

Custo-efetividade dos *Stents* Recobertos por Rapamicina em Procedimentos Percutâneos Coronarianos no Brasil

Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil

Carisi Anne Polanczyk, Marco V. Wainstein, Jorge Pinto Ribeiro

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Cardiologia da UFRGS e Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre, RS

Resumo

Objetivos: Comparar as relações de custo-efetividade do *stent* recoberto (SR) por rapamicina com o *stent* convencional (SC), sob duas perspectivas: medicina suplementar e sistema público (SUS).

Métodos: Modelo de decisão analítico com três estratégias de tratamento de lesão coronariana: intervenção coronária percutânea (ICP) com SC; com SR com rapamicina e SC seguido de SR para manejo de reestenose sintomática. Os desfechos foram: sobrevida livre de eventos em um ano e expectativa de vida. As árvores de decisão foram construídas com resultados de registros e ensaios clínicos publicados.

Resultados: A sobrevida em um ano livre de reestenose foi de 92,7% com SR e de 78,8% com SC. A expectativa de vida estimada das estratégias foi muito semelhante, entre 18,5 e 19 anos. Sob a perspectiva não-pública, a diferença de custo no primeiro ano entre SC e SR foi de R\$ 3.816, com relação de custo-efetividade incremental de R\$ 27.403 por evento evitado em um ano. Sob a perspectiva do SUS, o custo por evento evitado em um ano foi de R\$ 47.529. Na análise de sensibilidade, foram preditores relevantes a probabilidade de reestenose, a redução de risco esperada com SR, o custo do *stent* e o custo do manejo da reestenose. Os dados por anos de vida demonstraram relações de custo-efetividade bastante elevadas na simulação de Monte Carlo.

Conclusão: As relações de custo-efetividade do SR por rapamicina foram elevadas em modelo brasileiro. O uso de SR foi mais favorável em pacientes de alto risco de reestenose, com elevado custo do manejo de reestenose e sob a perspectiva não-pública.

Palavras-chave: *Stents*/custo, *stents* farmacológicos, sirolimo, angioplastia transluminal percutânea coronária, SUS – Sistema Único de Saúde - BR

Summary

Objectives: To compare the cost-effectiveness ratios of sirolimus-eluting stents (SES) with bare-metal stents (BMS) under two perspectives: the “supplementary medical system” (health plans and private patients) and the public health (SUS) system.

Methods: A decision-analytic model using three different therapeutic strategies for coronary lesions: percutaneous coronary intervention (PCI) with BMS; with SES; or with BMS followed by SES to treat symptomatic restenosis. Study endpoints were one-year event-free survival and life expectancy. Decision trees were constructed using the results of published registries and clinical trials.

Results: One-year restenosis-free survival was 92.7% with SES and 78.8% with BMS. Estimated life expectancy was very similar for all the strategies, ranging from 18.5 to 19 years. Under a nonpublic perspective, the cost difference in the first year between BMS and SES was R\$3,816, with an incremental cost-effectiveness ratio of R\$27,403 per event avoided in one year. Under the SUS perspective, the cost per event avoided in one year was R\$47,529. In the sensitivity analysis, probability of restenosis, risk reduction expected with SES, the price of the stent and cost of treating restenosis were all important predictors. In the Monte Carlo simulation, data per years of life saved showed very high cost-effectiveness ratios.

Conclusion: In the Brazilian model, the cost-effectiveness ratios for SES were elevated. The use of SES was more favorable for patients with high risk of restenosis, as it is associated with elevated costs in restenosis management of and under a nonpublic perspective.

Key words: *Stents*/economics; pharmacologic stents; sirolimus; angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; National Health System (BR).

Introdução

O implante eletivo de *stents*, comparado com a angioplastia convencional por balão, resulta em taxa significativamente

maior de sucesso na redução da reestenose angiográfica e em diminuição da necessidade de revascularização subsequente da lesão-alvo¹⁻³. O implante de endopróteses coronárias tornou-se a principal modalidade de revascularização miocárdica no mundo, chegando a mais de 90% das intervenções percutâneas por cateter realizadas. O progressivo crescimento do número de *stents* implantados no Brasil está documentado pelo registro da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC),

Correspondência: Carisi Anne Polanczyk •

Rua Gen. Oscar Miranda, 160/1001 – 90440-160 – Porto Alegre, RS

E-mail: carisi@terra.com.br

Artigo recebido em 14/12/06; artigo revisado recebido em 28/12/06; aceito em 11/01/07.

sendo de 37% apenas no biênio 1999/2000⁴, com aumento de 2,44 vezes de 1996 a 2004⁵. Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam para o uso cada vez maior de *stents*: aproximadamente 33.040 *stents* no período de setembro de 2004 a agosto de 2005, com média de 2.294 por mês.

