

THIAGO LUIS SCUDELER

**Custo-efetividade da cirurgia de revascularização do
miocárdio com e sem circulação extracorpórea em pacientes
portadores de doença coronariana multiarterial estável:
resultados do estudo MASS III**

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. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Scudeler, Thiago Luis

Custo-efetividade da cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea em pacientes portadores de doença coronariana multiarterial estável : resultados do estudo MASS III / Thiago Luis Scudeler. -- São Paulo, 2017.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Ensaio clínico randomizado
2.Aterosclerose coronária 3.Revascularização miocárdica 4.Análise de custo-efetividade
5.Circulação extracorpórea 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-436/17

Dedicatória

A minha esposa Camila Prado Libanori Scudeler por ter realizado
nosso maior sonho, nossa filha e pelo apoio incondicional em
todos os momentos, sobretudo, nos de incerteza.
Agradeço a Deus por tê-la colocado em minha vida.
Sem você, nenhuma conquista valeria a pena.

A meus pais Vitaliano Scudeler e Helena Maria Moretti Scudeler,
que me ensinaram os caminhos da ética e honestidade e
dignamente mostraram-me a importância da família.
A vocês que, muitas vezes, renunciaram a seus sonhos para que
eu pudesse realizar os meus, partilho a alegria deste momento.

As minhas queridas irmãs Renata Scudeler e Flávia Sabrina Scudeler,
amor incondicional, sempre. A distância não nos separa.
Seus corações estão comigo e o meu com vocês.

Agradecimentos

A meu orientador Prof. Dr. Whady Hueb, pela convivência durante o período da pós-graduação, por ter participado das discussões e protocolos de pesquisa do grupo MASS e pelos ensinamentos. Minha eterna admiração pelo seu trabalho e seu caráter.

À Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez e ao Dr. Alessandro Gonçalves Campolina, pela incrível ajuda na elaboração desta análise. A colaboração de vocês possibilitou um enorme salto de qualidade a este trabalho. Obrigado, de coração, pela amizade e auxílio nas análises estatísticas. Sou um profundo admirador do trabalho de vocês.

Ao ilustre amigo Dr. Leandro Menezes Alves da Costa, pela amizade e auxílio nas análises estatísticas da tese. Foi um prazer enorme ter compartilhado sua amizade e conhecimento ao longo desses anos no grupo MASS.

Ao ilustre amigo Dr. Paulo Cury Rezende, pela amizade e auxílio no desenvolvimento e elaboração da tese. Foi um prazer enorme ter compartilhado sua amizade e conhecimento ao longo desses anos no grupo MASS.

A meus grandes amigos e colegas de grupo MASS, Dr. Diogo Freitas Cardoso de Avezedo e Dr. Fernando Teiichi Costa Oikawa, pela amizade e convívio durante a pós-graduação.

Às secretárias e amigas Laura Caringe, Marcela Francisca da Silva, Myrthes Emy Takiuti e Eliana Olímpio Lima, pelo auxílio na assistência humanizada dos pacientes, convívio, amizade e ajuda durante todo esse período.

Normalização adotada

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

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

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

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO	10
3 MÉTODOS.....	12
3.1 População do estudo	13
3.1.1 Critérios para inclusão	13
3.1.2 Critérios para não inclusão	14
3.2 Desenho do estudo.....	14
3.2.1 Estratégias comparadas	14
3.3 Técnicas cirúrgicas	14
3.4 Seguimento clínico	15
3.5 Custos hospitalares	16
3.5.1 Admissão dos pacientes.....	19
3.5.2 Transporte dos pacientes preparo para anestesia.....	19
3.5.3 Sala de terapia intensiva	19
3.5.4 Sala de operação	20
3.5.5 Custos no seguimento clínico de 5 anos	20
3.6 Qualidade de vida relacionada à saúde	21
3.7 Custo-efetividade.....	23
3.8 Perspectiva.....	25
3.9 Medidas de desfechos	26
3.9.1 Medidas de desfechos clínicos	26
3.9.2 Medidas de desfechos econômicos	26
3.10 Horizonte temporal.....	26
3.11 Uso de modelos de análise de decisão em saúde	26

3.11.1 Modelo de Markov	28
3.11.1.1 Indicações de uso	28
3.11.1.2 Estrutura geral e definições.....	29
3.11.1.3 Limitações de uso	30
3.11.1.4 Modelo de Markov aplicado ao MASS III.....	31
3.11.1.5 Análise de sensibilidade.....	33
3.12 Análise estatística.....	35
3.13 Aspectos éticos.....	35
4 RESULTADOS	37
4.1 População de pacientes.....	38
4.2 Custo do tratamento inicial.....	43
4.3 Custos no seguimento de 5 anos.....	46
4.4 Medidas de desfechos clínicos	50
4.5 Qualidade de vida (SF-36, SF-6D <i>utility</i> score e QALY).....	52
4.6 Análise de subgrupos	59
4.7 Análise de custo-efetividade	61
4.8 Análise de sensibilidade	61
5 DISCUSSÃO.....	64
6 CONCLUSÃO	69
7 REFERÊNCIAS	71
8 ANEXOS.....	80

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de custo-efetividade
AI	Angina Instável
ATIE	Artéria torácica interna esquerda
ATID	Artéria torácica interna direita
AGE	Artéria gastroepiploica esquerda
ADA	Artéria descendente anterior
ACx	Artéria circunflexa
ACD	Artéria coronária direita
AVC	Acidente vascular cerebral
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial
CAD	Coronary Artery Disease
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CE	Custo-efetividade
CEC	Circulação extracorpórea
CORONARY	CABG Off or On Pump Revascularization Study
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Trial
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CK-MB	Creatinofosfoquinase Fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FDA	Food and Drug Administration

FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
InCor	Instituto do Coração
IPCA-E	Índice de Preços ao Consumidor Amplo Especial
MASS	Medicine Angioplasty Surgery Study
NICE	National Institute for Clinical Excellence
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PPP	Purchasing Power Parity (Paridade do Poder de Compra)
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
QV	Qualidade de vida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
ROOBY	Randomized On/Off Bypass Study
SF-36	Short-form (36) Health Survey
SF-6D	Short-form (6D) Health Survey
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SUS	Sistema Único de Saúde
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório do adulto
TC	Tratamento Clínico

FIGURAS

Figura 1	Gráfico de custo-efetividade.....	24
Figura 2	Representação gráfica dos estados de transição no modelo de Markov.....	29
Figura 3	Estrutura do modelo de Markov aplicado à amostra de pacientes do MASS III.....	32
Figura 4	<i>Consort diagram</i> - número de pacientes avaliados, inscritos e randomizados no estudo.	39
Figura 5	Custos intra-hospitalares por paciente em R\$.	45
Figura 6	Custos da hospitalização inicial por paciente em R\$.	45
Figura 7	Custos hospitalares em R\$ por paciente ao longo do seguimento de 5 anos.....	46
Figura 8	Custos cumulativos médios (linhas) e custos anuais médios no seguimento (barras) em reais para os grupos com e sem CEC.....	48
Figura 9	Recursos utilizados em 5 anos de seguimento (taxas por 1.000 pessoas-ano).	49
Figura 10	Probabilidade de sobrevida livre de angina (A), sobrevida livre de morte (B), sobrevida livre de reintervenção (C), sobrevida livre de AVC (D), sobrevida livre de IAM (E) e sobrevida livre de eventos combinados (IAM, AVC, reintervenção ou morte) (F) em pacientes dos grupos de tratamento.....	51
Figura 11	Valores médios de cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC nos diferentes períodos de tempo.	56

Figura 12	SF-6D <i>utility score</i> – qualidade de vida ao longo do seguimento de 5 anos em ambos os grupos cirúrgicos (com e sem CEC).....	57
Figura 13	Diagrama de tornado mostrando os valores de RCEI quando os valores mínimos e máximos das estimativas dos parâmetros foram inseridos no modelo.	62
Figura 14	Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental da CRM com CEC versus sem CEC obtido por simulação de Monte Carlo.	62
Figura 15	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade de CRM com vs. sem CEC, em R\$/QALY ganho.	63

TABELAS

Tabela 1	Procedimentos, exames e intercorrências clínicas pagos pelo SUS.....	18
Tabela 2	Parâmetros de efetividade e custos e as variações na análise de sensibilidade.	34
Tabela 3	Características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes.	40
Tabela 4	Dados cirúrgicos e tempos perioperatórios.	42
Tabela 5	Eventos, recursos utilizados e custos do procedimento inicial.....	44
Tabela 6	Eventos, recursos utilizados e custos no seguimento de 5 anos.....	47
Tabela 7	Qualidade de vida medida pelo questionário SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC ao longo do seguimento de 5 anos.	53
Tabela 8	Qualidade de vida medida pelo SF- 6D <i>utility score</i> por tratamento.....	57
Tabela 9	Custo cumulativo, anos de vida cumulativo e QALY cumulativo ao longo do seguimento nos dois grupos cirúrgicos.	58
Tabela 10	Custos cumulativos, anos de vida cumulativos e QALYs cumulativos por subgrupos analisados no MASS III durante o período de 5 anos do estudo.....	60

Resumo

Scudeler TL. *Custo-efetividade da cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea em pacientes com doença coronariana multiarterial: resultados do estudo MASS III* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O estudo MASS III não mostrou diferença significativa entre a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) com e sem circulação extracorpórea (CEC) em relação ao desfecho composto primário de morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização adicional em pacientes com doença coronariana multiarterial. No entanto, a custo-efetividade dessas estratégias permanece desconhecida. **Métodos:** Pacientes com doença coronariana multiarterial estável e função ventricular esquerda preservada foram randomizados para CRM com CEC (n=153) ou sem CEC (n=155). Os dois grupos eram bem semelhantes quanto às características basais. A análise dos custos foi realizada a partir da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, e as *utilities* foram avaliadas pelo questionário SF-6D. Um modelo de Markov, com base nos dados de 5 anos de seguimento, foi utilizado para extrapolar os custos e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) para doença coronariana crônica. **Resultados:** A qualidade de vida de ambos os grupos melhorou significativamente após a cirurgia durante o seguimento, em comparação com os dados pré-cirurgia, embora os ganhos de vida adquiridos (LYG) e QALYs tenham sido semelhantes entre os grupos durante o seguimento de 5 anos. Os custos para o período total do estudo não diferiram entre os grupos sem e com CEC (R\$ 19.180,65 e R\$ 19.909,18, respectivamente, $p=0,409$). Ao longo de um horizonte de tempo ajustado para a expectativa de vida da população do estudo, a razão de custo-efetividade incremental da CRM com versus sem CEC foi R\$ 45.274 por QALY ganho, que foi robusto nas simulações de Monte Carlo e nas análises de sensibilidade. Para um limiar de custo-efetividade de R\$ 34.212 por QALY ganho, a CRM sem CEC tem 65% de probabilidade de ser custo-efetiva quando comparada com CRM com CEC. **Conclusão:** Cirurgia de revascularização miocárdica sem CEC é clinicamente tão segura e efetiva quanto a cirurgia com CEC e parece ser uma estratégia economicamente atraente em comparação com a CRM com CEC em pacientes com doença arterial coronariana estável.

Descritores: ensaio clínico randomizado; aterosclerose coronária; revascularização miocárdica; análise de custo-efetividade; circulação extracorpórea; qualidade de vida.

Abstract

Scudeler TL. *Cost-effectiveness analysis of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting for patients with multivessel coronary artery disease: results from the MASS III trial* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: The MASS III trial revealed that in patients with multivessel coronary disease, no significant difference was observed between on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery (CABG) in the primary composite outcome. However, long-term cost-effectiveness of these strategies is unknown. **Methods:** Patients with stable multivessel coronary artery disease and preserved left ventricular function were randomized to on-pump (n=153) or off-pump CABG (n=155). The 2 groups were well matched for baseline characteristics. Costs analysis was conducted from a Brazilian public healthcare system perspective, and health state utilities were assessed using the SF-6D questionnaire. A Markov’s model based on the 5-year in-trial data was used to extrapolate costs and quality-adjusted life-years (QALY) for chronic coronary disease. **Results:** Both groups’ quality of life improved significantly after surgery during follow-up compared with baseline, and life-years gained (LYG) and QALY gains were similar between on-pump and off-pump CABG over the 5-year time frame of the trial. The costs for the overall period of the trial - the mean cost in U.S. dollars per patient - did not differ significantly between the off-pump group and the on-pump group (\$5674.75 and \$5890.29 respectively, p=0.409). Over a lifetime horizon, the incremental cost-effectiveness ratio of on-pump vs. off-pump CABG was \$12,576 per QALY gained, which was robust in Monte Carlo replications and in sensitivity analyses. Using a cost-effectiveness threshold of \$10,122 per QALY gained, off-pump has 65% probability of being cost-effective versus on-pump CABG. **Conclusions:** Off-pump CABG was clinically as safe and effective as on-pump CABG and appears to be an economically attractive strategy compared with on-pump CABG among patients with stable coronary artery disease.

Descriptors: randomized clinical trial; coronary atherosclerosis; myocardial revascularization; cost-effectiveness analysis; extracorporeal circulation; quality of life.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os países desenvolvidos e, em especial, os em desenvolvimento vêm-se deparando com um aumento crescente nos custos em saúde. Dado que os recursos financeiros são limitados, torna-se necessária a criação de mecanismos que maximizem os ganhos em saúde. Para isto, a tomada de decisão deve-se apoiar em avaliações criteriosas que levem em consideração não só os aspectos clínicos como também os econômicos das estratégias de intervenção em saúde. É, nesse campo de atuação, que se desenvolve a avaliação econômica em saúde que nada mais é do que a comparação dos custos e das consequências (efetividade) de diferentes terapias aos pacientes, aos sistemas de saúde e à sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio ^(1, 2).

A Austrália foi um dos primeiros países a incorporar estudos econômicos na adoção de novas práticas em saúde. Em 1987, o *National Health Act of Australia* foi alterado para incorporar dados de custo e efetividade dos medicamentos antes que eles pudessem ser incorporados no PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*). No entanto, as análises obrigatórias de custo-efetividade dos medicamentos só foram requeridas a partir de 1993. Inicialmente, as críticas foram significativas. Alguns acreditavam que o processo servia para tornar o sistema mais oneroso e que as diretrizes implementadas eram inflexíveis e não enfatizavam o impacto na sociedade. Todavia, os resultados a longo prazo foram positivos, com estabilização dos preços dos medicamentos ⁽³⁾.

A Inglaterra também seguiu o mesmo exemplo, e com a implantação do NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) em 1999, estabeleceu-se um novo modelo mundial nas avaliações de tecnologias ⁽⁴⁾. Atualmente, o instituto faz recomendações sobre avaliações de novas tecnologias,

implementação de novas diretrizes clínicas e procedimentos intervencionistas.

No Canadá, existe o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), criado em 1989, com o objetivo de auxiliar os tomadores de decisão em saúde e fomentar análises econômicas em saúde.

Nos Estados Unidos da América, o FDA (*Food and Drug Administration*) expediu um ato normativo em 1997, que regulamentava a necessidade de avaliações econômicas por parte da indústria farmacêutica sobre seus produtos ⁽⁵⁾.

Portanto, frente à necessidade de realização de análises econômicas com o objetivo não só de avaliar a efetividade clínica de uma determinada intervenção em saúde, mas também seus custos e, conseqüentemente, sua custo-efetividade, diversos autores vêm realizando estudos econômicos para contemplar as exigências das principais agências regulatórias em saúde.

Em relação aos estudos econômicos, existem dois tipos principais de avaliações: as aninhadas em ensaios clínicos (*piggyback*) e as estruturadas em modelos matemáticos ⁽⁶⁾.

As avaliações aninhadas em ensaios clínicos são estudos conduzidos paralelamente aos ensaios clínicos randomizados. Ou seja, além da coleta de dados sobre eficácia e efeitos adversos de uma determinada intervenção são também computados todos os custos a ela relacionada. Entre as principais vantagens desse tipo de desenho, estão um maior planejamento a priori da coleta de dados e uma fonte comum para grande parte dos dados necessários ao estudo. Entre as principais desvantagens desse tipo de desenho, está o fato de que os ensaios clínicos, normalmente, não refletem o cuidado usual dos pacientes do "mundo real", bem como a limitação do horizonte temporal ao tempo de seguimento dos pacientes no estudo. Nestes casos, os modelos matemáticos podem ser usados de forma complementar para estimar os efeitos a longo prazo.

O desenvolvimento de modelos matemáticos que utilizem dados da literatura e de bancos de dados disponíveis é o método mais comumente

empregado para a realização de estudos econômicos, por permitirem integrar dados de diferentes fontes e comparar distintos cenários. Os modelos matemáticos devem representar os eventos relevantes da história natural de uma doença, bem como os efeitos das intervenções. As árvores de decisão são um tipo de modelo bastante usado pela simplicidade de sua construção.

É importante ressaltar que as avaliações econômicas não podem ser consideradas como a única base para formulação de políticas em saúde. Elas são apenas uma parte dos componentes que participam dos complexos processos de decisão na gestão dos sistemas de saúde. Outras dimensões, além da técnico-científica, possuem grande importância nos processos decisórios. Entre elas, podemos citar os interesses políticos e econômicos, as questões éticas, a equidade, e as preferências da sociedade em saúde.

Desta forma, a análise econômica em saúde identifica, quantifica, valora e compara os custos e as consequências de duas alternativas a serem consideradas. Busca a eficiência técnica e alocativa no uso dos recursos no setor saúde.

Portanto, esta ferramenta fundamenta-se em dois elementos: o custo e a consequência, ou seja, a efetividade.

Custo é o valor dos recursos utilizados na produção de um serviço ⁽⁷⁾.

