health.^[3,15]

2.2. QALYs

For each patient, the area under curve (AUC) approach was obtained manually by calculating the average utility values between 2 consecutive time measurements and multiplying it by the time interval between the measurements, and summing up all the values.^[16,17]

The QALY cumulative was measured by summing the QALY of all periods across 5 years of follow-up.

The QALYs obtained were calculated as the difference in the mean QALYs for 1 strategy compared with the next less-effective alternative strategy.

2.3. Ethics committee approval

All patients provided written informed consent and were assigned to a treatment group. The Ethics Committee of the Heart Institute of the University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil, approved the trial. All procedures were performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.4. Statistical analysis

The SF-6D algorithm requires the respondent to complete most of the questions from the SF-36 to calculate a health-state utility. Omitting crucial responses for the calculation of utility means the remaining responses cannot be used for this purpose; thus, missing data for utility and QALYs due to missing items (one or more missing answers to questions within a questionnaire) and missing forms (the whole questionnaire is missing for a patient) at a set time interval were imputed. Because the National Institute for Health and Clinical Excellence does not specifically mention how missing data should be approached,^[18,19] we performed a multiple imputation adjusted for age, sex, previous myocardial infarction (MI), and diabetes mellitus to replace the individual missing value for utility.

Surviving individuals with only baseline values or no information on quality of life were not included. Fatal cases were censored at the date of death. We performed this crude analysis (undiscounted), because it was based on long-term primary data with each future-time interval not being obtained by a projection.

Measurement data based on intent to treat are reported as frequencies with percentages for all categorical variables, as mean \pm standard deviation (SD) for normally distributed continuous variables, and as mean \pm SD for median with 95% confidence intervals (CIs) of the medians based on 5000 replications for utility. Kolmogorov-Smirnov tests were used to

test the normal distribution of the data. Furthermore, we controlled for imbalance in baseline utility values in the estimation of mean QALYs in each group and mean differential QALYs by regression analysis.^[20] QALYs and differential QALYs over 5 years are reported as means, with 95% CIs of the mean based on 5000 replications.

For categorical variables, we used the chi-square test to compare the 3 groups. All comparisons of utility values were conducted with nonparametric tests due to the non-normal distribution of these values. The Kruskal-Wallis tests obtained via bootstrapping with 95% CIs based on 5000 replications were used to assess differences between variables. Significant results demonstrated by the Kruskal-Wallis tests were further analyzed for significance with Dunn test. Survival data were estimated with the Kaplan-Meier method, and differences among groups were assessed using the log-rank test.

Friedman and Wilcoxon 2-sample signed-rank tests were used to compare the relative changes of utilities among the different time points. A Bonferroni-corrected alpha level was applied by dividing the alpha value by the number of comparisons. Statistical differences for pair-wise comparisons with a value of $P < .007$ were considered significant. Differences were considered statistically significant when the 95% CIs did not overlap 1.0 or when $P < .05$ (2-sided test). All statistical analyses were performed with SPSS 21.0 software and the R program.

The smallest difference in score that the patient perceived as beneficial was called the minimal important difference (MID), and its concept was developed to better express clinically important benefit or deterioration rather than just statistically significant differences or changes in patient-reported outcomes.^[21,22] As an additional analysis, differences in the utility score over time and between groups were considered clinically relevant for median differences of 0.037 based on a previous study.^[12]

3. Results

3.1. Baseline clinical characteristics

In all, 611 patients with multivessel CAD were randomized to receive PCI (205), CABG (203), or MT (203) as the first approach at the time of randomization. Surviving individuals with only baseline values and incomplete information on quality of life were not included ($n=32$; PCI=11, CABG=15, MT=6), leaving 579 patients in this study. Patients were mostly similar across groups, but prior MI was more frequent in the PCI group ($P = .047$). In this sample, the MT group had a higher incidence of a history of diabetes ($P = .012$). Table 1 summarizes the baseline characteristics of the patients.

3.2. Follow-up outcomes

All patients received medical regimens according to a predefined approach. No surviving patient was lost to follow-up. The minimal duration of follow-up was 5 years. No differences existed among the cumulative overall mortality curves associated with the 3 therapeutic strategies ($P = .178$; Fig. 2).

Adverse cardiac events at the 5-year follow-up are shown in Table 1. The patients allocated to the MT group had a lower incidence of unstable angina (3.6%; $P = .032$). There was a significant difference among the groups in the frequency of additional PCI ($P < .001$) and additional CABG ($P < .001$).