Entretanto, a reestenose intra-*stent* permanece a principal limitação dessa forma de intervenção percutânea. A reestenose é um processo progressivo, que resulta em morbidade e custos adicionais, especialmente pela necessidade de nova revascularização da lesão-alvo. Diversos ensaios clínicos foram conduzidos nos últimos anos demonstrando redução significativa da resposta hiperplásica após o implante de *stents* recobertos por medicamentos⁶⁻⁸. O uso de *stents* recobertos reduz a taxa de revascularização do vaso-alvo de modo significativo em comparação com o *stent* convencional, sem impacto na mortalidade total ou no infarto do miocárdio⁹⁻¹¹.

Essa maior efetividade dos *stents* recobertos por medicamentos é, porém, acompanhada de maior custo terapêutico dos dispositivos. Análises econômicas realizadas nos Estados Unidos demonstram que o uso de *stents* recobertos por rapamicina resulta em relação de custo-efetividade adicional de aproximadamente US\$ 1.650,00 por evento evitado em um ano e de US\$ 27.500,00 por anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALY – *quality-adjusted life-years*)¹². Entretanto, estudos de custo-efetividade realizados em outros países encontraram valores muito díspares, variando de 58.721 dólares canadenses/QALYs no Canadá a 73.282 euros/QALYs na Suíça^{13,14}. Na medida em que a estrutura econômica e a prestação de serviços do sistema de saúde no Brasil são muito distintas, esses dados não podem ser extrapolados para nossa realidade, sendo necessários estudos baseados na prática nacional, tanto no setor público como no setor privado. Este estudo, portanto, apresenta uma análise da relação de custo-efetividade do uso de *stents* recobertos por rapamicina em diferentes cenários clínicos no Brasil.

Métodos

Descrição da avaliação econômica - Um modelo analítico de decisão foi construído para comparar os custos e a efetividade de três estratégias de tratamento para pacientes sintomáticos com lesão arterial coronariana: a) intervenção coronária percutânea com *stent* convencional; b) intervenção coronária percutânea com *stent* recoberto por rapamicina; e c) intervenção coronária percutânea inicialmente com *stent* convencional seguido de *stent* recoberto para manejo de reestenose sintomática.

Modelo populacional - A população do modelo foi delineada para coortes de pacientes com lesão em vaso único, sintomáticos, que pudessem ser submetidos a qualquer uma das três estratégias. A coorte deveria ser composta por indivíduos com características semelhantes às aquelas descritas nos ensaios clínicos, ou seja, lesões de extensão média de 14 mm, vasos entre 2,5 mm e 3,5 mm de diâmetro, com número representativo de diabéticos^{6,7}. O modelo inicial não estratifica a população nesses grupos de risco, embora o impacto da influência dessas variáveis de características demográficas na incidência de reestenose, efetividade e custos globais seja avaliado nas análises de sensibilidade.

Medidas de desfechos clínicos - Os desfechos clínicos considerados na avaliação foram: sobrevida livre de eventos em um ano, expressa em porcentual; e expectativa de vida, expressa em anos de vida. Essas medidas foram escolhidas para análise de custo-efetividade por fornecerem um aspecto prontamente quantificável do benefício dos procedimentos percutâneos coronarianos, e por se prestarem à análise detalhada de custo. A inclusão do desfecho “anos de vida ajustados para qualidade de vida” (QALYs) não pôde ser viabilizada, na medida em que não foram encontrados estudos conduzidos na população brasileira que tenham quantificado a qualidade de vida em indivíduos com angina ou sintomas de cardiopatia isquêmica.

Descrição do modelo de decisão clínica - A árvore de decisão clínica foi dividida em dois modelos: versão a curto prazo e modelo Markov. A figura 1 ilustra as decisões terapêuticas iniciais e os desfechos imediatos e a curto prazo (seis meses) para cada uma das estratégias. A figura 2 ilustra a simulação para a coorte que sobreviveu ao procedimento, incluindo aqueles que permaneceram livres de eventos em seis meses ou que tiveram reestenose e foram novamente submetidos a procedimentos de revascularização. Esta segunda parte é um modelo de Markov (estados transitórios) para toda a vida após revascularização percutânea ou cirúrgica. Mortalidade não-cardíaca por faixa etária foi estabelecida de modo idêntico para todas as estratégias e foram estimadas a partir de tábuas de sobrevida da população brasileira no ano de 2001 (www.ibge/diretoria de pesquisas). Essa estrutura de modelo foi descrita em outras análises econômicas, com objetivos semelhantes¹⁵.