Normalmente, os custos são medidos em uma unidade monetária (por exemplo: reais ou dólares) e, usualmente, classificados em três categorias:

- Custos diretos: incluem o valor de todos os recursos envolvidos diretamente numa determinada intervenção;
- Custos indiretos: incluem as perdas e ganhos de produtividade relacionada a uma intervenção, por exemplo, os dias de falta ao trabalho; e
- Custos intangíveis: são os que não podem ser mensurados, como por exemplo, o custo da dor e do sofrimento associado à doença em tratamento.

Em relação aos custos médicos diretos, empregam-se duas metodologias de custeio: microcusteio e macrocusteio. A abordagem de microcusteio representa a metodologia em que cada item dos recursos utilizados é estimado e um custo unitário é a ele atribuído, resultando em uma estimativa de custo com maior nível de detalhamento para identificação dos insumos consumidos. A abordagem de macrocusteio, por sua vez, consiste em identificar os recursos mais relevantes com alto nível de agregação. Portanto, fornece a média dos custos do tratamento para cada categoria de doença. Apresenta menor grau de precisão nas estimativas de custo ⁽⁸⁾.

A decisão de quais custos devem ser considerados em uma análise econômica em saúde está diretamente relacionada a quem ele se dirige ou interessa. A isso, damos o nome de perspectiva.

As perspectivas mais utilizadas nas avaliações econômicas em saúde são:

- perspectiva do sistema público de saúde;
- perspectiva do sistema privado de saúde;
- perspectiva da sociedade; e
- perspectiva de uma instituição, como um hospital, por exemplo.

Quando se utiliza a perspectiva da sociedade, os custos devem ser computados de maneira mais abrangente, incluindo tanto os custos diretos como os custos indiretos. Entretanto, ao utilizar-se da perspectiva do sistema público de saúde, os custos indiretos não devem ser incorporados na análise, pois estes não são da competência do mesmo ⁽⁹⁾.

O outro elemento das análises econômicas em saúde é a efetividade. Entende-se por efetividade, uma medida dos resultados ou consequências decorrentes de uma tecnologia sanitária, quando utilizada em situações reais ou habituais de uso ⁽¹⁰⁾.

Uma das maneiras de se avaliar a efetividade nas análises econômicas em saúde é por meio da qualidade de vida (QV). Conforme a

Organização Mundial de Saúde (OMS), qualidade de vida é a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações ⁽¹¹⁾.

Para avaliar a qualidade de vida, são utilizados instrumentos, questionários, validados na literatura em diferentes populações que podem ser classificados em três grupos:

- QV geral: são questionários genéricos aplicáveis em diferentes campos que não só a medicina, como por exemplo o instrumento desenvolvido pela OMS;
- QV geral ligado à saúde: são questionários genéricos aplicados somente na área da medicina, como por exemplo o SF-36 e o EQ-5D; e
- QV específico ligado à saúde: são questionários específicos ligados a uma doença, como por exemplo o *Seattle Angina Questionnaire (SAQ)* aplicado em pacientes com angina estável, *Diabetes Quality of Life Measure (DQOL)* aplicado em pacientes com Diabetes mellitus e o *Arthritis Impact Measurement Scales* aplicado em pacientes com artrite reumatoide.

Avaliações de qualidade de vida pela aplicação desses instrumentos vêm sendo sistematicamente realizadas. Um estudo que avaliou o impacto da obesidade e do sobrepeso sobre a qualidade de vida em homens e mulheres, entre 16 e 64 anos na Suécia, por meio da aplicação do questionário SF-36, mostrou que o sobrepeso e os diferentes níveis de obesidade afetam negativamente a qualidade de vida ⁽¹²⁾.

Por sua vez, Pocock e colaboradores mostraram melhora substancial na qualidade de vida em pacientes com angina estável submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) em relação ao tratamento clínico isolado. Neste estudo, a análise de qualidade de vida também foi realizada pela aplicação do questionário SF-36 ⁽¹³⁾.

Assim, a avaliação econômica em saúde visa a realizar uma análise comparativa entre duas intervenções em termos de custo e efetividade, buscando com isso a máxima eficiência técnica e alocativa dos recursos no setor da saúde.

Todavia existem limitações na aplicação dessa ferramenta, uma vez que muitas das análises econômicas não são apropriadas para sintetizar mais de um resultado de saúde, incluindo danos e benefícios; a qualidade de vida associada a cada ano a mais vivido pode sofrer grande variação; e dados dos ensaios clínicos disponíveis podem representar mal o conjunto de pacientes dos serviços de saúde em geral.

A despeito dessas limitações, diversas análises econômicas em diferentes campos da medicina vêm sendo sistematicamente realizadas. Corey e colaboradores mostraram que o rastreamento de esteato-hepatite não alcoólica em pacientes com DM-2 não é custo-efetiva ⁽¹⁴⁾. Em outro trabalho, Walensky e colaboradores mostraram que a administração de terapia antirretroviral precoce (ou seja, quando CD4+ está entre 350-550) é custo-efetiva em casais sorodiscordantes ⁽¹⁵⁾. E, finalmente, em uma análise de custo-efetividade que comparou apixaban contra varfarina e aspirina na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar, mostrou que o apixaban é custo-efetivo em relação à combinação varfarina e aspirina ⁽¹⁶⁾.

Frente a importância de se analisar do ponto de vista não só da efetividade como também em termos econômicos uma determinada estratégia em saúde e levando-se em conta a alta incidência das doenças cardiovasculares (DCVs), bem como a alta porcentagem de mortes atribuídas a esta patologia, especialmente a doença arterial coronariana (DAC), análises econômicas envolvendo as diferentes estratégias de tratamento da DAC tornam-se fundamentais, com objetivo de nortear as políticas públicas de saúde ⁽¹⁷⁾.

A análise de custo-efetividade (CE) do estudo COURAGE, que comparou ICP contra tratamento clínico (TC) isoladamente, em 2.287

pacientes com DAC crônica, não mostrou que a adição da ICP ao TC é custo-efetiva ⁽¹⁸⁾. Hlatky e colaboradores, em uma análise econômica do estudo BARI 2D que comparou a estratégia invasiva (cirurgia de revascularização do miocárdio [CRM] ou ICP) contra TC em 2.368 pacientes com DAC crônica e DM-2, também não mostraram superioridade econômica da estratégia invasiva em relação ao TC ⁽¹⁹⁾. Em nosso meio, D'Oliveira e colaboradores, em análise do estudo MASS-II que comparou TC, ICP e CRM em 611 pacientes com DAC multiarterial estável, mostrou que o TC é mais CE do que a CRM e esta, por sua vez, mostrou-se mais CE do que a ICP ⁽²⁰⁾. Por outro lado, Magnuson e colaboradores mostraram que a CRM é mais custo-efetiva do que ICP com stent farmacológico em uma análise do estudo FREEDOM que envolveu 1.900 pacientes com DAC multiarterial e DM-2 ⁽²¹⁾.

Sabendo-se que uma das estratégias de tratamento da DAC é a CRM e que nos últimos 30 anos esta estratégia terapêutica vem sendo realizada sobretudo com o uso da circulação extracorpórea (CEC) e cardioplegia, surge, em meados dos anos 1990, um intenso interesse na CRM sem o uso da CEC, a fim de reduzir as complicações pós-operatórias associadas com o uso deste dispositivo, incluindo resposta generalizada inflamatória sistêmica, disfunção cerebral, depressão miocárdica, e instabilidade hemodinâmica ^(22, 23, 24).

Para testar a eficácia da CRM sem CEC em relação à CRM com CEC, diversos autores compararam estas duas estratégias de tratamento em pacientes com DAC crônica. O estudo ROOBY, multicêntrico e prospectivo, com 2.203 pacientes e apenas 1 ano de seguimento, mostrou uma menor taxa de morte e complicações clínicas (reoperação, AVC, coma, parada cardíaca, insuficiência renal com necessidade de diálise) e uma maior patência dos enxertos no grupo com CEC ⁽²⁵⁾. Mais recentemente, uma análise não planejada, baseada em dados de registro, com 5 anos de seguimento do estudo ROOBY mostrou que a CRM sem CEC foi associada à menor taxa de sobrevida e maior ocorrência de desfechos cardiovasculares (revascularização adicional, infarto agudo do miocárdio

[IAM] não fatal e morte por qualquer causa) ⁽²⁶⁾. Por outro lado, o estudo CORONARY, multicêntrico e prospectivo, que também comparou estas duas estratégias de tratamento cirúrgico em 4.752 pacientes com DAC crônica, não mostrou diferenças no desfecho primário (morte, IAM, AVC e insuficiência renal necessitando diálise) entre os grupos com 30 dias ⁽²⁷⁾ e 5 anos de seguimento ⁽²⁸⁾.

Posteriormente, surgiram análises econômicas comparativas entre a CRM com e sem CEC em pacientes com DAC. A análise econômica do estudo CORONARY, com apenas 30 dias de seguimento, não mostrou superioridade, em termos de custos, entre as duas estratégias de tratamento. Neste estudo, no entanto, a análise de efetividade não foi baseada em questionários de qualidade de vida ou QALY ⁽²⁹⁾. Já a análise econômica de longo prazo do mesmo estudo também não mostrou diferenças entre as duas estratégias de tratamento. Todavia, esta análise apresentou limitações importantes, pois os autores não aplicaram o questionário de qualidade de vida (no caso, EQ-5D) em toda a amostra nem consideraram os custos relacionados ao dispositivo de circulação extracorpórea ⁽²⁸⁾.

A análise econômica do estudo ROOBY, com apenas 1 ano de seguimento, também não mostrou diferenças em termos de custos e qualidade de vida entre as duas estratégias de tratamento ⁽³⁰⁾.

Assim sendo, estudos direcionados para responder questões referentes ao custo e à efetividade da cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC a longo prazo são escassos. Os poucos estudos existentes contemplam apenas os custos comparativos entre as duas técnicas cirúrgicas no seguimento de curto prazo (até 1 ano). Além disso, é frequente a análise incompleta dos custos. Por fim, a medida de efetividade, normalmente, não é avaliada por questionários de qualidade de vida. Mas, quando realizada, como no estudo CORONARY, é feita de forma incompleta.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

Avaliar prospectivamente os custos e a efetividade a longo prazo da cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea em pacientes com doença coronariana multiarterial estável.

3 Métodos

3 MÉTODOS

Detalhes da hipótese, do modelo e dos métodos do protocolo do estudo MASS III foram publicados previamente ⁽³¹⁾.

Resumidamente, entre março de 2001 e março de 2006, 308 pacientes com angina estável, doença coronariana multiarterial e função ventricular esquerda preservada foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC (N=153) e sem CEC (N=155). O desfecho primário do estudo foi a combinação de mortalidade geral, infarto do miocárdio, necessidade de uma nova revascularização miocárdica ou acidente vascular cerebral (AVC).

3.1 População do estudo

3.1.1 Critérios para inclusão

O estudo MASS III incluiu pacientes portadores de doença coronariana multiarterial, documentada por meio de cineangiocoronariografia, com estenoses arteriais graduadas por meio de acesso visual $\geq 70\%$, angina estável e função ventricular esquerda preservada. Tais pacientes foram incluídos para o estudo quando houvesse concordância entre dois cirurgiões para revascularização cirúrgica com ambas as técnicas operatórias (com e sem CEC). Todas as cineangiocoronariografias foram revisadas pelos cirurgiões, e um plano cirúrgico foi elaborado antes da randomização. Os pacientes foram elegíveis para a randomização se o procedimento pudesse ser tecnicamente factível e alcançado com segurança, sem o auxílio de circulação extracorpórea.

3.1.2 Critérios para não inclusão

No estudo, não foram incluídos pacientes com antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica, portadores de aneurisma ventricular ou valvopatia com necessidade de correção, angina instável com indicação de revascularização emergencial, infarto do miocárdio de instalação menor que 3 meses, pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ e pacientes que se negaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Desenho do estudo

A avaliação econômica do estudo é do tipo análise de custo-efetividade (ACE). Todas as análises procuraram seguir os protocolos de avaliação econômica existentes ^(32, 33).

3.2.1 Estratégias comparadas

As análises do estudo foram desenvolvidas com o objetivo de comparar duas estratégias de tratamento da doença coronariana crônica: cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC versus cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC.

3.3 Técnicas cirúrgicas

Os procedimentos cirúrgicos foram executados por cirurgiões experientes em ambas as técnicas. Nas cirurgias com CEC, foi administrada solução cardioplégica gelada para melhor proteção miocárdica. Nas cirurgias

sem CEC, utilizou-se o estabilizador Octopus® (Medtronic, Inc. Minneapolis, MN), conforme descrito previamente⁽³⁴⁾.

Nesta técnica, a parte distal dos dois braços de sucção do estabilizador é colocada no coração, ainda batendo, em ambos os lados da artéria que será tratada. A parte proximal é fixada no afastador. Por meio de uma pressão negativa, o local da intervenção é suficientemente imobilizado para permitir a realização de uma anastomose segura do enxerto com a artéria receptora.

A técnica anestésica e o circuito de CEC, padronizados no InCor HCFMUSP, foram aplicados durante todo o estudo. O circuito de circulação extracorpórea foi utilizado de maneira habitual, acompanhado de oxigenador de membrana e de uma bomba rolete. O coração foi exposto com o uso da técnica de incisão mediana do esterno. Durante a cirurgia com CEC, os pacientes foram resfriados a uma temperatura próxima a 32° Celsius; e na cirurgia sem CEC, os pacientes foram aquecidos para manter uma temperatura central, nunca abaixo de 35° Celsius. Foi utilizado um protocolo de anticoagulação com heparina não fracionada 300 U/kg para a cirurgia com CEC e heparina meia dose para a cirurgia sem CEC. A protamina foi usada para reverter os efeitos da heparina não fracionada apenas nos pacientes submetidos à CEC. Todas as anastomoses foram suturadas à mão. Nos pacientes sem CEC, *shunts* intracoronários não foram utilizados rotineiramente, a menos que houvesse má visibilidade, alterações do segmento ST ou instabilidade hemodinâmica.

3.4 Seguimento clínico

Fatores adversos, bem como eventos clínicos, foram considerados a partir da data da assinatura do Termo de Consentimento. Os pacientes tiveram seguimento clínico ambulatorial trimestralmente, no primeiro ano de seguimento; e, semestralmente, nos anos subsequentes.

Exames laboratoriais foram realizados rotineiramente em cada consulta médica. Eletrocardiograma de repouso, teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica e cineangiocoronariografia foram realizados diante da ocorrência de sintomas anginosos de difícil controle.

Sintomas anginosos foram graduados, conforme a gravidade, de 1 a 4, de acordo com a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* ⁽³⁵⁾. Angina foi considerada instável somente quando os pacientes recebiam dose plena de medicamentos anti-isquêmicos sem resposta efetiva.

Infarto do miocárdio foi diagnosticado mediante a detecção de aumento e/ou queda dos marcadores de necrose miocárdica (CK-MB e troponina) com ao menos um valor acima do percentil 99 associado à presença de, pelo menos, um dos seguintes critérios: sintomas de angina, aparecimento de novas ondas Q em, pelo menos, duas derivações do ECG, exames de imagem evidenciando uma nova perda de miocárdio viável ou uma nova anormalidade de movimento da parede do ventrículo esquerdo ou identificação de um trombo intracoronário pela angiografia ou autópsia. Acidente vascular encefálico foi diagnosticado mediante observação do aparecimento de déficit neurológico associado à lesão estruturalmente compatível, identificada por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de crânio. A morte foi classificada como cardíaca ou não-cardíaca.

3.5 Custos hospitalares

O estudo levou em consideração apenas os custos médicos diretos.

Os custos hospitalares foram calculados de acordo com a remuneração provida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), considerados os valores em moeda nacional corrente (reais). Todos os custos computados ao longo dos 5 anos de seguimento foram corrigidos pela inflação para o ano de 2016 pela correção de valor por índices de preços – IPCA-E.

O IPCA-E foi usado, uma vez que para sua composição de cálculo utiliza, entre outros setores, o da área da saúde.

Para a estimação dos custos das diferentes variáveis analisadas (procedimentos, intervenções e complicações cardiovasculares), foi usado o sistema do Ministério da Saúde SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (órteses, próteses e materiais especiais) do SUS ⁽³⁶⁾.

O SIGTAP é uma ferramenta de gestão para a consulta de todos os procedimentos que podem ser realizados nos âmbitos ambulatorial e hospitalar e que compõem a Tabela de Procedimentos do SUS, permitindo o acompanhamento sistemático dos atributos de cada procedimento.

Já para o cálculo do custo dos medicamentos, foi utilizado o banco de preço em saúde (BPS) do Ministério da Saúde.

Os dados da tabela 1 mostram os diferentes procedimentos e condições clínicas que tiveram seus custos calculados em nossa análise.

Tabela 1 - Procedimentos, exames e intercorrências clínicas pagos pelo SUS

Procedimentos, exames e intercorrências clínicas
Stent convencional
Cineangiocoronariografia
Angioplastia coronariana com balão
Angioplastia coronariana com implante de dois stents
Angioplastia coronariana com implante de stent
Angioplastia coronariana primária
Angioplastia em enxerto coronariano
Arritmias cardíacas
Ecocardiograma transtorácico
Teste ergométrico
Consulta médica
Atendimento de enfermagem
Diária de permanência em unidade de terapia intensiva
Cintilografia miocárdica com estresse e repouso
Revascularização miocárdica com o uso de circulação extracorpórea
Revascularização miocárdica sem o uso de circulação extracorpórea
Conjunto para circulação extracorpórea
Insuficiência renal com necessidade de hemodiálise
Transfusão de concentrado de hemácias
Síndrome do desconforto respiratório do adulto
Balão intra-aórtico
Infarto agudo do miocárdio
Angina instável
Acidente vascular cerebral
Choque cardiogênico
Pneumonia
Infecção de ferida operatória
Reoperação / revisão de hemostasia
Medicamentos
Exames laboratoriais ao longo do seguimento clínico

3.5.1 Admissão dos pacientes

Durante o período de preparo do paciente para qualquer uma das intervenções, consideraram-se os gastos com diárias hospitalares e equipes médica, de enfermagem e de fisioterapeutas. Medicamentos e exames pré-operatórios não foram calculados.