Table 1
Baseline characteristics and cardiac events at the 5-year follow-up.

Characteristics	PCI (n=194)	MT (n=197)	CABG (n=188)	P
Demographic and clinical characteristics				
Age (media ± SD)	59.62 ± 9.39	59.88 ± 9.62	59.44 ± 8.40	.854 [†]
Female, n (%)	63 (32.5)	61 (31.0)	51 (27.1)	.504 [*]
Hypertension, n (%)	117 (60.3)	104 (52.8)	116 (61.7)	.160 [*]
Diabetes mellitus, n (%)	51 (26.3)	79 (40.1)	68 (36.2)	.012 [*]
Current or past smoker, (%)	60 (30.9)	71 (36.0)	64 (34.0)	.560 [*]
Prior MI, n (%)	101 (52.1)	79 (40.1)	81 (43.1)	.047 [*]
Angina CCS class				<.001 [*]
I, n (%)	26 (13.4)	6 (3.0)	2 (1.1)	
II, n (%)	115 (59.3)	112 (56.9)	91 (48.4)	
III, n (%)	34 (17.5)	43 (21.8)	69 (36.7)	
IV, n (%)	4 (2.1)	0 (0)	2 (1.1)	
Missing, n (%)	15 (7.7)	36 (18.3)	24 (12.8)	
LEVF (media ± SD)	67.32 ± 7.3	67.79 ± 7.81	67.01 ± 8.53	.908 [†]
Triple-vessel, n (%)	94 (48.5)	115 (58.4)	108 (57.4)	.095 [*]
Cardiac events				
MI, n (%)	34 (17.5)	34 (17.3)	20 (10.6)	.062 [†]
Unstable angina, n (%)	19 (9.8)	7 (3.6)	10 (5.3)	.032 [†]
Stroke, n (%)	11 (5.7)	11 (5.6)	16 (8.5)	.422 [†]
PCI additional, n (%)	51 (26.2)	24 (12.2)	6 (3.2)	<.0001 [†]
CABG additional, n (%)	20 (10.3)	38 (19.3)	2 (1.1)	<.0001 [†]

CABG = coronary artery bypass graft, CCS = Canadian Cardiovascular Society, LEVF = left ventricular ejection fraction, MI = myocardial infarction, MT = medical treatment, PCI = percutaneous coronary intervention, SD = standard deviation.

* Chi-square test.
† Kruskal-Wallis test.

3.3. Utility

At baseline, the median utility score in the PCI group was significantly higher than that in the CABG group (0.76 vs 0.72, respectively; $P < .05$, Dunn test); the difference in the utility score was 0.038. No significant differences occurred between the MT group and the PCI or CABG groups (Fig. 3). Utility values are summarized in Table 2, and utility-difference scores are provided

in the Supplementary File, Table 1 (<http://links.lww.com/MD/C17>).

The changes in measures through all follow-up periods shown for all groups were only significant between baseline and the 6-month follow-up ($P < .001$, Bonferroni-corrected), and the

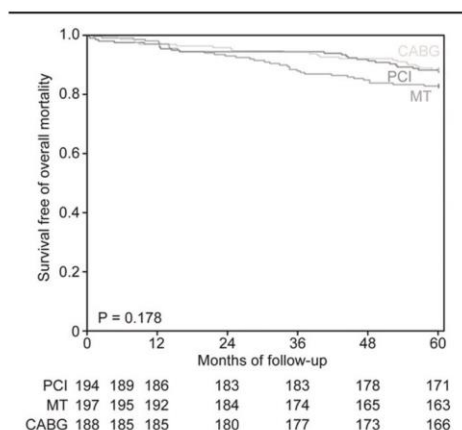


Figure 2. Probability of survival free of overall mortality among patients in the medical treatment (MT), percutaneous coronary intervention (PCI), and coronary artery bypass graft (CABG) groups.

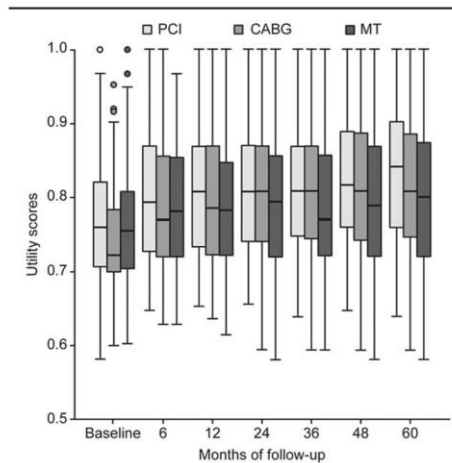


Figure 3. Box-plot graph showing medians and interquartile ranges of utility evaluation of the medical treatment (MT), percutaneous coronary intervention (PCI), and coronary artery bypass graft (CABG) patients over the course of the trial.