Pressupostos do modelo - Para preparo do modelo, foram consideradas estratégias que tentam reproduzir a prática vigente. Na estratégia de *stent* convencional, se ocorresse reestenose, as alternativas eram: angioplastia percutânea com balão ou cirurgia de revascularização. Nesse cenário, o uso de *stent* na reestenose só foi considerado naqueles casos de dissecação pelo balão ou resultado insatisfatório (estimado em 11%). No caso de reestenose nos indivíduos submetidos a procedimento inicial com *stent* recoberto, as alternativas foram semelhantes, a não ser pelo fato de, na necessidade de uso de *stent*, ser utilizado novamente *stent* recoberto por rapamicina. Na eventualidade de o procedimento percutâneo inicial ou por reestenose falhar (não passar, não dilatar, apresentar oclusão), o paciente era encaminhado para cirurgia de revascularização. Pacientes que apresentassem trombose subaguda do *stent* poderiam evoluir para infarto do miocárdio fatal ou seriam encaminhados para procedimento percutâneo. A cirurgia só foi considerada nesse cenário após falha na tentativa com intervenção coronária percutânea. Durante os primeiros seis meses, os pacientes poderiam apresentar reestenose (recorrência de estenose > 50% no diâmetro) sintomática ou não. Apenas os casos sintomáticos foram considerados para revascularização de vaso-alvo. Pacientes com sintomas recorrentes de reestenose poderiam ser submetidos, no máximo, a três tentativas de procedimento percutâneo antes de serem encaminhados para revascularização cirúrgica. Pacientes sem sintomas após os seis meses iniciais eram considerados livres de eventos relacionados ao procedimento e entravam no modelo de

Artigo Original

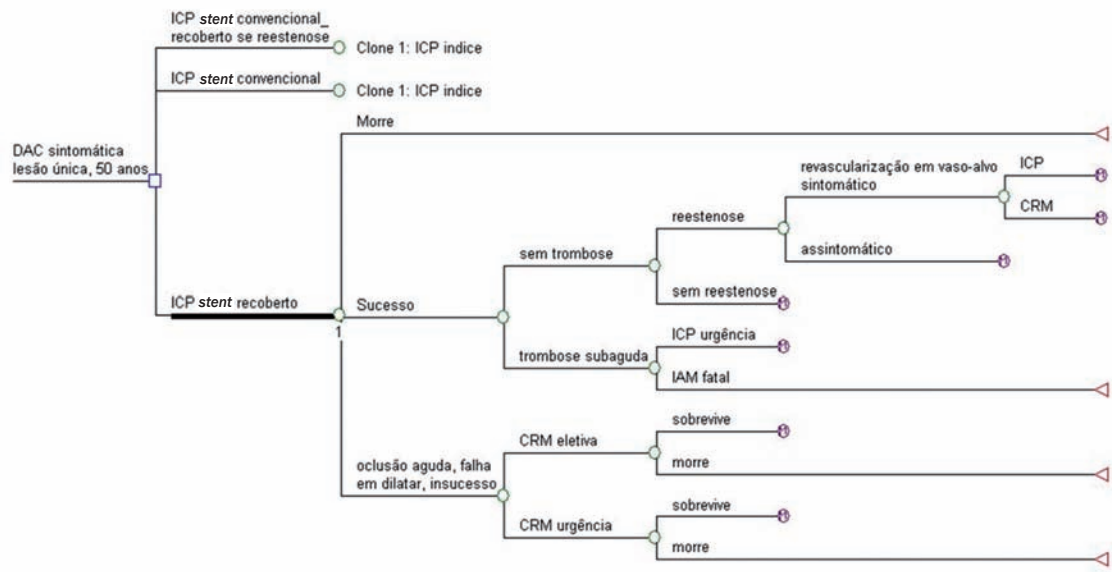


Fig. 1 - Modelo de decisão analítico, considerando três estratégias para ICP, evolução inicial pós-procedimento. CRM - cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC - doença arterial coronária; ICP - intervenção coronária percutânea.