3.5.2 Transporte dos pacientes e preparo para anestesia

Por se tratar de procedimentos de rotina e já embutidos nos cálculos hospitalares, os custos de transporte dos pacientes, como macas especiais, pessoal de transporte, incluindo enfermeiras, medicamentos em geral, medicamentos pré-anestésicos, chegada à sala de operação e preparo para a anestesia não foram considerados.

3.5.3 Sala de terapia intensiva

Não foram considerados os custos de transporte do paciente da sala de operação à sala de terapia intensiva. Todavia, foram calculados o tempo de permanência do paciente na unidade de terapia intensiva, o tempo sob ventilação mecânica e o uso de recursos de alta complexidade e de alto custo, tais como balão intra-aórtico e circuito de hemofiltração. Estes recursos estavam disponíveis para complicações do pós-operatório. No caso de uma reoperação, seria realizado o cálculo de uma nova operação.

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

3.5.4 Sala de operação

Itens como depreciação da sala de operação, do laboratório de hemodinâmica ou de material, remuneração do pessoal circulante das salas cirúrgicas ou de hemodinâmica, além da caixa de instrumentos cirúrgicos não foram considerados, assim como os custos das equipes médica e de anestesia, por já estarem embutidos no valor final do procedimento, do mesmo modo que os custos do pessoal de instrumentação de cirurgia ou de angioplastia.

Todavia, a remuneração da equipe de perfusionistas foi considerada para ambas as técnicas. Isso foi necessário porque, durante a cirurgia sem CEC, os profissionais da equipe de perfusão permaneciam em sala caso houvesse indicação do uso desse recurso.

O circuito de circulação extracorpórea, com todos os materiais, descartáveis ou não utilizados na operação, incluindo os operadores do aparelho, está incluído na remuneração fixa paga pelo SUS. Os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC, que receberam o estabilizador chamado de Octopus®, tiveram o valor desse dispositivo acrescido no preço final da cirurgia. Este recurso impôs um aumento no custo da operação quando comparado com a cirurgia com CEC.

Já os hemoderivados administrados na sala de operação e na unidade de terapia intensiva ou nas enfermarias tiveram seus custos calculados.

3.5.5 Custos no seguimento clínico de 5 anos

Todos os pacientes tiveram seguimento ambulatorial programado a cada 3 meses, no primeiro ano de seguimento, e a cada 6 meses, nos anos subsequentes. Ao longo do período de 5 anos de seguimento, foram realizados exames laboratoriais, eletrocardiogramas de repouso e de esforço, ecocardiogramas, cintilografias de perfusão miocárdica e cinecoronariografias, conforme indicação médica e fornecidos medicamentos

para o controle dos sintomas anginosos e dos fatores de risco cardiovasculares. Os custos relacionados ao uso de medicamentos foram calculados para cada paciente em ambos os grupos. Cirurgia de revascularização miocárdica adicional e intervenção coronariana percutânea tiveram seus custos calculados como novos procedimentos para qualquer grupo terapêutico. Além disso, foram avaliados os custos dos eventos cardiovasculares no seguimento de 5 anos (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina com necessidade de nova revascularização), além das hospitalizações por motivos cardiovasculares. Não foram avaliados os custos relacionados às hospitalizações por motivos não cardiovasculares, por se tratarem de eventos não relacionados à DAC.

3.6 Qualidade de vida relacionada à saúde

SF-36 (Anexo 1) é um questionário genérico de qualidade de vida (QV), formado por 36 itens (questões), englobados em oito domínios e sumarizados em um componente físico e um mental. A pontuação para cada um dos oito domínios varia de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde). O questionário já se encontra traduzido, adaptado e validado em nosso meio ⁽³⁷⁾.

Em nosso trabalho, o questionário foi aplicado para avaliar a qualidade de vida de cada paciente do estudo, antes da randomização, com 6, 12, 24 e 60 meses de seguimento.

Entretanto, os instrumentos de QV psicométricos como o SF-36 são pouco adequados para serem usados como uma medida de desfecho em estudos de custo-efetividade pelos seguintes aspectos: 1) os instrumentos, geralmente, não produzem um único escore de qualidade de vida, mas, sim, um perfil de escores em diferentes domínios. Não é possível comparar uma melhora em um domínio com outro domínio. Por exemplo, o domínio físico não pode ser comparado ao psicológico. Para as análises econômicas, é necessário um único número que represente uma mudança ocorrida com

uma intervenção e que possibilite comparações entre diferentes intervenções que levem a desfechos diversos; 2) os escores dos instrumentos não são baseados nas preferências dos indivíduos pelos vários desfechos possíveis nem significam que escores mais altos representem mais preferência das pessoas por aquele estado de saúde; 3) pelo fato dos escores dos instrumentos psicométricos não serem calibrados em uma escala entre 0 e 1, onde 0 representa morte e 1, saúde perfeita, eles não podem ser utilizados para combinar qualidade de vida com sobrevida para gerar o QALY, um índice de uso comum em estudos de custo-efetividade⁽⁶⁾.

Dessa forma, a fim de gerar preferências e, conseqüentemente, *utilities*, o SF-36 foi reduzido em tamanho e em complexidade, o que gerou o questionário SF-6D, que contém apenas seis domínios.

Em 2002, Brazier et al. revisaram o SF-36 e construíram uma nova classificação de estados de saúde em seis domínios. Os itens do SF-36 usados para a construção do SF-6D (versão de 2002) foram capacidade funcional: itens 1, 2 e 10; limitação global: item 3 de aspectos físicos e item 2 de aspectos emocionais; aspectos sociais: item 2; dor: todos os itens; saúde mental: item 1 e vitalidade: item 2⁽³⁸⁾. A partir daí, pode-se obter um total de 18.000 estados de saúde o que, por sua vez, permite a obtenção de medidas de preferências em saúde.

Assim, o escore único do SF-6D, que varia de 0 a 1, representa a força de preferência de um indivíduo por um determinado estado de saúde, em uma escala em que 0 é igual ao pior estado de saúde e 1 significa o melhor estado de saúde⁽³⁸⁾.

O questionário SF-6D foi traduzido e validado para a população brasileira em 2009 por Campolina et al.⁽³⁹⁾, e os pesos dos domínios para o cálculo do escore final foram determinados, em 2011, por Cruz et al.⁽⁴⁰⁾.

Para nossa análise econômica, utilizamos o SF-6D, que transforma o SF-36, um escore de domínio múltiplo de instrumento de qualidade de vida relacionada à saúde, em um escore único de *utilities* resumido, que nos permite realizar o cálculo dos QALYs (Quality Adjusted Life Years).

QALYs são obtidos pela quantificação da sobrevida do indivíduo, multiplicada pela qualidade de vida, aferida por meio de questionários específicos, como o SF-36. Esta medida apresenta um apelo intuitivo para os tomadores de decisão, reduzindo a subjetividade na interpretação de eventos evitados ou valores implícitos em condições de saúde, ou ganhos em anos de vida. A quantidade de vida pode ser expressa em termos de sobrevida ou expectativa de vida. Já a qualidade de vida pode ser gerada pelas *utilities* que, por sua vez, podem ser derivadas dos questionários de qualidade de vida.

Assim, o QALY fornece uma unidade comum para comparar a custo-efetividade de diferentes intervenções de saúde e para estabelecer prioridades para alocação de recursos exíguos⁽⁴¹⁾.

A vantagem de se usar QALY como medida de desfecho é que ela leva em consideração simultaneamente os benefícios por impacto na morbidade (melhora na qualidade de vida) e redução da mortalidade (aumento da sobrevida).

3.7 Custo-efetividade

Na análise de custo-efetividade (ACE), os custos são medidos em unidades monetárias e a efetividade, normalmente, em QALY. Os resultados da ACE são expressos por um quociente, em que o numerador é o custo e o denominador, a efetividade.

Na ACE, as alternativas comparáveis podem ser colocadas em um plano de custo-efetividade. Trata-se de uma representação gráfica, cujo ponto do plano em que os eixos x e y se cruzam indica o ponto de origem dos custos e da efetividade para o fator padrão de comparação (Figura 1). Este resultado gráfico representado na Figura 1 facilita a identificação da alternativa custo-efetiva. Assim sendo, a nova intervenção em estudo irá localizar-se à direita ou à esquerda da origem do gráfico se for mais ou

menos eficaz do que o padrão atual de tratamento e acima ou abaixo da origem, se for mais ou menos custosa.

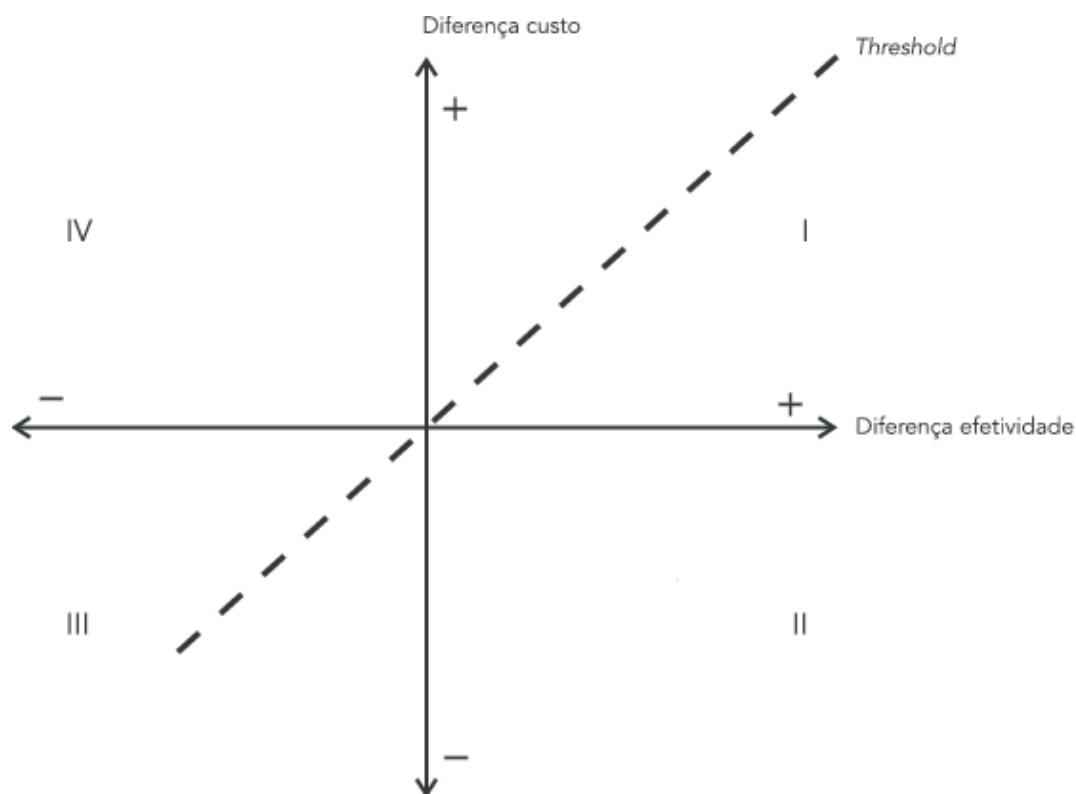


Figura 1 - Gráfico de custo-efetividade

Portanto, se a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para uma estratégia X em comparação com uma outra estratégia Y cair no quadrante II, com custos negativos e efeitos positivos, a estratégia X será mais efetiva e menos onerosa do que a Y (ou seja, a estratégia X "domina" a estratégia Y). Intervenções que caem neste quadrante são sempre consideradas rentáveis. Se a RCEI cair no quadrante IV, com custos positivos e efeitos negativos, a estratégia X será mais dispendiosa e menos eficaz do que a Y (ou seja, a estratégia X é "dominada" pela estratégia Y). Intervenções que caem neste quadrante nunca são consideradas rentáveis.

Se a RCEI cair no quadrante I, com custos positivos e efeitos positivos, ou no quadrante III, com custos negativos e efeitos negativos, *trade-off* (ou custo de oportunidade) entre custos e efeitos deve ser considerado. Estes dois quadrantes representam a situação em que a estratégia X pode ser rentável em comparação com a estratégia Y, dependendo do valor em que a RCEI tem uma boa relação entre custo e efetividade (*value for money*).

Para decidir se uma intervenção oferece um "bom" *value for money*, a RCEI deve ser comparada com um limiar monetário (*threshold*) específico. Este limiar representa o máximo montante que o tomador de decisão está disposto a pagar pelos efeitos sobre a saúde (limite máximo aceitável). A intervenção será considerada rentável se a RCEI cair abaixo deste limiar e não será rentável, se cair acima. Por exemplo, se um tomador de decisão estiver disposto a pagar R\$ 50.000 por um ano de vida, a intervenção será considerada rentável se a RCEI for inferior a R\$ 50.000 por ano de vida obtido.

O plano de custo-efetividade também é útil para mostrar a incerteza em torno dos resultados de custo-efetividade, muitas vezes, representados como uma nuvem de pontos no plano correspondente a diferentes interações de um modelo econômico em uma análise de sensibilidade probabilística.

3.8 Perspectiva

A perspectiva de um estudo descreve de quem são os custos relevantes com base na análise do estudo proposto⁽⁴¹⁾.

No presente estudo, a perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) como financiador dos recursos de saúde.

3.9 Medidas de desfechos

3.9.1 Medidas de desfechos clínicos

As medidas de desfechos clínicos utilizadas foram sobrevida livre de angina, sobrevida livre de eventos combinados, sobrevida livre de AVC, sobrevida livre de IAM, sobrevida livre de morte, sobrevida livre de reintervenção, anos de vida ganho (Life Years Gained [LYG]) e QALY.

3.9.2 Medidas de desfechos econômicos

As medidas de desfechos econômicos utilizadas foram os custos diretos médicos.

3.10 Horizonte temporal

O horizonte temporal deve ser longo o suficiente para capturar todos os efeitos das estratégias comparadas. O horizonte de tempo analisado no caso base foi de 5 anos. Este foi o maior intervalo temporal encontrado em ensaios clínicos controlados randomizados que avaliaram os efeitos da cirurgia de revascularização miocárdica em paciente com DAC estável. Já para a análise de custo-efetividade, considerou-se o tempo de vida como horizonte temporal.

3.11 Uso de modelos de análise de decisão em saúde

Os modelos de decisão econômica vêm sendo cada vez mais utilizados para avaliação das intervenções em saúde. O termo modelo é amplo e vem sendo usado em diversos contextos. No entanto, no contexto das avaliações econômicas em saúde em que se comparam duas ou mais

estratégias de intervenção, um modelo é qualquer estrutura matemática que represente os desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados.

Os dados utilizados para construir as estimativas dos parâmetros do modelo (efetividade clínica, uso de recursos, *utilities*, etc.) podem ser extremamente variados e obtidos de diversas fontes: ensaios clínicos, estudos observacionais, bases de dados administrativos, série de casos ou mesmo revisões sistemáticas e metanálises.

Existem algumas preocupações quanto ao uso de modelos na análise econômica em saúde: 1) Os dados usados para a operacionalização dos modelos são provenientes de diversas fontes, muitas delas sujeitas a diversos graus de vieses em razão das variáveis de confusão, seleção de pacientes ou método de análise; 2) O número de pressupostos-chave assumidos em relação ao processo de doença estudado; 3) A extrapolação dos dados; e 4) A relação matemática entre fatores de risco e desfechos em saúde ⁽⁴²⁾.

Outra preocupação comum em relação aos modelos é a sua falta de transparência. Analistas de decisão deparam-se com a escolha entre construir um modelo complicado que reflita mais acuradamente todos os aspectos importantes da doença e seu tratamento, e construir um modelo mais simples que seja mais transparente. Modelos de análise de decisão, geralmente, são criticados e chamados de “caixas pretas”. Muitas dessas preocupações podem ser equacionadas com a documentação cuidadosa das probabilidades de transição, *utilities*, custos, bem como dos pressupostos-chave que fundamentam o modelo.

Embora existam muitos tipos de modelos que possam ser usados para predizer o impacto de tecnologias em saúde, eles podem ser divididos em duas categorias principais: 1) estáticos (árvores de decisão e modelos de Markov) e 2) dinâmicos. Modelos estáticos são modelos matemáticos que assumem que as probabilidades de transição entre estados de saúde são fixas, ou seja, os estados de saúde têm um período de tempo uniforme e as

probabilidades de transição entre eles permanecem constantes ao longo do tempo. Já os modelos dinâmicos são modelos matemáticos que representam a taxa de transição entre dois diferentes estados em função da prevalência da doença. Geralmente, são utilizados na avaliação de estratégias de imunização ⁽⁴³⁾.

Assim, os modelos permitem extrapolar dados de estudos clínicos para situações do “mundo real” e atualizar achados de estudos, à medida que novos dados tornem-se disponíveis, produzindo projeções revisadas.

Em nossa análise econômica, utilizamos o modelo de Markov para obter as projeções de custos e QALYs, tomando como base o período de 5 anos de seguimento do ensaio clínico MASS III.