Table 2
Utility of treatments.

Period, mos	PCI (n = 194)			MT (n = 197)			CABG (n = 188)			P	
	Median ± SD	Imputation, %	95% CI	Median ± SD	Imputation, %	95% CI	Median ± SD	Imputation, %	95% CI		
Baseline	0.773 ± 0.841	0 (0)	0.7610	0.752 ± 0.760	0 (0)	0.756	0.742 ± 0.761	0 (0)	0.723	0.721–0.747	.007
6	0.787 ± 0.156	5 (2.6)	0.7940	0.781 ± 0.111	3 (1.5)	0.781	0.764–0.795	4 (2.2)	0.768	0.761–0.802	.10
12	0.777 ± 0.198	4 (2.2)	0.808	0.767 ± 0.147	5 (2.6)	0.781	0.761–0.802	6 (3.3)	0.774	0.761–0.809	.14
24	0.764 ± 0.206	4 (2.2)	0.798	0.727 ± 0.217	9 (4.9)	0.761	0.751–0.794	12 (6.7)	0.785	0.762–0.809	.010
36	0.772 ± 0.208	5 (2.7)	0.809	0.692 ± 0.266	11 (6.3)	0.761	0.742–0.771	14 (8.6)	0.803	0.771–0.812	<.001
48	0.752 ± 0.241	12 (6.7)	0.809	0.660 ± 0.305	10 (6.1)	0.761	0.732–0.765	13 (7.9)	0.794	0.770–0.809	<.001
60	0.725 ± 0.286	8 (4.7)	0.809	0.655 ± 0.314	8 (4.9)	0.755	0.723–0.774	11 (6.6)	0.780	0.761–0.809	.002

CABG = coronary artery bypass graft; CI = confidence interval; MT = medical treatment; NS = not significant; PCI = percutaneous coronary intervention; SD = standard deviation.
*Kruskal-Wallis test.

greatest changes in scores were observed in the CABG group (0.045).

No statistical differences were found among the groups at 6 and 12 months, and although median utility at the 6-month follow-up was higher after PCI or CABG (0.79 vs 0.77, respectively), the change in utility score was only 0.026. For the second year, the median utility remained higher than the previous utility for the CABG group; however, differences were observed only between the MT and PCI groups. MT utilities were significantly lower than in the PCI group (0.78 vs 0.80, respectively; $P < .05$, Dunn test), and the utility difference score was 0.037.

During the subsequent years of follow-up, patients assigned to the PCI group continued to experience no significant improvement. Nevertheless, the MT and CABG groups experienced subtly lower scores than in the second year, and significant differences were observed among MT and the other 2 groups ($P < 0.05$, Dunn test) at all subsequent time intervals, except at 60 months, when the difference was just between the PCI and MT groups (0.809 vs 0.755, respectively; $P < .05$, Dunn test). Overall, median utility improved significantly for PCI and CABG groups over the course of the trial ($P = .003$ and $P < .001$, respectively, Bonferroni-corrected). The difference scores at 36, 48, and 60 months between PCI and MT were 0.048, 0.048, and 0.054, respectively. It should be noted that the change in utility score between MT and CABG was 0.042 at 36 months.

3.4. QALYs

The mean cumulative QALY measurements across the 5 study-years were 3.802 (95% CI 3.668–3.936) for the PCI group, 3.540 (95% CI 3.399–3.681) for the MT group, and 3.764 (95% CI 3.638–3.890) for the CABG patients.

Additionally, the mean QALYs gained between the PCI and MT groups was 0.262 (95% CI 0.068–0.456), between the CABG and MT groups 0.224 (95% CI 0.036–0.413), and between the CABG and PCI groups –0.038 (95% CI –0.221 to –0.146).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to estimate and compare utility and QALY measurements among symptomatic patients with multivessel CAD who underwent CABG, PCI, or MT in a prospective randomized trial. Also, this study is particularly unique, because of the long-term follow-up period that could assess long-term clinical outcomes. Our results showed that PCI and CABG as initial treatments were associated with higher utility and QALYs compared with MT. However, during the follow-up, utility increased in all groups.