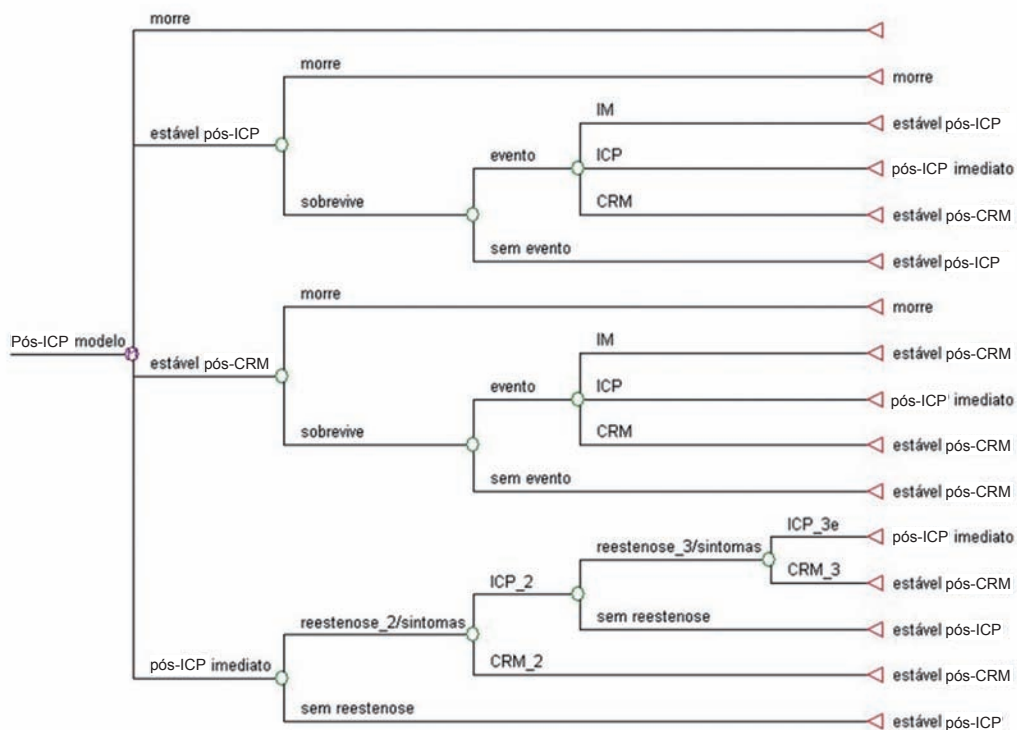


Fig. 2 - Modelo de Markov, evolução pós-intervenção coronariana percutânea na fase estável da cardiopatia isquêmica. ICP - intervenção coronária percutânea; CRM - cirurgia de revascularização do miocárdio.

Markov da história natural de cardiopatia isquêmica após procedimento de revascularização. Foi considerado o período de três a seis meses como tempo médio de uso de clopidogrel. No contexto desta análise, não foi considerada a possibilidade de trombose tardia dos stents recobertos. Pacientes que entravam no modelo de Markov pós-revascularização poderiam considerar quatro estados de saúde ao longo da vida: morte, estável pós-intervenção coronária percutânea, estável pós-cirurgia de revascularização do miocárdio ou apresentar angina. Os casos de angina eram imediatamente encaminhados para intervenção coronária percutânea. No modelo de Markov, todos os custos e benefícios em saúde futuros foram descontados a uma taxa de 3% ao ano.

Análise da efetividade - Os resultados das principais medidas de desfechos clínicos e probabilidades necessárias para inclusão no modelo analítico de decisão estão listados nas tabelas 1 e 2. As estimativas foram obtidas da literatura, por meio de revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados publicados até 2003 e que envolveram stents convencionais e registros internacionais de procedimentos percutâneos (SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS, Cypher-restenose)^{6-9,11}.

Custo do procedimento índice - O custo do procedimento índice foi calculado considerando duas diferentes perspectivas para o estudo. Para a perspectiva do pagador não-público, foram coletadas informações sobre o custo médio hospitalar

Tabela 1 - Estimativas basais do modelo analítico de decisão: fase do procedimento para stent convencional e stent recoberto por rapamicina

| Variáveis | SC | Variação | SR | Variação | Ref. |
|---|-------------|-------------|--------|------------|-------|
| Mortalidade do procedimento | 0,007 | 0,002-0,02 | 0,007 | 0,002-0,02 | 11,16 |
| Probabilidade de falha em dilatar ou passar a lesão | 0,025 | 0,015-0,05 | 0,025 | 0,025 | 17 |
| Probabilidade de cirurgia de urgência | 0,01 | 0,006-0,014 | 0,01 | 0,01 | 11,16 |
| Probabilidade de trombose subaguda | 0,0036 | 0,05-0,30 | 0,0036 | 0,05-0,30 | 17 |
| Probabilidade de IAM fatal em trombose subaguda | 0,087 | 0,05-0,10 | 0,087 | 0,05-0,10 | 17 |
| Taxa de reestenose angiográfica | | | | | |
| - Lesão nova | 0,30 | 0,10-0,50 | 0,06* | 0,02-0,15 | 11,18 |
| - Lesão de reestenose (múltiplo) | 0,54 (1,85) | (1,5-2,1) | 0,06 | 0,02-0,15 | 19 |
| Probabilidade de sintomas com reestenose angiográfica (revascularização do vaso-alvo) | 0,60 | 0,10-0,80 | 0,60 | 0,10-0,80 | 11,18 |
| Probabilidade de ICP (em caso de reestenose) | 0,88 | 0,50-1 | 0,88 | 0,50-0,74 | 20,21 |
| Probabilidade de CRM (em caso de reestenose) | 0,12 | 0-1 | 0,12 | 0-1 | 20,21 |
| Sucesso angiográfico | 0,97 | | 0,97 | | 16 |