3.11.1 Modelos de Markov

São estruturas analíticas que representam elemento-chave da doença e são comumente utilizados em avaliações econômicas ⁽⁴⁴⁾. Desde 1983, quando foram, inicialmente, introduzidos para determinar o prognóstico de aplicações médicas ⁽⁴⁶⁾, tem havido uma aplicação crescente desses modelos nas análises de decisão.

3.11.1.1 Indicações de uso

Modelos de Markov são, particularmente, uteis em doenças cujos eventos podem ocorrer repetidamente ao longo do tempo, tais como infarto do miocárdio em pacientes com angina estável ou câncer recorrente em pacientes com câncer de mama localizado. A natureza cíclica dos modelos de Markov também é útil para descrever eventos previsíveis que ocorram ao longo do tempo, tais como rastreamento sigmoidoscópico para prevenção de câncer colorretal a cada 5 anos ⁽⁴²⁾.

Assim sendo, tais características do modelo de Markov tornam-no atrativo para analisar doenças crônicas ⁽⁴⁷⁾, visto que a recorrência de

eventos e a explicitação do tempo por meio de ciclos são facilmente incluídas.

3.11.1.2 Estrutura geral e definições

O modelo assume que o paciente está sempre em um dos estados de saúde finitos chamados de estados de Markov. Todos os eventos de interesse são modelados como transições de um estado para outro. Para cada estado, é determinada uma *utility*, e a contribuição desta *utility* para o prognóstico geral depende da quantidade de tempo passado neste estado de saúde⁽⁴³⁾.

O horizonte temporal da análise é dividido em incrementos de tempo iguais chamados ciclos de Markov. Durante cada ciclo, o paciente pode fazer uma transição de um estado para outro. A Figura 2 é um exemplo de um diagrama de estado de transição, no qual cada círculo representa um estado de saúde. As setas conectando dois estados diferentes indicam as transições permitidas. Setas que levam de um estado de saúde para ele mesmo mostram que o paciente pode permanecer neste estado por ciclos consecutivos. Somente algumas transições são permitidas. Existe um pressuposto que, durante cada ciclo, o paciente só pode fazer uma única transição entre diferentes estados de saúde⁽⁴⁴⁾.

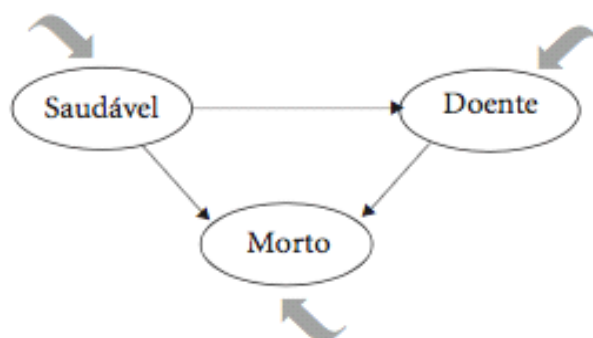


Figura 2 - Representação gráfica dos estados de transição no modelo de Markov

Os estados de saúde podem ser transitórios (pessoas podem voltar para este estado a qualquer momento), temporários (pessoas podem ficar neste estado por somente um ciclo) ou absorventes (uma vez que as pessoas entrem neste estado, elas jamais poderão sair).

A duração de cada ciclo é escolhida para representar um intervalo de tempo clinicamente significativo. Se o modelo analisa a vida toda de um paciente e os eventos são relativamente raros, cada ciclo pode ter a duração de 1 ano. Por outro lado, se o horizonte de tempo for mais curto e os eventos ocorrerem mais frequentemente, o ciclo poderá ser mais curto, por exemplo, mensal ou semanal. Geralmente, a escolha da duração do ciclo será determinada pelos dados de probabilidade disponíveis. Por exemplo, se existe disponível dado de probabilidade anual, não faz sentido usar um ciclo mensal ⁽⁴⁴⁾.

3.11.1.3 Limitações de uso

O método de Markov tem algumas desvantagens que merecem ser destacadas. Os indivíduos são inseridos na cadeia em um estado de saúde idêntico, os dados necessários para estimação de probabilidades e custos, muitas vezes, não estão disponíveis, pois a maioria dos estudos clínicos mede desfechos de curto prazo e a extrapolação para longo prazo traz novas incertezas e erros. Além disso, ele também apresenta algumas restrições importantes para estruturar prognósticos complexos. A restrição está relacionada ao pressuposto Markoviano, ou característica “sem memória” do modelo de Markov. Conforme esse pressuposto, uma vez que o paciente mudou de um estado para outro, o modelo não terá memória com relação ao estado que o paciente estava anteriormente e a quantidade de tempo permanecida naquele estado. Ou seja, o comportamento de um processo subsequente de qualquer ciclo depende somente da descrição deste ciclo. O processo não tem memória de ciclos anteriores.

3.11.1.4 Modelo de Markov aplicado ao MASS III

O desfecho primário de nossa análise econômica foi custo por QALY ganho, também conhecido como razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definido como uma diferença de custos pela diferença em efetividade entre duas estratégias de tratamento, sendo em nossa análise definido como: $\text{custo CRM com CEC} - \text{custo CRM sem CEC} / \text{QALY CRM com CEC} - \text{QALY CRM sem CEC}$. As projeções de custos e QALY após o período do estudo foram obtidas de um modelo de simulação de Markov. Neste modelo, assumiu-se que cada paciente sobrevivente enfrenta um risco anual de morte, com sua estimativa baseada nos riscos de morte correspondentes à idade, sexo e raça obtidos da tabela de vida brasileira ⁽⁴⁵⁾, calibrados para a mortalidade observada em 5 anos na população do estudo MASS III. O modelo de Markov foi construído com quatro estados de saúde: assintomático (estado 1), angina estável (estado 2), infarto do miocárdio pós-operatório (estado 3) e morte (estado 4) (Figura 3). Os três principais eventos que levariam à transição do estado 1 para o estado 4 seriam: infarto do miocárdio, angina e revascularização. Apenas a primeira ocorrência de qualquer um destes eventos foi incluída no modelo. Assumimos que os pacientes com um evento ficariam estáveis ou morreriam no ciclo seguinte. Os pacientes também poderiam morrer diretamente de qualquer estado, sem os eventos listados. Este modelo não é homogêneo e, portanto, as probabilidades de transição dependem da duração do estado de entrada no modelo: primeiro ano e após 1 ano. O tempo de cada ciclo foi de 1 ano. Com base em estudos de eficácia publicados, o horizonte temporal mais confiável é de 5 anos, pois seguimentos de 2 a 4 anos, com sua extrapolação ao longo de 5 anos, poderiam gerar incerteza. A correção de meio do ciclo foi aplicada, conforme recomendação da Sociedade Internacional de Pesquisa em Farmacoeconomia (ISPOR) ⁽³²⁾. Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada aos custos e resultados, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde ⁽⁴⁹⁾.

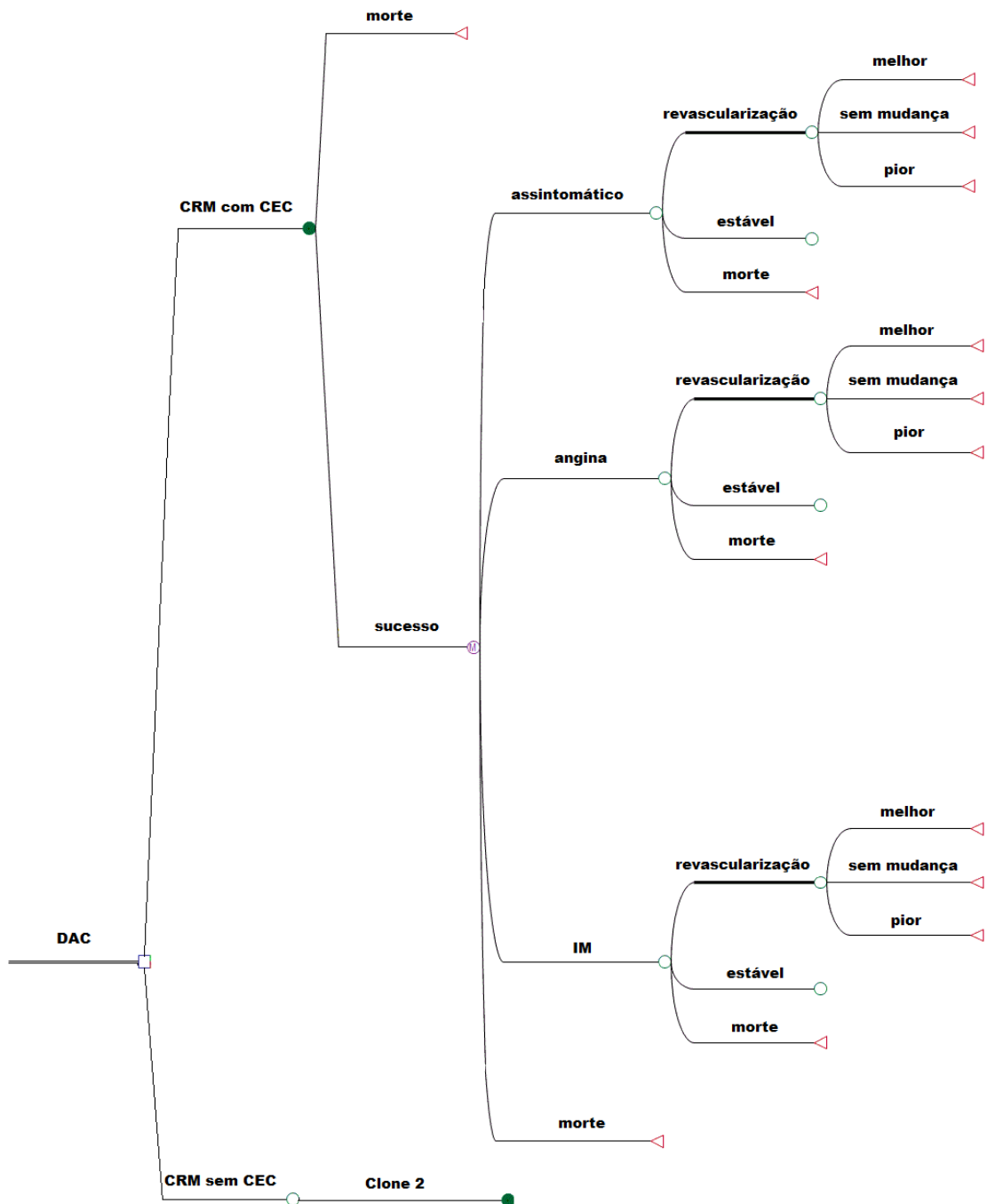


Figura 3 - Estrutura do modelo de Markov aplicada ao estudo MASS III. Pacientes começam com CRM não complicada (estado 1); a partir daí, ciclam para os estados de saúde até a morte ocorrer ou até o final do período de 5 anos. Cada ciclo dura 12 meses. Os estados de saúde são equivalentes entre CRM com e sem CEC. No entanto, as probabilidades e custos iniciais variam com a estratégia

3.11.1.5 Análise de sensibilidade

Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram realizadas. A análise univariada foi feita pela construção de um diagrama de Tornado, com delimitação dos valores mínimos e máximos, a fim de averiguar quais variáveis possuem maior impacto na robustez do modelo, e que se alteradas poderiam vir a modificar os resultados finais. A análise de sensibilidade probabilística foi utilizada para avaliar a incerteza global dos parâmetros no modelo. As estimativas de ponto para cada parâmetro foram substituídas por valores amostrados a partir de distribuições estatísticas, e a RCEI foi recalculada usando os novos valores remodelados pelo método de Monte Carlo. Os parâmetros de *utilities* seguiram a distribuição beta (β) e os de custos a distribuição gama (γ) (Tabela 2). Este processo foi repetido 10.000 vezes para estimar a incerteza e para prever a probabilidade de que a CRM com CEC fosse mais rentável em diferentes limiares de custo-efetividade. Adotamos o limiar de custo-efetividade sugerido pelo Centro de Economia da Saúde da Universidade de York de R\$ 34212 por QALY (\$PPP 10122) para o Brasil⁽⁵⁰⁾. Uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade foi gerada para mostrar a proporção de simulações econômicas para diferentes limiares de disposição de pagar (*willingness-to-pay*). Todas as análises de dados do período do estudo e as análises de custo-efetividade com base nos dados combinados do estudo e nas projeções de vida útil foram realizadas usando o software TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA).

Tabela 2 - Parâmetros de efetividade e custos e as variações na análise de sensibilidade

Variável	Descrição	Distribuição	Valor do caso referência	Variação
Custos				
c_TC_com	Custo do TC no grupo CRM com CEC	Gamma	364,74	3,65 a 1323,59
c_exa_com	Custo dos exames CV no grupo CRM com CEC	Gamma	44,47	15,81 a 539,12
c_IAM_com	Custo do IAM no grupo com CEC	Gamma	149,84	144,89 a 152,27
c_ICP_com	Custo da ICP no grupo com CEC	Gamma	3116,76	2255,32 a 3916,12
c_ang_com	Custo da angina no grupo CRM com CEC	Gamma	361,73	65,14 a 912,12
c_cons_com	Custo das consultas médicas no grupo CRM com CEC	Gamma	6,27	4,47 a 9,03
c_TC_sem	Custo do TC no grupo CRM sem CEC	Gamma	369,36	6,02 a 1251,99
c_exa_sem	Custo dos exames CV no grupo CRM sem CEC	Gamma	44,38	17,56 a 246,04
c_IAM_sem	Custo do IAM no grupo sem CEC	Gamma	175,29	159,20 a 191,53
c_ICP_sem	Custo da ICP no grupo sem CEC	Gamma	1433,29	1198,23 a 1928,13
c_ang_sem	Custo da angina no grupo CRM com CEC	Gamma	418,73	8,10 a 1277,60
c_cons_sem	Custo das consultas médicas no grupo CRM sem CEC	Gamma	6,92	3,79 a 9,16
Utilities				
u_IAM_com	Utility para IAM no grupo CRM com CEC	Beta	0.73	0.72 a 0.74
u_ang_com	Utility para angina no grupo CRM com CEC	Beta	0.79	0.69 a 0.91
u_revasc_com	Utility para pacientes submetidos à revascularização no grupo CRM com CEC	Beta	0.81	0.76 a 0.85
u_est_pos_ang_com	Utility para pacientes estáveis pós-angina no grupo com CEC	Beta	0.80	0.72 a 0.91
u_est_pos_IAM_com	Utility para pacientes estáveis pós-IAM no grupo CRM com CEC	Beta	0.85	0.82 a 0.90
u_assin_sem	Utility para pacientes assintomáticos no grupo CRM sem CEC	Beta	0.84	0.7 a 1.0
u_IAM_sem	Utility para IAM no grupo CRM sem CEC	Beta	0.71	0.68 a 0.75
u_ang_sem	Utility para angina no grupo CRM sem CEC	Beta	0.76	0.65 a 0.92
u_revasc_sem	Utility para pacientes submetidos à revascularização no grupo CRM sem CEC	Beta	0.73	0.7 a 0.77
u_est_pos_ang_sem	Utility para pacientes estáveis pós-angina no grupo sem CEC	Beta	0.81	0.71a 0.93
u_est_pos_IAM_sem	Utility para pacientes estáveis pós-IAM no grupo CRM sem CEC	Beta	0.76	0.68 a 0.82
u_assin_com	Utility para pacientes assintomáticos no grupo CRM com CEC	Beta	0.84	0.66 a 0.974

Legenda: c – custos; u – utility; assin – assintomático; est – estável; ang – angina; revasc – revascularização; cons – consulta; exa – exames; sem – sem CEC; com – com CEC.

3.12 Análise estatística

Todos os dados foram conduzidos de acordo com o princípio da intenção de tratar. Os dados discretos foram relatados como frequências. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm DP e as variáveis com distribuição não normal foram expressas como intervalo médio e interquartil (IQR). As variáveis discretas foram comparadas utilizando o teste exato de *Fisher*. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas usando o teste t de *Student* e aquelas com distribuição não normal foram comparadas usando o *Wilcoxon rank-sum test*. Os dados de custo são relatados como valores médios. A comparação entre as duas técnicas operatórias foi avaliada em subgrupos pré-especificados definidos pela presença ou ausência de infarto agudo do miocárdio prévio, diabetes mellitus, revascularização completa ou incompleta, número de vasos doentes, sexo, idade, teste isquêmico prévio positivo ou negativo. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Estas análises foram realizadas usando SPSS versão 20.0 (SPSS. Inc).

Todas as análises de dados do período do estudo e as análises de custo-efetividade com base nos dados combinados do estudo e nas projeções de QALYs e custos ao longo do tempo de vida foram desenvolvidas usando o TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA).

3.13 Aspectos éticos

MASS III foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e com as leis de regulação brasileiras. Esse estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor sob o número 1926/01/114 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq) sob o número 0698/01. Todos os indivíduos

assinaram e receberam cópia do consentimento informado. Todos os pacientes foram informados de que seriam randomizados para cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 População de pacientes

Entre março de 2001 e março de 2006, 308 pacientes com DAC crônica foram randomizados para tratamento cirúrgico: 153 pacientes para CRM com CEC e 155 para CRM sem CEC (Figura 4). As características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes foram similares entre os dois grupos e estão sumarizadas nos dados da Tabela 3. A média de idade foi 60,4 anos no grupo com CEC e 61,4 anos no grupo sem CEC. Três pacientes que foram randomizados para cirurgia sem CEC receberam circulação extracorpórea em razão da instabilidade hemodinâmica. Nesse caso, as intervenções adicionais foram acrescentadas aos custos. A distribuição do número de artérias comprometidas e o grau de comprometimento das artérias foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 4).