Our overall results are not directly comparable with results of previous studies, because we applied this research tool in a study that compared the 3 therapeutic strategies simultaneously. In addition, long-term follow-up is not routine in clinical practice. On the contrary, our results are consistent with previous studies that compared PCI with bare-metal stents and CABG.^[6–8] The results for a 1-year follow-up randomized study with almost 70% of patients having single-vessel stable CAD were comparable between the PCI and off-pump CABG groups on the EuroQol 5-dimension (EQ-5D) questionnaire at 12 months. Although the therapeutic strategies were similar, the quality-of-life instrument used by these authors does not include all the dimensions offered by our study. In this study, QALYs in the PCI group were

comparable with CABG at 1-year follow-up, similar to our QALYs for the PCI and CABG groups across 5 years of follow-up,^[6] but in a smaller sample than that of MASS II and with a shorter follow-up time. The Stent or Surgery trial (SoS) reported no difference in the EuroQol 5-dimension questionnaire (EQ5D) utility at 6 months and 1 year of follow-up, and found QALY values that were comparable between the PCI and CABG groups after 1 year, similar to our study across 5 years of follow-up.^[7] Our findings differ from the Study of Economics and Quality of Life (SEQOL) results in which CABG with or without extracorporeal circulation and PCI were compared for 10 years.^[8] In this previous study, utility was more favorable among CABG patients for the first year, which was different from our results, although the values became similar thereafter.^[8] In the drug-eluting stent (DES) era, comparing previous studies of DES-PCI versus CABG for patients with multivessel CAD, the Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM) trial with predominant paclitaxel-eluting stent (PES), and the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial with DES, both first-generation DES, reported no difference in EQ5D utility from 6 months through 5 years of follow-up. In our study, differences were also not observed across 5 years of follow-up.^[23,24] The QALY values were slightly higher for CABG at 5 years,^[23,24] which was in contrast with our results in which PCI was discretely but not significantly higher than CABG. These findings suggest that DES-PCI may not provide additional benefits compared with conventional PCI.

Concerning the comparison between bare-metal stent PCI and MT, the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluations (COURAGE) trial reported results discretely consistent with our findings. However, the clinical characteristics of the COURAGE population were slightly different, because of the inclusion of 34% single-vessel stable CAD patients who had the best prognosis and a standard gamble method used to measure utility.^[25] PCI utility results in the COURAGE trial were significantly higher in comparison with the MT utility results at the third year of follow-up, whereas our results showed differences from the second year that persisted thereafter.^[25] To our knowledge, no early studies compare CABG versus MT.

The reason for the similarity of utility with PCI compared with CABG and the superiority of utility to MT in an intent-to-treat analysis during the follow-up period in our results highlights a challenging issue related to the higher incidence of unstable angina. Consequently, this unstable angina required additional PCI in the PCI group in comparison with MT and CABG. A higher incidence occurred of AMI and additional CABG in comparison with that in the CABG group. However, despite the greater possibility of complete revascularization and the higher effectiveness in relieving angina, CABG was associated with chronic issues related to surgery, such as persistent thoracic pain after thoracotomy secondary to surgical trauma sequelae. Also, the manifestation or progression of coronary disease or bypass occlusion after CABG possibly hampers the decision-making process regarding subsequent interventions, because physicians may have a higher threshold for recommending repeat revascularization after CABG. Factors such as coronary anatomy after CABG with the frequent necessity of intervention through bypass due to the higher incidence of occlusion of native arteries with previous stenosis, the historical credibility of surgery, and the discomfort and risk of a second surgical trauma may

contribute to the decision process. On the contrary, PCI patients could have more opportunities for repeated intervention or for the evolution of the disease in other coronary artery regions needing intervention. In addition, PCI is a less invasive revascularization procedure, requires a shorter recovery period, and causes less acute and chronic postoperative complications and comorbidities. Patients who receive MT may also have opportunities for new additional procedures, such as PCI or CABG, although CABG was the most indicated intervention. Additionally, the improvement in pharmacological treatment of CAD might contribute to better explaining the results observed in MT patients.

Our study has some limitations. First, interpretation of the results may be affected by subsequent innovations, although previous studies do not support this.^[6-8,25] Second, 0.05% of patients were excluded either for incomplete questionnaires, no information on quality of life, or no post baseline assessment, although the conclusion of this study was unlikely to have been affected by these missing data. Third, SF-6D health state preference values were measured in a single-center study of the Brazilian population and may have been influenced by Brazilian sociocultural characteristics, although our results were consistent with results of international studies. In addition, we did not provide a utility measure at the time of the events or subsequent procedures.