* Redução relativa de risco de 80% em comparação com taxa de reestenose esperada com stent convencional. SC- stent convencional; SR- stent recoberto; Ref.- referência; IAM- infarto agudo do miocárdio; ICP- intervenção coronariana percutânea; CRM- cirurgia de revascularização do miocárdio.

Tabela 2 - Estimativas para o modelo: fase estável da cardiopatia isquêmica

| Variáveis | Basal | Variação | Ref. |
|--|-------|-----------|-------------|
| Mortalidade por CRM de emergência | 0,05 | 0,02-0,10 | 22 |
| Mortalidade por CRM eletiva | 0,03 | 0,05-0,05 | 22,23 |
| Mortalidade anual cardíaca após CRM | 0,01 | 0,01-0,05 | 23,24 |
| Mortalidade anual cardíaca após ICP | 0,02 | 0,01-0,05 | 23,24,25 |
| Probabilidade anual de eventos pós-ICP | 0,22 | 0,09-0,30 | 24,25 |
| - IAM não-fatal pós-ICP | 0,05 | 0,04-0,06 | 23,24,25 |
| - ICP tardia pós-ICP | 0,13 | 0,10-0,20 | 23,24,25,26 |
| - CRM tardia pós-ICP | 0,04 | 0,02-0,08 | 23,24,25 |
| Probabilidade anual de eventos pós-CRM | 0,09 | | |
| - IAM não-fatal pós-CRM | 0,03 | 0,02-0,07 | 23,24 |
| - ICP tardia pós-CRM | 0,03 | 0,02-0,04 | 23,24 |
| - CRM tardia pós-CRM | 0,03 | 0,01-0,06 | 23,24,26 |

Ref.- referência; CRM- cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP- intervenção coronária percutânea; IAM- infarto agudo do miocárdio.

Artigo Original

para intervenção coronária percutânea com colocação de *stent* convencional e de *stent* recoberto por rapamicina em oito diferentes hospitais do Brasil (tab. 2). Os valores obtidos foram gerais e baseados em informações fornecidas por instituições de referência. A estimativa basal utilizada no modelo foi a obtida da conta analítico-financeira de casos semelhantes em um hospital particular, ou seja, o valor efetivamente cobrado pelo prestador de serviço ao plano de saúde/paciente (tab. 3). As variações dos custos das outras instituições foram utilizadas nas análises de sensibilidade. Na perspectiva do pagador público, foram obtidos custos médios para as intervenções, considerando o sistema de saúde pública em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, utilizando como referências valores reembolsados por internações semelhantes. Para procedimentos percutâneos foi feita a análise de 436 casos realizados no ano de 2002, sendo 159 cirurgias de revascularização, 58 infartos agudos do miocárdio e 262 internações por insuficiência coronariana aguda. Para estratégia do uso de *stent* recoberto por rapamicina, foi adicionado o valor de mercado do *stent* ao valor pago pelo procedimento, pelo fato de o mesmo não ser contemplado na tabela do SUS (tab. 3).

Os honorários médicos não foram considerados nas análises basais, levando-se em conta o pressuposto de que estes seriam semelhantes entre as diferentes estratégias, independentemente do *stent* empregado. Entretanto, como para os procedimentos de reestenose também não estava contemplado esse dado, poderia haver um desequilíbrio na comparação. Nesse sentido, foram conduzidas análises de sensibilidade paralelas, adicionando um valor fixo (R\$ 400,00 a R\$ 1.200,00) por procedimento referente a honorários

médicos previstos na tabela da Associação Médica Brasileira (AMB). Na perspectiva do SUS, estes estão contemplados no valor total do procedimento. Da mesma forma, o custo adicional do antiagregante plaquetário clopidogrel por três a seis meses após o procedimento não foi considerado custo direto pela perspectiva do pagador, mas foi incluído nas análises de sensibilidade.