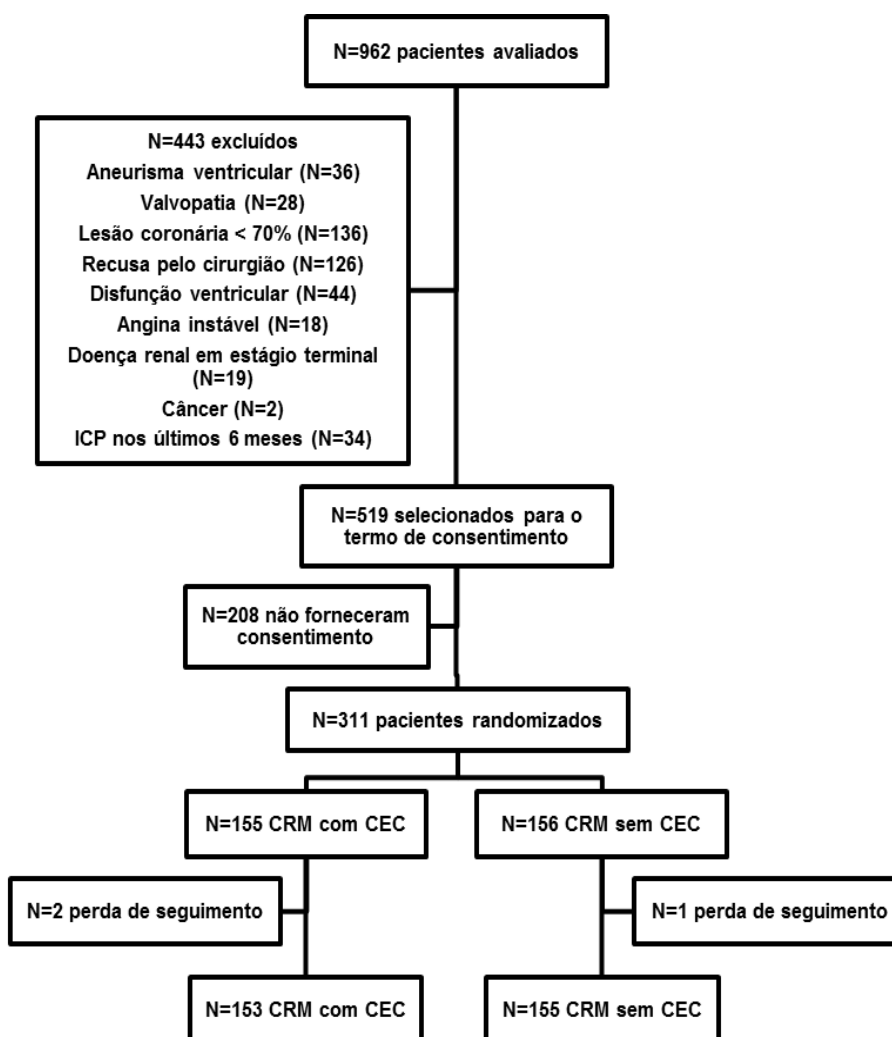


Figura 4 - *Consort diagram* - número de pacientes avaliados, inscritos e randomizados no estudo

Tabela 3 - Características demográficas, laboratoriais e clínicas dos pacientes

CARACTERÍSTICAS	CRM com CEC (N = 153)	CRM sem CEC (N = 155)	p
Perfil sociodemográfico			
Idade (anos)	61	59	0.124
Idade ≥ 65 anos (%)	40	39	0.884
Sexo masculino (%)	78	80	0.300
História médica			
IAM prévio (%)	34	32	0.733
Tabagismo atual ou prévio (%)	57	58	0.243
HAS (%)	34	37	0.713
DM (%)	29	27	0.722
Angina CCS II ou III (%)	35	33	0.566
Valores laboratoriais (mg/dl)			
Colesterol Total (mediana±VIQ)	224±6	226±4	0.481
LDL-Colesterol (mediana±VIQ)	140±12	138±14	0.386
HDL-Colesterol (mediana±VIQ)	39±9	38±8	0.863
Triglicérides (mediana±VIQ)	160±90	164±87	0.950
Glicose (mediana±VIQ)	105±33	101±35	0.892
Achados angiográficos			
Biarterial (%)	26	24	NS
Triarterial (%)	74	76	NS
FEVE (%) (mediana±VIQ)	70±10	68±10	0.063
Teste ergométrico positivo (%)	82	80	0.447

Os dados operatórios são mostrados nos dados da Tabela 4. O tempo necessário para a operação foi significativamente menor para pacientes do grupo sem CEC (240 ± 65 vs. $300 \pm 87,5$ min, $p < 0,001$). O número de anastomoses distais por paciente foi 3,18 artérias no grupo com CEC, e 2,60 artérias no grupo sem CEC ($p < 0,001$). Dessa forma, houve uma tendência à revascularização miocárdica incompleta no grupo de pacientes submetidos à cirurgia sem CEC ($p = 0,052$). O tempo na unidade de terapia intensiva foi significativamente menor para pacientes do grupo sem CEC ($19,5 \pm 17,8$ h vs. 43 ± 17 h, $p < 0,001$). E o tempo total de internação hospitalar também foi significativamente menor nos pacientes submetidos à CRM sem CEC (6 ± 2 dias vs. 9 ± 2 dias, $p < 0,001$).

Tabela 4 - Dados cirúrgicos e tempos perioperatórios

Variáveis	CRM com CEC (N=153)	CRM sem CEC (N=155)	p
DAC biarterial	23	38	NS
DAC triarterial	132	117	NS
Enxertos vasculares / pacientes	2,97	2,49	<0.001
Número de anastomoses distais / pacientes	3,18	2,60	<0.001
Tipos de enxertos vasculares, N e (%)			
ATIE	143 (94)	152 (98)	0.05
ATID	46 (30)	31 (20)	0.05
Radial	27 (18)	26 (17)	0.88
AGE	6 (4)	9 (6)	0.60
Enxertos venosos	123 (80)	116 (75)	0.30
Enxertos sequenciais	29 (19)	26 (17)	0.35
Área revascularizada (%)			
ADA	150 (98)	149 (96)	0.50
ACx	125 (82)	102 (66)	0.002
ACD	121 (79)	118 (76)	0.590
Revascularização completa, N e (%)	88 (57.5)	73 (47.1)	0.052
Tempo na sala operatória (min) (mediana±VIQ)	300±87,5	240±65	<0.001
Tempo de circulação extracorpórea (min) (mediana±VIQ)	80±31	NA	-
Mudança para circulação extracorpórea	NA	3	-
Tempo de unidade de terapia intensiva (h) (mediana±VIQ)	43±17	19,5±17,8	<0.001
Tempo para extubação (h) (mediana±VIQ)	9,3±5,7	4,6±6,8	<0.001
Tempo de internação (dias) (mediana±VIQ)	9±2	6±2	<0.001

4.2 Custos do tratamento inicial

Durante o período hospitalar, um paciente do grupo sem CEC morreu. Ainda nesse período, 54 pacientes (35%) do grupo sem CEC e 6 (4%) do grupo com CEC apresentaram fibrilação atrial ($p < 0.001$). Transfusão de sangue foi necessária em 94 pacientes (61%) no grupo com CEC e somente em 48 (31%) no grupo sem CEC ($p < 0.001$). Não houve diferenças entre os grupos quanto à ocorrência de IAM e AVC no período pós-operatório. As demais intercorrências clínicas entre os grupos cirúrgicos podem ser visualizadas nos dados da Tabela 5.

O custo do procedimento cirúrgico inicial foi maior para o grupo sem CEC (R\$ 9.931,57 \pm 1.762,81 vs. R\$ 9.607,81 \pm 683,91, $p < 0,0001$). Por sua vez, os custos decorrentes da permanência hospitalar foram significativamente maiores no grupo com CEC ($p < 0,0001$). Já os custos decorrentes das complicações clínicas foram similares entre os grupos com e sem CEC ($p = 0,521$). Em relação aos custos totais do procedimento inicial, que englobam os custos com as intercorrências clínicas, a permanência hospitalar e o procedimento cirúrgico, não houve diferença entre os dois grupos de tratamento ($p = 0,293$) (Tabela 5, Figuras 5 e 6).

Tabela 5 - Eventos, recursos utilizados e custos do procedimento inicial

Variáveis	CRM com CEC (N=153)	CRM sem CEC (N=155)	p
Desfechos clínicos [N] (%)			
Morte	0	[1] (0.6)	-
IAM	[16] (11)	[8] (5.2)	0.09
AVC	[4] (2.6)	[2] (1.3)	0.45
Complicações intraoperatórias [N] (%)			
Sangramento	[6] (3.9)	[5] (3.2)	0.77
Instabilidade hemodinâmica	[5] (3.3)	[6] (3.9)	>0.99
Balão intra-aórtico	[1] (0.7)	[1] (0.6)	>0.99
Arritmia ventricular	[4] (2.6)	[3] (1.9)	0.72
Complicações pós-operatórias [N] (%)			
Fibrilação atrial	[6] (4)	[54] (35)	<0.001
Confusão mental	[6] (4)	[1] (0.6)	0.001
Pneumonia	[10] (6.5)	[7] (4.5)	0.697
Necessidade de agentes inotrópicos	[16] (10.5)	[14] (9.0)	0.70
Transfusão de sangue	[94] (61)	[48] (31)	<0.001
Mediastinite	[2] (1.3)	[2] (1.3)	>0.99
Infecção de ferida operatória	[2] (1.3)	[3] (1.9)	>0.99
Hemodiálise	[1] (0.7)	[1] (0.6)	>0.99
SDRA	[5] (3.2)	[3] (1.9)	0.006
Insuficiência cardíaca	[2] (1.3)	0	-
Custos da hospitalização inicial por paciente (R\$)			
Custo da cirurgia* (mediana±VIQ)	9.607,81±683,91	9.931,57±1.762,81	<0.0001
Custo das complicações clínicas** (mediana±VIQ)	30,63±307,00	34,59±291,00	0.521
Custo da permanência hospitalar*** (mediana±VIQ)	748,08±402,53	401,59±344,13	<0.0001
TOTAL (mediana±VIQ)	10.680,20±1373,23	10.967,00±3206,91	0.293

* Custo da cirurgia engloba os custos relacionados à cirurgia, aos honorários médicos e cuidados de enfermagem.

** Custo das complicações clínicas engloba o custo relacionado às complicações intra e pós-operatórias, além de IAM e AVC.

*** Permanência hospitalar refere-se aos custos das diárias hospitalares em unidade de terapia intensiva (UTI).

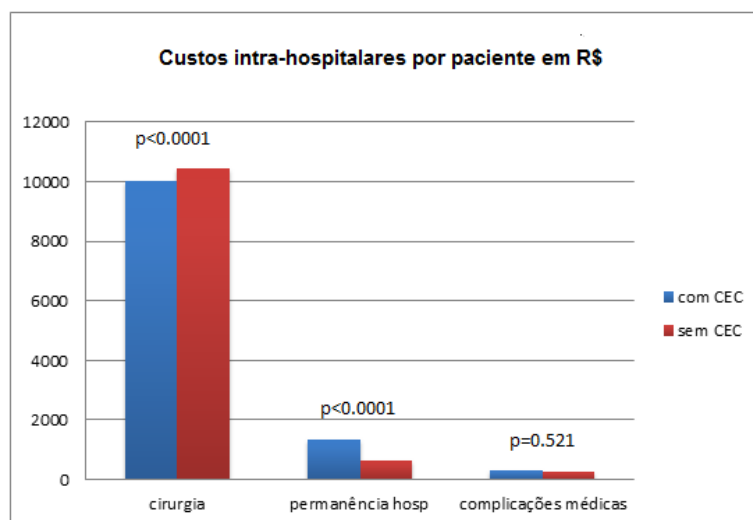


Figura 5 - Custos intra-hospitalares por paciente (em R\$) nos grupos CRM com e sem CEC

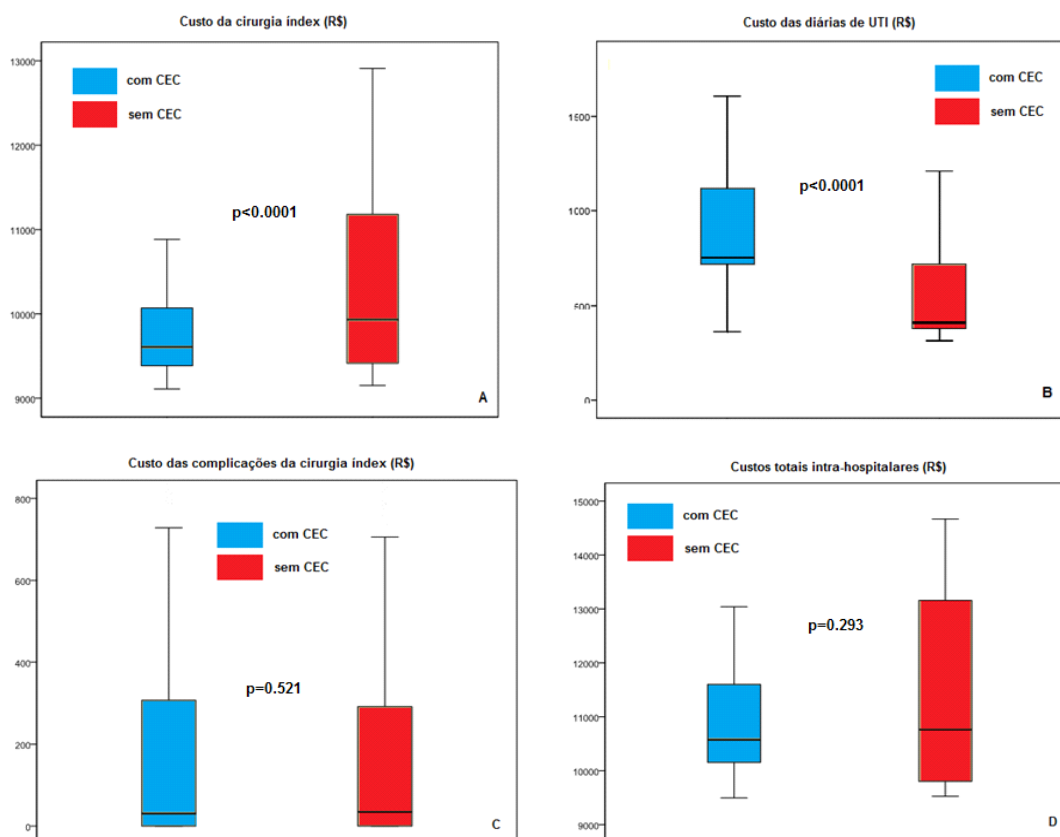


Figura 6 - Custos da hospitalização inicial por paciente em R\$. A mediana para os custos da cirurgia inicial é maior para CRM sem CEC (A). Já a mediana para os custos das diárias de UTI é maior para CRM com CEC (B). As medianas para o custo das complicações do procedimento (C) e para os custos totais intra-hospitalares (D) são semelhantes entre as duas estratégias de tratamento

4.3 Custos no seguimento de 5 anos

No seguimento de 5 anos, os custos relacionados a eventos e internações por motivos cardiovasculares (AVC, IAM e necessidade de nova revascularização do miocárdio), bem como os custos com medicamentos, exames diagnósticos e consultas médicas não diferiram entre os grupos de tratamento (Figura 7). É interessante observar que a maior composição dos custos no seguimento de longo prazo em ambos os grupos de tratamento foi referente ao consumo de medicamentos.

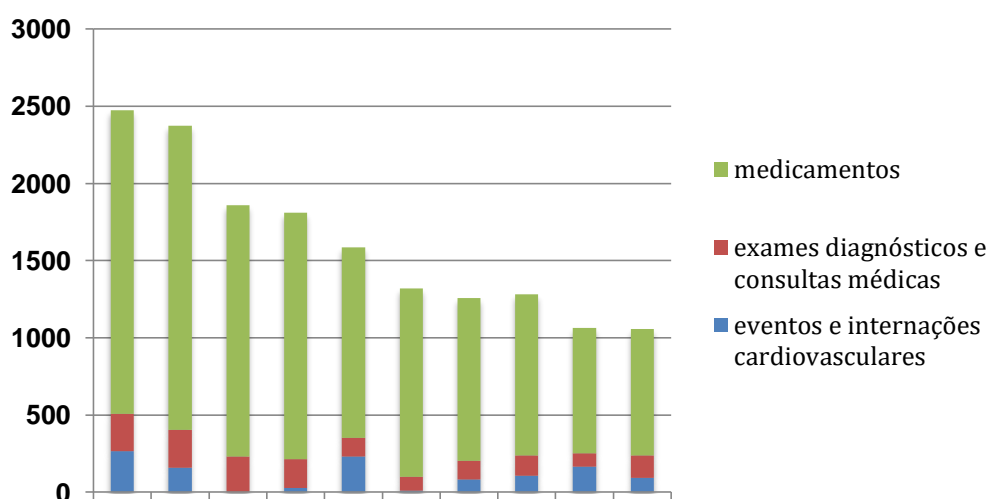


Figura 7 - Custos hospitalares em R\$ por paciente ao longo do seguimento de 5 anos nos grupos com CEC (CCEC) e sem CEC (SCEC)

Também verificamos que não houve diferença entre os grupos com e sem CEC após a estratificação pelos eventos cardiovasculares, recursos utilizados e custos ano a ano ao longo do seguimento de 5 anos (Tabela 6).