On the contrary, unicentric studies allow the questionnaires to be drawn up homogeneously. Also, a 5-year follow-up period might be considered insufficient to evaluate CAD events. However, longer evolution studies may include different morbidities and include factors that confound prognoses. Additionally, studies with 10 years of follow-up have also shown no difference in mortality—1 of the components used to calculate QALYs.^[26] As another limitation, interpretation according to the MID showed that utility measures for each group increased across the 5 study-years, although the between-group utility score at 60 months was only considered important when comparing PCI and MT. However, it is important to point out that MID has not been established to discriminate between groups.^[12,22,27] Furthermore, as a long-term follow-up study, procedures were performed using standard techniques from the beginning of the study; however, recent 2014 American College of Cardiology/American Heart Association and 2013 European Society of Cardiology guidelines for CAD management support new treatment and pharmacological options similar to those used in our study.^[28,29] Finally, our study was a retrospective review of medical records, although we obtained consistent data.

Our study will have implications for the implementation of future cost-utility analyses of multivessel CAD therapies, and our results provide information to regulatory agencies for decision-making processes. Additionally, to the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate preference-based utility and QALY measurements among patients with multivessel CAD undergoing 1 of 3 common treatment strategies for this disease over the long term.

5. Conclusions

Considering the health-related quality-of-life measurement as lending support to the decision-making processes, PCI and CABG were shown to be the treatments with higher cumulative QALYs among multivessel CAD patients compared with MT, but no difference existed between PCI and CABG.

References

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–322.
- [2] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the Panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996;276:1253–8.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal, 2013. Available at: www.nice.org.uk/article/png9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf. Accessed January 10, 2015.
- [4] Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health* 2009;12:S5–9.
- [5] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. 2005; Oxford Medical Publications, Oxford:173–178.
- [6] Eefting F, Nachev H, van Dijk D, et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;108:2870–6.
- [7] Weintraub WS, Mahoney EM, Zhang Z, et al. One year comparison of costs of coronary surgery versus percutaneous coronary intervention in the stent or surgery trial. *Heart* 2004;90:782–8.
- [8] Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004;110:1960–6.
- [9] Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–5.
- [10] Takiuti ME, Hueb W, Hiscock SB, et al. Quality of life after surgical myocardial revascularization. Angioplasty or medical treatment. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:476–82.
- [11] Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21:271–92.
- [12] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14:1523–32.
- [13] Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Health* 2011;5(suppl 1):S108–14.
- [14] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica/Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2nd. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Accessed January 10, 2015.
- [15] Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health* 2000; 21:587–611.
- [16] Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, et al. Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J* 1990;300:230–5.
- [17] Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull* 2010;96:5–21.
- [18] Noble SM, Hollingworth W, Tilling K. Missing data in trial-based cost-effectiveness analysis: the current state of play. *Health Econ* 2012; 21:187–200.
- [19] Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Technical Support Document 9: The identification review and synthesis of health state utility values from the literature. Available at: http://www.nicesu.org.uk/TSD9%20HSUV%20values_FINAL.pdf. Accessed December 2, 2015.
- [20] Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based cost-effectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ* 2005;14:487–96.
- [21] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407–15.
- [22] McLothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA* 2014;312: 1342–3.
- [23] Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation* 2013;127:820–31.
- [24] Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2014;130:1146–57.
- [25] Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:12–20.
- [26] Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949–57.
- [27] Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:4.
- [28] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34: 2949–3003.
- [29] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCA/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929–49.

APÊNDICE F – Trabalho apresentado no período do doutorado



Dear Sara Michelly Goncalves Brandao

This is a final reminder about your research abstract:

PCV120: UTILITY MEASURES AND QUALITY-ADJUSTED LIFE YEARS IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE ASSIGNED TO SURGERY, ANGIOPLASTY OR MEDICAL TREATMENT – MASS II TRIAL

which was accepted for poster presentation at the ISPOR 19th Annual European Congress to be held 29 October-2 November 2016 at the Austria Center Vienna in Vienna, Austria.

This presentation is scheduled for:
RESEARCH POSTER PRESENTATIONS - SESSION IV
Tuesday, November 1, 2016
15:15 - 19:15
Poster Author Discussion Hour: 18:15 - 19:15

POSTER PRESENTATION INFORMATION

The poster hall is now organized in rows (A-L) and each poster board is numbered accordingly (e.g. A1, L10). Each poster presentation has been assigned a specific numbered board location, which is shown in **RED** next to the poster presentation title on the ISPOR website, as well as in the ISPOR Meeting mobile app and online platform.

THE BOARD LOCATION FOR THIS POSTER PRESENTATION IS: H33