Custo do manejo da cardiopatia isquêmica estável - Os custos do manejo da cardiopatia isquêmica estável foram estimados em coorte de pacientes com cardiopatia isquêmica em acompanhamento clínico há quatro anos em ambulatório especializado de cardiologia. Essa coorte permitiu computar o custo médio com consultas médicas, testes diagnósticos invasivos e não-invasivos, outros exames laboratoriais e medicações atualmente prescritas para prevenção secundária e manejo de casos sintomáticos²². Na estimativa do custo anual para o manejo da cardiopatia isquêmica também foram considerados dois cenários: valores da tabela do SUS e valores de acordo com a tabela da AMB (análises de sensibilidade). Todos os custos incluídos consideraram valores médios no ano de 2003, em reais (R\$).

Análise dos dados - Para cada estratégia foram calculados o custo esperado e os desfechos clínicos descritos (sobrevida livre de eventos em um ano, expectativa de vida em anos de vida). As estratégias foram listadas em ordem crescente de custo, sendo aquelas com benefício menor, mas com custo maior, excluídas por dominância. Para as estratégias com custo e benefício maiores, foi calculada a relação de custo-efetividade adicional em comparação com aquela imediatamente de menor valor. Para todas as variáveis consideradas no modelo,

Tabela 3 - Estimativas para o modelo: custos dos procedimentos e ambulatoriais

| | SUS | | Convênios/particular | |
|---|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| Variáveis | SC | SR | SC | SR |
| Procedimento índice | R\$ 4.210,00 | R\$ 11.762,00 | R\$ 10.195,00 | R\$ 15.889,00 |
| (stent, médio) | R\$ 2.707,00 | R\$ 10.320,00 | R\$ 4.527,00 | R\$ 10.320,00 |
| Manejo da reestenose | | | | |
| - ACTP + stent* | R\$ 1.738,00 | | R\$ 3.930,00 | |
| - ACTP + stent rapamicina** | R\$ 2.577,00 | | R\$ 4.567,00 | |
| - ICP c/ stent rapamicina*** | R\$ 10.787,00 | | R\$ 15.247,00 | |
| Cirurgia de revascularização | | | | |
| - Eletiva | R\$ 5.967,00 | | R\$ 21.826,00 | |
| - Emergência | R\$ 8.950,50 | | R\$ 26.214,00 | |
| IAM índice | R\$ 5.155,00 | | R\$ 11.812,00 | |
| Anual pós-ICP ou CRM estável, sem eventos | R\$ 1.383,00 | | R\$ 1.465,00 | |
| Cateterismo cardíaco | R\$ 539,00 | | R\$ 1.276,00 | |
| ICP médio/ACTP por balão | R\$ 4.210,00/R\$ 1.442,00 | | R\$ 10.195,00/R\$ 3.432,00 | |
| Morte por DAC | R\$ 2.577,00 | | R\$ 5.906,00 | |

* Manejo da reestenose com angioplastia com balão + 11% stent convencional. ** Manejo da reestenose com angioplastia com balão + 11% stent recoberto por rapamicina. *** Manejo da reestenose com intervenção coronária percutânea + stent recoberto por rapamicina. SUS- Sistema Único de Saúde; SC- stent convencional; SR- stent recoberto; ACP- angioplastia com balão; ICP- intervenção coronária percutânea; IAM- infarto agudo do miocárdio; CRM- cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC- doença arterial coronária.

foram realizadas análises de sensibilidade de uma e duas entradas, dentro de variações disponíveis na literatura ou plausíveis clinicamente. Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, foi conduzida uma simulação de Monte Carlo com dez mil tentativas aleatórias. O modelo e as análises foram conduzidos no programa para árvore de decisão DATA (Treeage Software Inc., versão 4.8, 2003).

Resultados

Efetividade das estratégias - A sobrevida em um ano livre de reestenose foi de 92,7% com o uso de *stent* recoberto por rapamicina, de 78,8% com o uso de *stent* convencional e de 78,8% com o uso de *stent* recoberto por rapamicina somente para os casos de reestenose com *stent* convencional (tab. 4). A diferença absoluta entre as duas primeiras estratégias foi de 14%, semelhante aos resultados do ensaio clínico SIRIUS e análises agregadas¹¹. Não houve diferença significativa entre as duas últimas estratégias, pois o benefício do *stent* recoberto por rapamicina somente é oferecido após a ocorrência do desfecho reestenose.

Usando esses pressupostos descritos, o modelo analítico previu que, para indivíduos com 50 anos de idade, sintomáticos, com lesão coronariana e indicação de procedimento de revascularização, a expectativa de vida é muito semelhante entre todas as estratégias avaliadas (18,5 a 19 anos de vida), certamente inferior aos 25 anos esperados para a população brasileira em geral no ano de 2001 (www.ibge.com.br).