Tabela 6 - Eventos, recursos utilizados e custos no seguimento de 5 anos

	Ano 1		Ano 2		Ano 3		Ano 4		Ano 5		5 anos cumulativo		p
	Com CEC	Sem CEC	Com CEC	Sem CEC	Com CEC	Sem CEC	Com CEC	Sem CEC	Com CEC	Sem CEC	Com CEC	Sem CEC	
<u>Resultados clínicos</u>													
Morte	[4] (2.6)	[6] (3.9)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[0] (0)	[2] (1.3)	[8] (5.2)	[13] (8.4)	0.180
IAM / angina instável	[0] (0)	[6] (3.9)	[0] (0)	[0] (0)	[4] (2.6)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[2] (1.3)	[3] (1.9)	[7] (4.6)	[14] (9.0)	0.077
AVC	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[0] (0)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[0] (0)	[2] (1.3)	[0] (0)	[7] (4.6)	[2] (1.3)	0.355
<u>Recursos utilizados</u>													
ICP	[2] (1.3)	[4] (2.6)	[0] (0)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[7] (4.6)	[11] (7.1)	0.334
CRM	[1] (0.6)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[0] (0)	[1] (0.6)	[0] (0)	[0] (0)	[1] (0.6)	[1] (0.6)	1.000
Total	[3] (1.9)	[4] (2.6)	[0] (0)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[3] (1.9)	[1] (0.6)	[2] (1.3)	[8] (3.2)	[12] (7.7)	0.336
<u>Cateterismo diagnóstico</u>	[2] (1.3)	[2] (1.3)	[1] (0.6)	[4] (2.6)	[5] (3.2)	[2] (1.3)	[6] (3.9)	[5] (3.2)	[2] (1.3)	[9] (5.8)	[16] (10.4)	[22] (14.2)	0.420
<u>Re-hospitalização Cardiovascular</u>	[4] (2.6)	[9] (5.8)	[1] (0.6)	[5] (3.2)	[2] (1.3)	[5] (3.2)	[3] (1.9)	[6] (3.9)	[3] (1.9)	[5] (3.2)	[13] (8.5)	[30] (19.3)	0.197
<u>Custos por paciente R\$</u>													
Hospitalização cardiovascular	266.47	155.67	5.19	26.34	232.29	86.03	81.40	105.90	166.77	93.62	752.12	467.58	0.662
Consultas médicas, exames diagnósticos	498.05	395.47	235.92	211.86	377.64	200.66	194.38	231.87	248.16	229.23	1554.15	1269.09	0.815
Medicamentos	1966.31	1969.35	1626.33	1594.90	1233.58	1220.81	1055.08	1044.71	812.80	818.84	6694.10	6648.62	0.458
Total	2730.83	2520.49	1867.44	1833.10	1843.51	1507.50	1330.86	1382.48	1227.73	1141.69	9000.37	8385.29	0.617

Da mesma forma, a análise isolada dos custos ano a ano, bem como os custos cumulativos, não mostraram diferença entre os grupos cirúrgicos como podemos observar na Figura 8. Não obstante, os custos cumulativos ao final de 5 anos de seguimento foram semelhantes entre os grupos e permaneceram apenas R\$ 723,34 por paciente maiores no grupo com CEC.

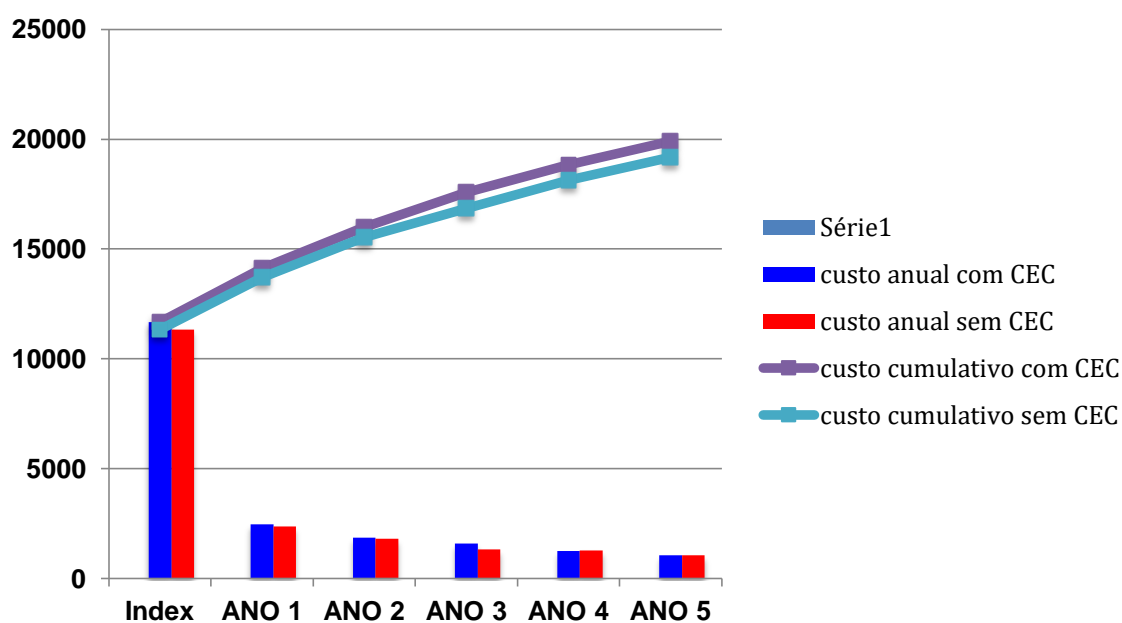


Figura 8 - Custos cumulativos médios (linhas) e custos anuais médios no seguimento (barras) em reais para os grupos com e sem CEC

A análise individual dos custos com procedimentos, cateterismo cardíaco e internações cardiovasculares, mostrou novamente que não houve diferença entre os grupos com e sem CEC (Figura 9).

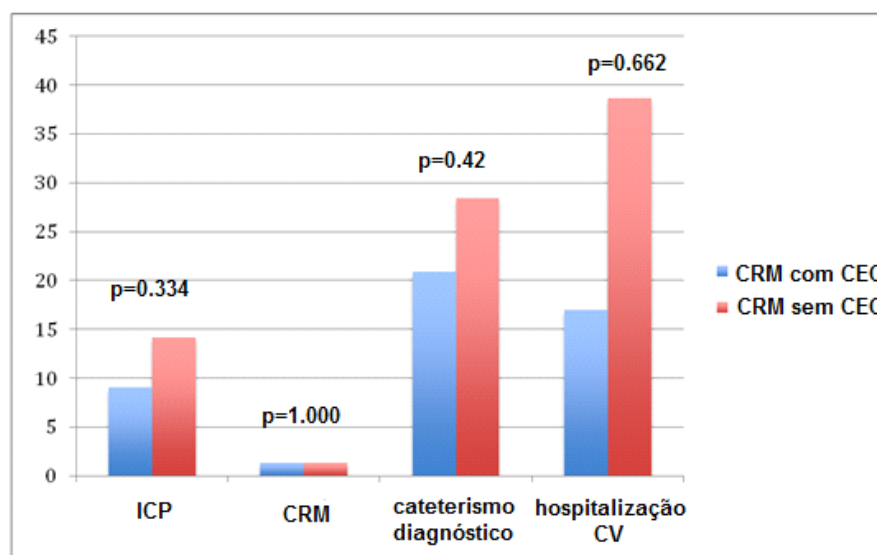


Figura 9 - Recursos utilizados em 5 anos de seguimento (taxas por 1.000 pessoas-ano)

4.4 Medidas de desfechos clínicos

As medidas de desfechos clínicos utilizadas em nossa análise incluíram sobrevida em 5 anos livre de angina, eventos combinados, AVC, IAM, morte, reintervenção, além da análise de qualidade de vida.

Na Figura 10, podemos verificar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento em relação à sobrevida livre de angina ($p=0,385$) (Figura 10A), sobrevida livre de reintervenção ($p=0,385$) (Figura 10B), sobrevida livre de AVC ($p=0,100$) (Figura 10C), sobrevida livre de morte ($p=0,451$) (Figura 10D), sobrevida livre de IAM ($p=0,185$) (Figura 10E) e sobrevida livre de eventos combinados ($p=0,528$) (Figura 10F) em 5 anos de seguimento.

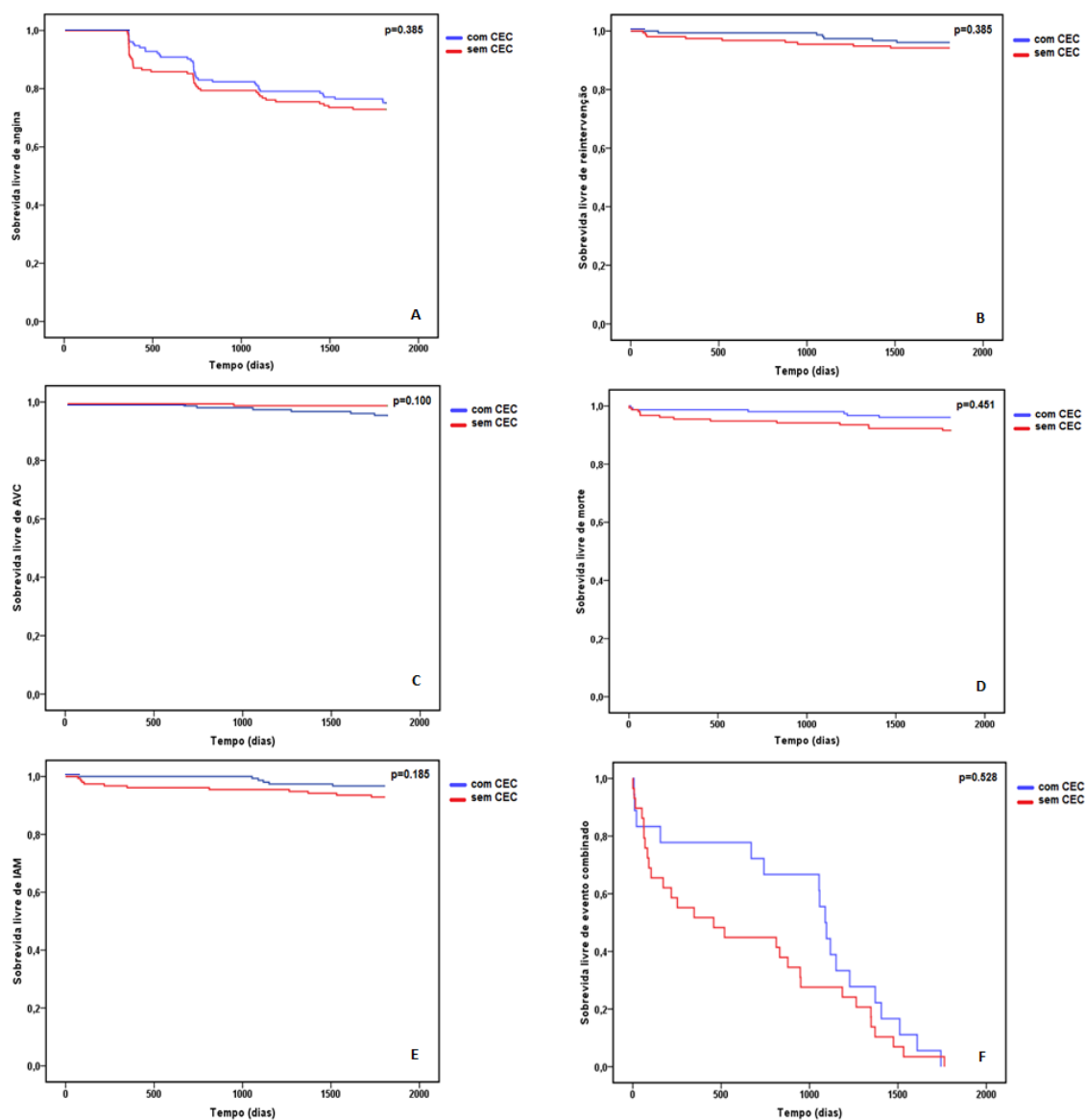


Figura 10 - Probabilidade de sobrevivida livre de angina (A), sobrevivida livre de reintervenção (B), sobrevivida livre de AVC (C), sobrevivida livre de morte (D), sobrevivida livre de IAM (E) e sobrevivida livre de eventos combinados (IAM, AVC, reintervenção ou morte) (F) em pacientes dos grupos de tratamento

4.5 Qualidade de vida (SF-36, SF-6D *utility score* e QALY)

Em relação à qualidade de vida, não observamos diferenças entre os grupos de tratamento nos diferentes domínios e nos distintos períodos de tempo em que o questionário foi aplicado, exceto o domínio limitação física e aspectos emocionais com 6 meses de seguimento, além de saúde mental no período pré-cirurgia que mostraram piores resultados no grupo com CEC (Tabela 7 e Figura 11).

Tabela 7 - Qualidade de vida medida através do questionário SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC ao longo do seguimento de 5 anos

Domínios		CRM com CEC				CRM sem CEC				P
		Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	
Capacidade funcional										
Período	N									
pre	299	55.76 (50.54-60.98)	29.49	0	100	53.57 (48.53-58.60)	28.09	0	100	0.578
6m	274	77.52 (73.91-81.13)	20.36	0	100	77.62 (74.62-80.63)	16.76	25	100	0.308
12m	267	80.96 (77.32-84.60)	20.57	0	100	81.48 (78.31-84.64)	17.65	0	100	0.336
24m	264	78.96 (75.06-82.86)	22.05	0	100	79.30 (75.79-82.82)	19.62	20	100	0.641
60m	251	70.12 (65.54-74.70)	25.89	5	100	67.99 (63.30-72.69)	26.19	0	100	0.310
Limitação física										
Período	N									
pre	299	30.80 (23.94-37.66)	38.77	0	100	24.59 (18.25-30.93)	35.35	0	100	0.287
6m	274	56.40 (49.01-63.79)	41.74	0	100	48.36 (40.88-55.84)	41.75	0	100	0.038
12m	267	64.20 (56.86-71.54)	41.43	0	100	56.56 (48.79-64.33)	43.33	0	100	0.086
24m	264	66.40 (59.11-73.69)	41.16	0	100	60.66 (52.86-68.45)	43.47	0	100	0.366
60m	251	68.20 (60.63-75.77)	42.76	0	100	62.09 (54.29-69.89)	43.50	0	100	0.118
Dor										
Período	N									
pre	299	36.32 (31.24-41.40)	28.66	0	90	36.64 (31.57-41.71)	28.30	0	90	0.874
6m	274	21.44 (17.70-25.18)	21.12	0	80	24.75 (20.88-28.63)	21.59	0	80	0.138
12m	267	20.88 (17.08-24.68)	21.44	0	70	19.84 (16.10-23.57)	20.84	0	70	0.931
24m	264	23.68 (19.38-27.98)	24.31	0	80	21.07 (17.34-24.79)	20.76	0	80	0.710
60m	251	24.88 (20.52-29.24)	24.64	0	80	26.89 (22.48-31.29)	24.56	0	90	0.354

continua

Tabela 7 - Qualidade de vida medida através do questionário SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC ao longo do seguimento de 5 anos (continuação)

Domínios		CRM com CEC				CRM sem CEC				p
		Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	
Estado geral										
Período	N									
pre	299	66.08 (62.97-69.19)	17.58	20	100	63.85 (60.87-66.83)	16.62	20	100	0.366
6m	274	55.00 (52.51-57.49)	14.07	10	95	55.94 (52.92-58.96)	16.85	25	100	0.519
12m	267	54.88 (52.38-57.38)	14.12	20	95	55.61 (52.91-58.32)	15.09	30	95	0.478
24m	264	56.60 (53.88-59.32)	15.38	15	100	54.26 (51.60-56.92)	14.85	20	95	0.620
60m	251	57.84 (54.97-60.71)	16.23	0	90	56.35 (53.42-59.28)	16.33	30	100	0.550
Vitalidade										
Período	N									
pre	299	50.80 (48.19-53.41)	14.73	0	90	51.60 (48.78-54.42)	15.73	10	100	0.911
6m	274	53.00 (50.95-55.05)	11.55	20	90	54.47 (52.13-56.80)	13.01	10	95	0.612
12m	267	53.84 (51.69-55.99)	12.11	20	85	54.10 (51.96-56.24)	11.94	5	85	0.451
24m	264	54.24 (52.29-56.19)	11.00	30	90	55.49 (53.56-57.42)	10.76	25	90	0.255
60m	251	57.64 (55.29-59.99)	13.29	20	100	57.01 (54.59-59.43)	13.49	20	90	0.844
Aspectos sociais										
Período	N									
pre	299	47.80 (44.69-50.90)	17.53	0	100	48.97 (45.96-51.99)	16.82	0	87.50	0.242
6m	274	48.50 (46.28-50.72)	12.56	0	88	48.98 (46.49-51.46)	13.87	0	88	0.447
12m	267	48.60 (46.65-50.55)	11.02	0	75	49.28 (47.26-51.31)	11.28	0	88	0.431
24m	264	51.30 (49.16-53.44)	12.07	0	88	50.51 (48.35-52.68)	12.06	0	100	0.149
60m	251	51.60 (49.76-53.44)	10.40	0	100	49.28 (47.37-51.20)	10.69	0	75	0.278

continua

Tabela 7 - Qualidade de vida medida através do questionário SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC ao longo do seguimento de 5 anos (conclusão)