Custos das estratégias - Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, o custo no primeiro ano de manejo da lesão coronariana índice foi de R\$ 14.024,00 com o uso de *stent* convencional, de R\$ 15.128,00 com o uso de *stent* convencional seguido de *stent* recoberto nos casos de reestenose, e de R\$ 17.840,00 com *stent* recoberto por rapamicina. A diferença de custo entre o uso de *stent* convencional e de *stent* com rapamicina foi de R\$ 3.816,00 (fig. 3). O custo ao longo da vida estimado para o uso de *stent* convencional foi de R\$ 86.218,00 ou R\$ 4.668,00 por ano;

para o uso de *stent* com rapamicina, o custo total foi de R\$ 85.803,00 ou R\$ 4.617,00 por ano; e o uso inicial de *stent* convencional seguido de *stent* com rapamicina para os casos de reestenose foi de R\$ 80.913,00 ou R\$ 4.377,00 por ano.

Sob a perspectiva de instituições públicas do SUS, o custo no primeiro ano de manejo da lesão coronariana índice foi de R\$ 5.788,00 com o uso de *stent* convencional, de R\$ 7.102,00 com o uso de *stent* convencional seguido de *stent* recoberto nos casos de reestenose, e de R\$ 12.708,00 com o uso de *stent* recoberto por rapamicina. A diferença de custo entre usar *stent* convencional e *stent* com rapamicina foi de R\$ 6.619,00. O custo ao longo da vida estimado para o uso de *stent* convencional foi de R\$ 47.643,00 ou R\$ 2.570,00 por ano; para o uso de *stent* com rapamicina, esse custo total foi de R\$ 53.565,00 ou R\$ 2.877,00 por ano; e para o uso inicial de *stent* convencional seguido de *stent* com rapamicina para os casos de reestenose foi de R\$ 47.604,00 ou R\$ 2.566,00 por ano.

Custo-efetividade das estratégias - Sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares, a sobrevida livre de eventos em um ano foi superior com o *stent* recoberto por rapamicina, mas a um custo total também maior, resultando em relação de custo-efetividade adicional de R\$ 27.403,00 por evento evitado em um ano (tab. 4). A estratégia de utilizar *stent* recoberto somente para os casos que tiveram **reestenose após implante de *stent* convencional** teve custo cumulativo maior quando comparado ao do uso de *stent* convencional, mas com o mesmo benefício clínico, tendo sido a relação de custo-efetividade considerada dominada do ponto de vista econômico neste desfecho em curto prazo.

Sob a perspectiva de instituições públicas, a sobrevida livre de eventos em um ano foi superior com o *stent* recoberto por rapamicina, mas a um custo total também maior, resultando em relação de custo-efetividade adicional de R\$ 47.529,00 por evento evitado em um ano. A relação de custo-efetividade na estratégia de usar *stent* recoberto somente para os casos de **reestenose após implante de *stent* convencional** também foi considerada dominada nesse cenário.

Análise de sensibilidade - Algumas variáveis tiveram

Tabela 4 - Relação de custo-efetividade das estratégias, perspectiva de convênio e particulares e Sistema Único de Saúde

| Estratégia | Efetividade em um ano | Diferença de efetividade | Custo (R\$) | Diferença de custo (R\$) | Relação de C/E adicional |
|---|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Perspectiva de convênios particulares | | | | | |
| - <i>Stent</i> convencional | 78,8 | - | 14.024,00 | | |
| - <i>Stent</i> convencional seguido de rapamicina (em caso de reestenose) | 78,8 | 0,01 | 15.128,00 | 1.104,00 | Dominada |
| - <i>Stent</i> recoberto por rapamicina | 92,7 | 13,8 | 17.840,00 | 3.816,00 | R\$ 27.403,00 |
| Perspectiva do SUS | | | | | |
| - <i>Stent</i> convencional | 78,8 | - | 5.788,00 | | |
| - <i>Stent</i> convencional seguido de rapamicina (em caso de reestenose) | 78,8 | 0,01 | 7.102,00 | 1.314,00 | Dominada |
| - <i>Stent</i> recoberto por rapamicina | 92,7 | 13,8 | 12.708,00 | 6.619,00 | R\$ 47.529,00 |

C/E- custo-efetividade; SUS- Sistema Único de Saúde.