Domínios		CRM com CEC				CRM sem CEC				p
		Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	Média (IC95%)	DP	Mínimo	Máximo	
Aspectos emocionais										
Período	N									
pre	299	60.80 (53.19-68.40)	42.97	0	100	53.00 (44.70-61.30)	46.30	0	100	0.512
6m	274	76.26 (69.48-83.04)	38.29	0	100	65.02 (57.19-72.85)	43.67	0	100	0.044
12m	267	76.80 (70.00-83.59)	38.38	0	100	74.59 (67.46-81.71)	39.75	0	100	0.437
24m	264	73.60 (66.52-80.68)	40.00	0	100	74.59 (67.55-81.63)	39.29	0	100	0.878
60m	251	83.20 (76.86-89.54)	35.82	0	100	79.51 (72.41-86.61)	39.61	0	100	0.557
Saúde mental										
Período	N									
pre	299	56.48 (54.34-58.62)	12.09	16	84	53.67 (51.54-55.80)	11.88	20	80	0.024
6m	274	58.18 (56.39-59.96)	10.07	28	100	57.74 (55.96-59.52)	9.94	32	84	0.646
12m	267	59.65 (58.01-61.29)	9.27	32	92	58.95 (57.21-60.69)	9.71	20	80	0.883
24m	264	59.55 (58.02-61.09)	8.66	32	88	58.92 (57.25-60.58)	9.28	32	84	0.672
60m	251	58.66 (56.85-60.46)	10.21	28	84	58.26 (56.67-59.86)	8.90	36	84	0.361

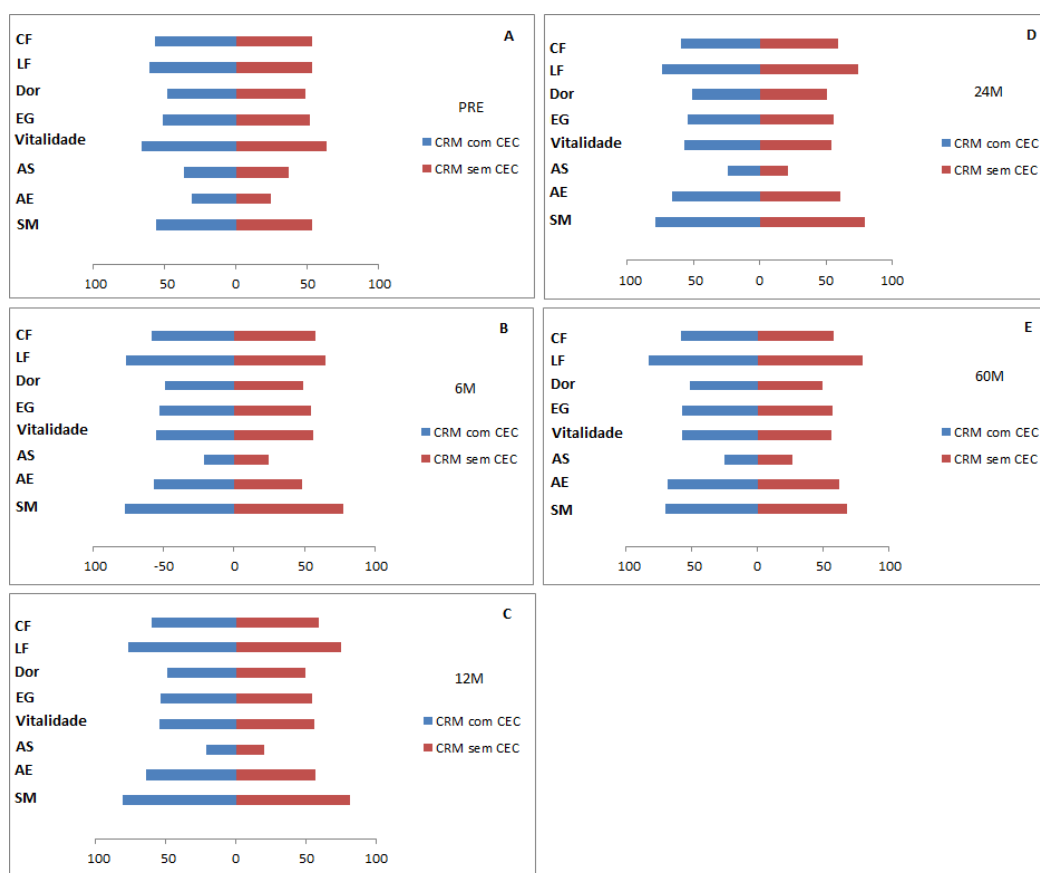


Figura 11 - Valores médios de cada domínio do questionário de qualidade de vida SF-36 entre os grupos cirúrgicos com e sem CEC nos diferentes períodos de tempo (A: pré; B: 6 meses; C: 12 meses; D: 24 meses; E: 60 meses). *CF – capacidade funcional; LF – limitação física; EG – estado geral; AS – aspectos sociais; AE – aspectos emocionais; SM - saúde mental*

Nota-se que não houve diferenças na qualidade de vida, avaliada pelo SF-6D *utility score*, entre os grupos de tratamento nos diferentes períodos de seguimentos (Tabela 8). No entanto, observou-se que, em relação ao período pré-cirurgia, houve uma melhora significativa na qualidade de vida em ambos os grupos de tratamento (Figura 12).

Tabela 8 - Qualidade de vida medida pelo SF- 6D *utility score* por tratamento e QALY total ajustado pelo *baseline*

Período	Média (IC95%)		p
	CRM com CEC	CRM sem CEC	
Pré-cirurgia	0.781 (0.765-0.796)	0.768 (0.754-0.782)	0.381
6 meses	0.817 (0.803-0.831)	0.809 (0.794-0.823)	0.175
12 meses	0.832 (0.816-0.847)	0.831 (0.815-0.847)	0.696
24 meses	0.837 (0.821-0.852)	0.827 (0.812-0.842)	0.349
60 meses	0.829 (0.816-0.843)	0.820 (0.805-0.835)	0.300

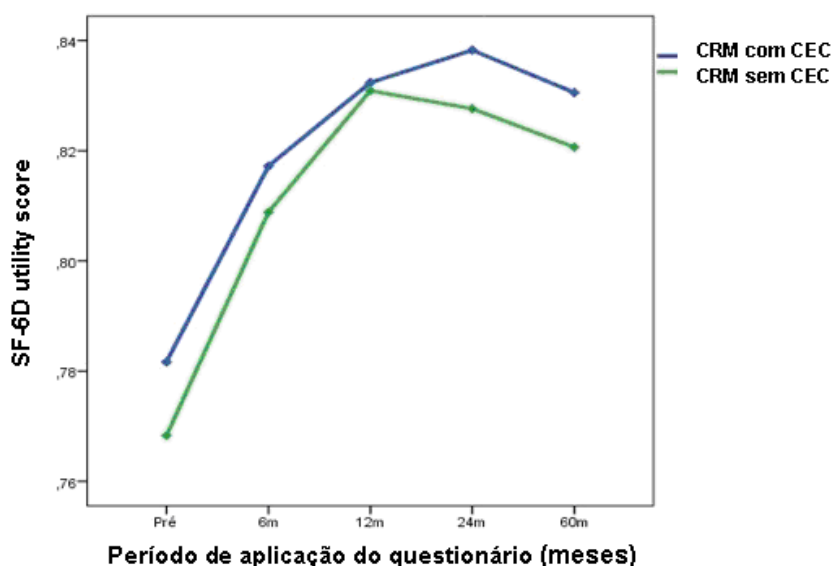


Figura 12 - SF-6D *utility score* – qualidade de vida ao longo do seguimento de 5 anos em ambos os grupos cirúrgicos (com e sem CEC)

Além disso, ao final dos 5 anos de seguimento, tanto os anos de vida cumulativos como os QALYs cumulativos foram similares entre os grupos com e sem CEC (Tabela 9).

Tabela 9 - Custo cumulativo, anos de vida cumulativo e QALY cumulativo ao longo do seguimento nos dois grupos cirúrgicos

Tempo desde a randomização, meses	Custos cumulativo (R\$)			Anos de vida cumulativo			QALY cumulativo		
	Com CEC	Sem CEC	p	Com CEC	Sem CEC	p	Com CEC	Sem CEC	p
6	13.060,62	12.176,15	0,440	0,490	0,492	0,702	0,385	0,375	0,150
12	14.135,63	13.713,43	0,318	0,980	0,976	0,476	0,764	0,740	0,189
24	15.999,77	15.522,28	0,333	1,959	1,937	0,514	1,518	1,461	0,135
60	19.909,18	19.180,65	0,409	4,850	4,766	0,319	4,150	4,105	0,332

4.6 Análise de subgrupos

Os resultados da análise de subgrupos pré-especificados são apresentados nos dados da Tabela 10. Em todos os subgrupos analisados, nossa análise não demonstrou diferenças em termos de custos, anos de vida e QALY cumulativos entre a cirurgia com e sem CEC, durante o seguimento de 5 anos.

Tabela 10 - Custos cumulativos, anos de vida cumulativos e QALYs cumulativos por subgrupos analisados no MASS III durante o período de 5 anos do estudo

Subgrupo	Custos cumulativos (R\$)			Anos de vida cumulativos (IC 95%)			QALY cumulativo (IC 95%)		
	Com CEC	Sem CEC	p	Com CEC	Sem CEC	p	Com CEC	Sem CEC	p
Homens (N=229)	20.338,62±5.347,06	20.539,15±5.744,96	0.432	4.849 (4.714-4.985)	4.809 (4.654-4.964)	0.643	4.184 (4.115-4.252)	4.155 (4.083-4.228)	0.554
Mulheres (N=79)	21.527,85±8.137,65	21.994,82±6.487,81	0.447	4.853 (4.553-5.152)	4.660 (4.278-5.042)	0.274	4.033 (3.903-4.162)	3.981 (3.868-4.095)	0.673
Idade < 70 anos (N=268)	20.650,95±6.360,14	21.128,12±6.122,67	0.420	4.878 (4.761-4.994)	4.826 (4.677-4.975)	0.662	4.124 (4.059-4.189)	4.097 (4.027-4.166)	0.571
Idade ≥ 70 anos (N=40)	20.303,22±3.308,35	19.957,24±5.101,62	0.426	4.617 (3.947-5.287)	4.443 (3.862-5.023)	0.662	4.395 (4.308-4.482)	4.163 (4.048-4.279)	0.004
Doença biarterial (N=62)	21.278,48±6.750,30	22.234,16±6.913,74	0.440	4.850 (4.670-5.020)	4.851 (4.674-5.028)	0.176	4.149 (3.999-4.299)	4.021 (3.897-4.146)	0.198
Doença triarterial (N=246)	20.497,99±5.995,47	20.508,07±5.586,10	0.416	4.823 (4.679-4.968)	4.736 (4.537-4.935)	0.563	4.150 (4.083-4.218)	4.135 (4.064-4.207)	0.770
IAM prévio presente (N=141)	20.414,29±5.782,68	21.052,85±6.207,18	0.460	4.930 (4.827-5.032)	4.752 (4.516-4.988)	0.206	4.144 (4.052-4.237)	4.068 (3.982-4.155)	0.272
IAM prévio ausente (N=167)	20.787,88±6.388,05	20.868,46±5.823,67	0.420	4.783 (4.572-4.994)	4.778 (4.572-4.983)	0.806	4.156 (4.074-4.238)	4.135 (4.046-4.223)	0.754
Diabetes mellitus (N=110)	20.146,31±7.020,31	19.685,04±5.229,00	0.455	4.906 (4.769-5.044)	4.784 (4.548-5.020)	0.421	4.153 (4.034-4.272)	4.083 (3.981-4.184)	0.428
Sem Diabetes mellitus (N=198)	20.860,16±5.566,12	21.689,40±6.284,28	0.447	4.821 (4.646-4.995)	4.756 (4.554-4.959)	0.514	4.149 (4.078-4.219)	4.120 (4.040-4.199)	0.580
Revascularização completa (N=160)	20.285,12±5.450,80	22.488,34±7.048,15	0.441	4.828 (4.648-5.007)	4.936 (4.864-5.009)	0.889	4.173 (4.094-4.252)	4.107 (4.008-4.207)	0.293
Revascularização incompleta (N=148)	21.060,24±6.897,12	19.638,54±4.531,54	0.461	4.880 (4.716-5.044)	4.618 (4.340-4.897)	0.211	4.119 (4.021-4.216)	4.104 (4.025-4.183)	0.875
Teste de esforço positivo (N=267)	20.607,17±5.832,53	21.246,25±5.988,38	0.403	4.881 (4.764-4.997)	4.783 (4.622-4.945)	0.234	4.169 (4.105-4.234)	4.111 (4.045-4.176)	0.214
Teste de esforço negativo (N=41)	20.658,21±8.039,15	19.294,70±5.772,90	0.426	4.611 (3.970-5.251)	4.665 (4.170-5.159)	0.908	3.983 (3.820-4.146)	4.071 (3.863-4.279)	0.475

4.7 Análise de custo-efetividade

Os resultados obtidos durante o período de 5 anos de seguimento dos pacientes do estudo MASS III foram usados para projetar os desfechos econômicos além do período do estudo. Com base nestes resultados, a CRM com CEC esteve associada com custo incremental ao longo da vida de apenas R\$ 6.159 (IC 95% R\$ 6.145,89 - R\$ 6.241,84) com um aumento no QALY de apenas 0,136 QALYs (IC 95% 0,135 - 0,137). Assim sendo, a razão de custo-efetividade incremental para CRM com CEC vs. sem CEC foi R\$ 45.274 por QALY ganho (IC 95% R\$ 11.662 a R\$ 158.298).

4.8 Análise de sensibilidade

O diagrama de Tornado da análise de sensibilidade univariada (Figura 13) mostra o efeito de uma RCEI estimada se um dos pressupostos do modelo for alterado enquanto outros pressupostos permanecem com os valores do caso base. Nossa análise foi robusta para diferentes cenários clinicamente plausíveis e a análise de sensibilidade univariada identificou os três parâmetros mais influentes: *utility* para pacientes assintomáticos após CRM sem CEC, *utility* para pacientes assintomáticos após CRM com CEC e custo da revascularização (ICP) no grupo com CEC.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada por meio de 10.000 simulações geradas pelo método de Monte Carlo. O gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental é mostrado na Figura 14 e a curva de aceitabilidade na Figura 15. Para um limiar de disposição de pagar (willingness-to-pay) de R\$ 34.212 por QALY ganho, CRM sem CEC tem 65% de probabilidade de ser custo-efetiva em relação à CRM com CEC, e com um limiar de disposição de pagar de R\$ 10.850, esta probabilidade passa a ser de mais de 99%. Nós concluímos que o modelo é robusto para as incertezas geradas.

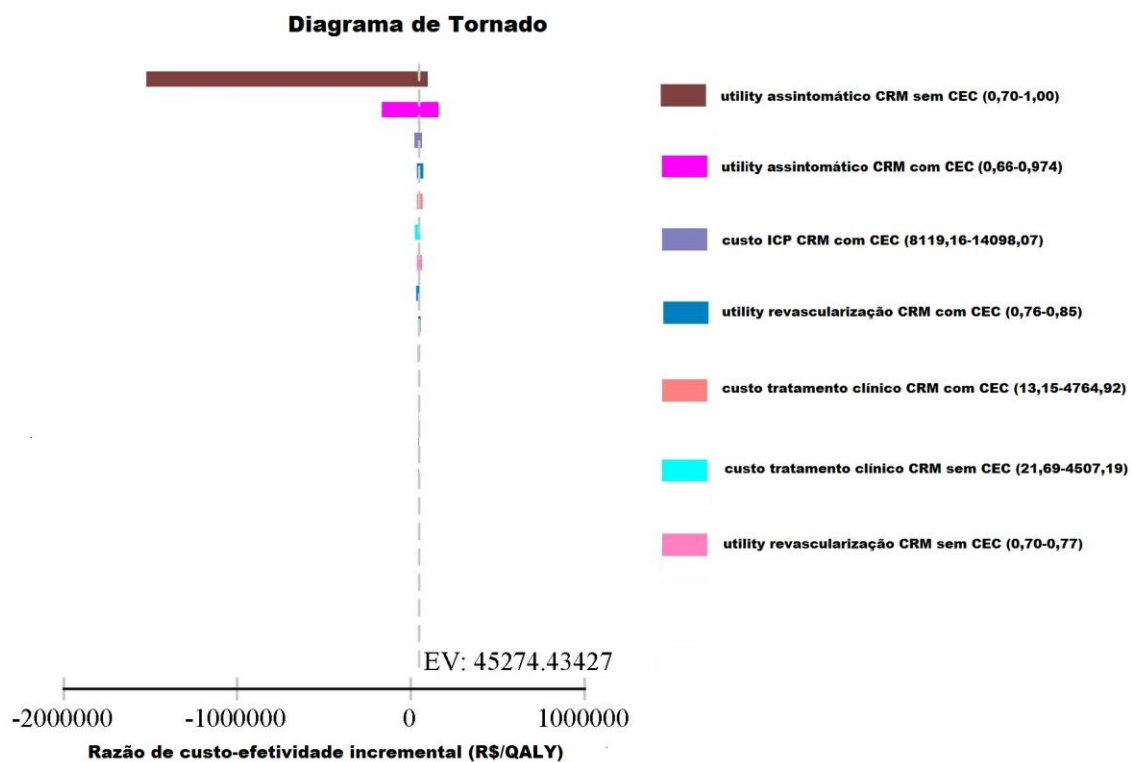


Figura 13 - Diagrama de Tornado mostrando os valores de RCEI quando os valores mínimos e máximos das estimativas dos parâmetros foram inseridos no modelo

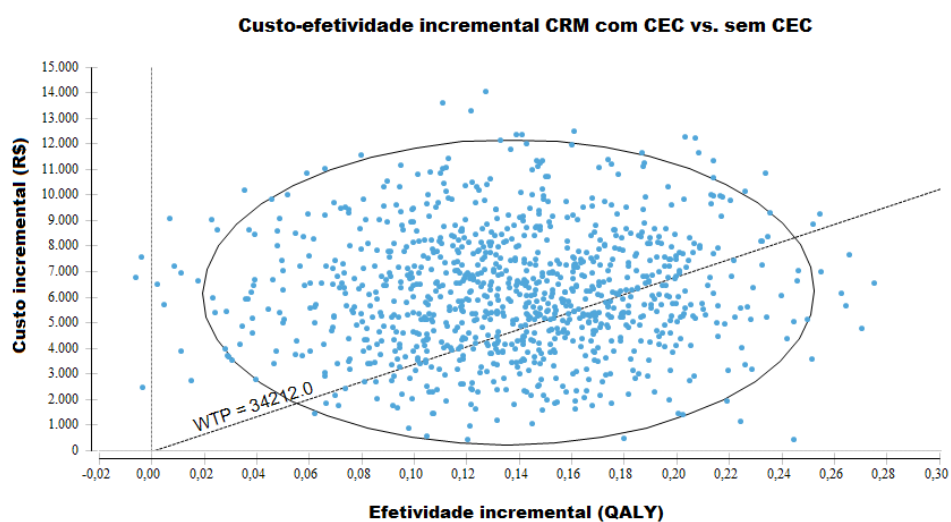


Figura 14 - Gráfico de dispersão de custo-efetividade incremental da CRM com CEC versus sem CEC obtido pela simulação de Monte Carlo

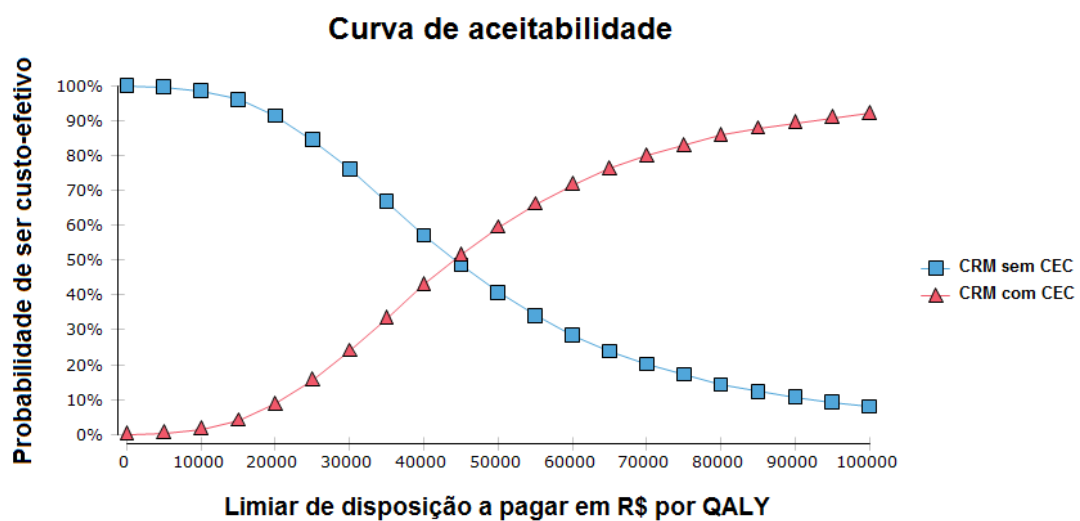


Figura 15 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade da CRM com vs. sem CEC, em R\$/QALY ganho

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Os principais resultados do estudo MASS III revelaram que os desfechos clínicos foram semelhantes entre os grupos com e sem CEC. No entanto, CRM sem CEC foi associada com maior incidência de fibrilação atrial e revascularização miocárdica incompleta quando comparada à CRM com CEC. Além disso, a CRM sem CEC apresentou menores tempos operatórios, de unidade de terapia intensiva e de hospitalização, fatos que poderiam ter contribuído com a redução dos custos. Por outro lado, CRM com CEC apresentou maiores taxas de confusão mental e necessidade de transfusões sanguíneas. Assumindo que os tempos hospitalares e as transfusões de sangue poderiam ter contribuído com a ocorrência de complicações e, conseqüentemente, poderiam ter influenciado os custos, estes dados podem ter sido responsáveis pela ocorrência de um balanço entre os grupos.

Embora tenha havido uma similaridade nos desfechos clínicos, os custos hospitalares foram, no entanto, maiores no grupo sem CEC. O estabilizador "Octopus" e a necessidade de manter o equipamento de circulação extracorpórea com a equipe de perfusionista na sala de operação podem ter contribuído para o aumento dos custos. Vale ressaltar que, de acordo com as autoridades de saúde em nosso país, o estabilizador "Octopus" deve ser usado apenas uma vez e depois descartado. Nos 5 anos após a cirurgia de revascularização do miocárdio, os custos acumulados por paciente foram R\$ 19.180,65 no grupo sem CEC e R\$ 19.909,18 no grupo com CEC ($p=0,409$). A maior composição dos custos a longo prazo em ambos os grupos de tratamento foi representada pelo tratamento medicamentoso durante o seguimento. A análise de subgrupos mostrou que o tipo de tratamento cirúrgico não foi influenciado pelas características clínicas basais da população do estudo.

Os resultados da análise de qualidade de vida mostraram que houve uma melhora significativa para ambos os grupos após a cirurgia, especialmente no que se refere aos domínios vitalidade e aspectos físicos e emocionais. Mas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento em relação aos resultados do escore SF-6D em qualquer ponto do tempo em que o questionário foi aplicado.

A fim de aumentar a robustez dos resultados obtidos na análise de custo e de qualidade de vida no período do estudo, foi aplicado um modelo de decisão de Markov. Este modelo é uma ferramenta matemática que permite a apresentação e análise de um processo randômico ao longo do tempo e fornece uma maneira muito mais conveniente de modelar o prognóstico para problemas clínicos com risco contínuo. O modelo incorporou as probabilidades dos eventos clínicos e os dados de risco do estudo para estimar os custos médicos diretos ao longo da vida e os QALYs, com o objetivo de minimizar o viés introduzido pelo horizonte temporal limitado (5 anos), que captura apenas uma parte dos benefícios das estratégias de tratamento.

Assim, quando os resultados foram projetados ao longo da vida, a CRM com CEC não foi associada com ganhos muito maiores na expectativa de vida ajustada pela qualidade em relação à CRM sem CEC (0.136 QALY), enquanto os custos projetados permaneceram cerca de R\$ 6159 por paciente maior na CRM com CEC. Assim sendo, a RCEI da CRM com CEC versus sem CEC foi R\$ 45.274/QALY ganho. Embora não haja um limiar de custo-efetividade para o sistema de saúde público brasileiro, RCEIs < R\$ 34212 por QALY ganhos poderiam ser considerados custo-efetivo⁽⁵⁰⁾. Para um limiar de disposição de pagar (*willingness-to-pay*) de R\$ 34212 por QALY ganho, CRM sem CEC tem 65% de probabilidade de ser custo-efetiva em relação à CRM com CEC, e para um limiar de disposição de pagar de R\$ 10850, esta probabilidade passa a ser de mais de 99%. Estes resultados foram robustos para uma ampla série de análises de sensibilidade e sugerem que a CRM sem CEC é uma estratégia economicamente mais viável do que a CRM com CEC.

Além disso, considerando que a análise de produtividade de nosso hospital apresenta cerca de 1.000 cirurgias de revascularização miocárdica por ano e que 220 dias são efetivamente trabalhados anualmente, a redução na duração da internação em 30% resultaria em um aumento da capacidade de execução de mais 300 cirurgias por ano, mostrando que a CRM sem CEC, além de economicamente atrativa, também é uma alternativa social relevante.

Os resultados da análise econômica do estudo MASS III são consistentes com os resultados relatados por outros estudos (28, 30). No entanto, é importante enfatizar que as avaliações econômicas desses estudos têm algumas limitações. Primeiro, os estudos não desenvolveram um modelo analítico de custo-efetividade de longo prazo. Em segundo lugar, a análise econômica do estudo ROOBY teve apenas 1 ano de seguimento. Isso é importante porque as diferenças nos desfechos clínicos entre pacientes tratados com CRM com e sem CEC podem não ser detectadas antes do primeiro ano de cirurgia. Portanto, qualquer análise de custos que restrinja o horizonte temporal a 1 ano pode resultar em uma avaliação de custo-efetividade incompleta. Finalmente, o estudo CORONARY não incluiu os custos relacionados aos circuitos de circulação extracorpórea. Além disso, a aplicação do questionário de qualidade de vida e dos testes neurocognitivos foram opcionais aos pacientes e investigadores, o que resultou em uma taxa de questionários aplicados de apenas 60%.

A força de nossa análise inclui metodologia rigorosa para minimizar vieses (randomização dos pacientes, protocolos de estudo explícitos, seguimento completo dos pacientes, análise baseada no princípio da intenção de tratar e avaliação econômica da saúde com base nas recomendações das principais diretrizes internacionais e nacionais). Recrutamento de uma grande amostra que, apesar de estar em um único centro, permite uma análise mais homogênea dos dados e resultados. A outra força do nosso estudo é a abordagem probabilística e o uso de dados de efetividade clínica a partir de um ensaio clínico randomizado abrangente.

Todavia, nossa análise apresenta algumas limitações. O estudo MASS III foi conduzido em um único centro, o que limita sua validade externa. No entanto, uma vez que estes são grupos comparativos, acreditamos que as pequenas inconsistências se anulem. Nossa análise econômica foi realizada a partir do ponto de vista do sistema público de saúde. Portanto, considerou apenas os custos diretos de saúde. Os custos hospitalares e as perdas de produtividade aos pacientes e a seus cuidadores não foram incluídos, mas é improvável que tenham um impacto significativo em nossos resultados, uma vez que os desfechos clínicos foram semelhantes. Apesar dessas limitações, os resultados da análise de sensibilidade foram robustos.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Este estudo sugere que a CRM sem CEC é uma estratégia custo-efetiva em comparação com a CRM com CEC. Os resultados econômicos do MASS III foram consistentes com os desfechos clínicos, que mostraram que a CRM sem CEC é tão segura e eficaz como a CRM com CEC. Esta análise fornece informações importantes para os tomadores de decisão em saúde, com o objetivo de otimizar os gastos com saúde e economizar com as despesas.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

- 1 Arnold RJG. Pharmacoeconomics: from theory to practice. *Am J Pharm Educ.* 2010;74(3):53a.
- 2 Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993;15(6):1121-32.
- 3 Grobler M. Economic analysis: is it working? *Aust Prescr* 1999;22:50-1.
- 4 Rawlins MD. NICE and the public health. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(6):575-80.
- 5 Neumann PJ, Claxton K, Weinstein MC. The FDA's regulation of health economic information. *Health Affairs.* 2000;19(5):129-137.
- 6 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd Edition. New York: Oxford University Press Inc., 2005.
- 7 DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* 9th Edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing, 2014.
- 8 Tan SS, Rutten FF, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital service. *Eur J Health Econ.* 2009;10(1):39-45.
- 9 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996;276(15):1253-8.

- 10 Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis.* 1999;58:182-185.
- 11 The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41(10):1403-9.
- 12 Larsson U, Karlsson J, Sullivan M. Impact of overweight and obesity on health-related quality of life - a Swedish population study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(3):417-424.
- 13 Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA, for the RITA-2 Trial Participants. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical therapy for angina: three-year follow-up in the RITA-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:907-14.
- 14 Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(7):2108-17.
- 15 Walensky RP, Ross EL, Kumarasamy N, Wood R, Noubary F, Paltiel AD, Nakamura YM, Godbole SV, Panchia R, Sanne I, Weinstein MC, Losina E, Mayer KH, Chen YQ, Wang L, McCauley M, Gamble T, Seage GR 3rd, Cohen MS, Freedberg KA. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. *N Engl J Med.* 2013; 369:1715-25.
- 16 Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee DA, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, Iloeje U, Hernandez L, Lip GY. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1897-906.

- 17 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4): e29-e322.
- 18 Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, Hartigan P, Veledar E, Jurkovicz 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.
- 19 Hlatky MA, Boothroyd DB, Melson KA, Kennedy L, Rihal C, Rogers WJ, Venkitachalam L and Brooks MM, for the BARI 2D Study Group. Economic outcomes of treatment strategies for type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. *Circulation*. 2009; 120(25):2550-2558.
- 20 Vieira RDO, Hueb W, Hlatky M, Favarato D, Rezende PC, Garzillo CL, Lima EG, Soares PR, Hueb AC, Pereira AC, Ramires JA, Kalil Filho R. Cost-effectiveness analysis for surgical, angioplasty, or medical therapeutics for coronary artery disease: 5-year follow-up of medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) II trial. *Circulation*. 2012; 126(Suppl 1):S145-S50.

- 21 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.
- 22 Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:271-276
- 23 Schulze C, Conrad N, Schütz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, Wildhirt SM. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:364-69.
- 24 Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86:845-57.
- 25 Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:1827-37.
- 26 Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):623-632.

- 28 Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S; CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012; 366:1489-97.
- 29 Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Zanetti FL, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, and Yusuf S, for the CORONARY Investigators. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016; 375:2359-2368.
- 30 Lamy A, Tong W, Devereaux PJ, Gao P, Gafni A, Singh K, Taggart D, Straka Z, Akar AR, Piegas L, Ou Y, Yusuf S. The cost implications of off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery at one year. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1620-6.
- 31 Wagner TH, Hattler B, Bishawi M, Baltz JH, Collins JF, Quin JA, Grover FL, Shroyer AL; VA #517 Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery: cost-effectiveness analysis alongside a multisite trial. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:770-7.
- 32 Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, Hueb AC, Soares PR, Favarato D, Vieira RD, Lima EG, Garzillo CL, Paulitch F da S, César LA, Gersh BJ, Ramires JA. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S48-52.

- 33 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E, on behalf of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health*. 2013;16(2):231-50.
- 34 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.
- 35 Jansen EWL, Borst C, Lahpor JR, Gründeman PF, Eefting FD, Nierich A, Robles de Medina EO, Bredée JJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass using the octopus method: results in the first one hundred patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):60-7.
- 36 Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18(4):371-9.
- 37 Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
- 38 Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras de Reumatol*. 1999;39(3):143-150.

- 39 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.
- 40 Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validity of the SF-6D index in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):237-45.
- 41 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 in Health*. 2011;14:S108-S114.
- 42 Rascati, KL. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- 43 Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation In: Drummond MF, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001. p.141-71.
- 44 de Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2014;19(10):4209-4222.
- 45 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
- 46 Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Available in: <http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/tabuadevida/2015/default.shtm>
- 47 Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983;3(4):419-58.

- 48 Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(4):397-409.
- 49 Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation. 2nd Edition. New York: Oxford University Press, Inc., New York, 2003.
- 50 Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2^o Ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 51 Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. Available on: https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP109_cost-effectiveness_threshold_LMICs.pdf.

8 Anexos

Anexo 1 - Questionário de qualidade de vida SF-36

	Pré	6m	12m	24m	60m
1. Em geral, você diria que sua saúde está: (Excelente=1, Muito boa=2, Boa=3, Fraca=4, Ruim=5)	_	_	_	_	_
2. Comparando com 1 ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral hoje? (Muito melhor=1, Um pouco melhor=2, A mesma coisa=3, Um pouco pior=4, Muito pior=5)	_	_	_	_	_
3. Atividades vigorosas, como corrida, levantamento de objetos pesados, participação em esportes muito cansativos	_	_	_	_	_
4. Atividades moderadas, como mover uma mesa, empurrar um aspirador de pó, jogar bocha, ou jogar snooker	_	_	_	_	_
5. Levantar ou carregar sacolas de supermercado	_	_	_	_	_
6. Subir muitos lances de escada	_	_	_	_	_
7. Subir um lance de escadas	_	_	_	_	_
8. Dobrar o corpo para a frente, ajoelhar ou agachar	_	_	_	_	_
9. Andar mais que 2 km	_	_	_	_	_
10. Andar vários quarteirões	_	_	_	_	_
11. Andar um quarteirão	_	_	_	_	_
12. Vestir-se ou banhar-se	_	_	_	_	_
13. Diminuiu a quantidade de tempo de trabalho ou outras atividades	_	_	_	_	_
14. Realizou menos do que gostaria	_	_	_	_	_
15. Ficou limitado no tipo de trabalho ou outras atividades que realiza	_	_	_	_	_
16. Teve dificuldade em realizar o trabalho ou outras atividades; por exemplo, precisou de um esforço extra	_	_	_	_	_
17. Diminuiu a quantidade de tempo de trabalho ou outras atividades	_	_	_	_	_
18. Realizou menos do que gostaria	_	_	_	_	_
19. Deixou de trabalhar ou realizou outras atividades com menos cuidado que sempre	_	_	_	_	_

20.	Durante as últimas 4 semanas, em que medida seu estado físico ou seus problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais normais com a família, amigos vizinhos ou grupos? (Nem um pouco=1, Um pouco=2, Moderadamente=3, Bastante=4, Extremamente=5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Quanta dor no corpo você tem sentido nas últimas 4 semanas? (Nenhuma=1, Muito pouca=2, Pouca=3, Moderada=4, Severa=5, Muito severa=6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Durante as últimas 4 semanas, o quanto dores interferiram no seu trabalho normal incluindo trabalho dentro e fora de casa (Nunca=1, Um pouco=2, Moderadamente=3, Bastante=4, Extremamente=5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.	Você sentiu-se cheio de vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.	Você tem sido uma pessoa nervosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.	Você sentiu-se tão p/baixo que nada poderia melhorar seu astral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.	Você sentiu-se calmo e em paz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.	Você teve muita energia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.	Você sentiu-se amargurado e deprimido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.	Você sentiu-se exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.	Você tem sido uma pessoa feliz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.	Você sentiu-se cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32.	Durante o último mês, o quanto sua saúde física ou seu estado emocional interferiram em suas atividades sociais, como visitas a amigos e parentes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33.	Eu pareço ficar doente um pouco mais facilmente que outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34.	Sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35.	Minha expectativa é de que minha saúde fique pior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36.	Minha saúde é excelente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>