Artigo Original

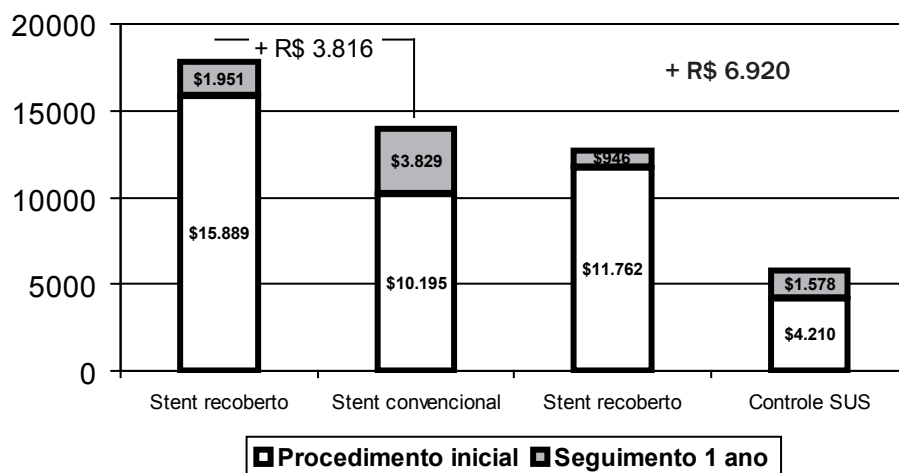


Fig. 3 - Custos em saúde no período de um ano no modelo brasileiro para sistema de convênios e privado e SUS (valores em R\$ – 2003). SUS- Sistema Único de Saúde.

impacto significativo nos resultados. Do ponto de vista clínico, a probabilidade de sintomas na presença de reestenose angiográfica, a probabilidade estimada de reestenose basal com o *stent* convencional e a redução de risco esperada com *stent* recoberto tiveram impacto nas estimativas. Quanto maior a probabilidade de sintomas mais favorável o uso de *stent* recoberto por rapamicina. Por exemplo, aumentando esse índice de probabilidade de sintomas por reestenose angiográfica de 60% para 88%, a sobrevida livre de eventos com *stent* convencional cairia de 78% para 71% e com *stent* recoberto, de 93% para 90%, resultando em relação de custo-efetividade adicional do *stent* recoberto de R\$ 6.744,00 por evento evitado, sob a perspectiva de instituições conveniadas e particulares. A inclusão dos custos dos honorários médicos não alterou os achados. A relação de custo-efetividade do *stent* recoberto em comparação com o *stent* convencional passou de R\$ 27.403,00 para R\$ 26.860,00, considerando-se o valor de R\$ 400,00 para essa variável sob a perspectiva dos convênios.

Sob a perspectiva do SUS, o modelo também se mostrou robusto na maioria das variáveis e pressupostos considerados. As variáveis que mais influenciaram os resultados foram: probabilidade de sintomas na presença de reestenose angiográfica, probabilidade estimada de reestenose basal com o *stent* convencional, e redução de risco esperada com *stent* recoberto. Em relação ao custo, novamente, o custo do *stent* com rapamicina e o custo do manejo da reestenose foram determinantes dos achados.

Sob a perspectiva de instituições particulares e conveniadas, a probabilidade basal de reestenose com *stent* convencional é um determinante da efetividade e do custo de ambas as estratégias. Considerando-se a reestenose clínica esperada inferior a 20%, a relação de custo-efetividade para o *stent* recoberto fica muito mais desfavorável, superior a R\$ 50.000,00 por sobrevida em um ano livre de eventos. Por outro lado, em situações com reestenose esperada superior a 40%, a relação de custo-efetividade é inferior a R\$

15.000,00 por sobrevida em um ano livre de eventos (fig. 4). Essa tendência repetiu-se na análise sob a perspectiva de instituições públicas do SUS (fig. 4).

Alguns determinantes econômicos também influenciaram os resultados, mudando a proporção entre as estratégias. Entre eles, o custo do procedimento índice, basicamente o custo do *stent* recoberto por rapamicina e do *stent* convencional, bem como sua proporção e o custo do tratamento da reestenose tiveram efeito nos dados obtidos. Sob a perspectiva de instituições particulares ou conveniadas, se o valor do *stent* com rapamicina fosse inferior a R\$ 6.600,00, seu uso seria estratégia dominante sob os pontos de vista clínico e econômico em relação ao *stent* convencional. Na faixa entre R\$ 6.600,00 e R\$ 8.000,00, resultaria custo adicional inferior a R\$ 10.000,00 por evento evitado; entre R\$ 8.000,00 e R\$ 9.400,00, o custo adicional ficaria entre R\$ 10.000,00 e R\$ 20.000,00 (fig. 4). Modificando-se outro parâmetro concomitantemente (probabilidade de reestenose basal quando superior a 40%), esses valores para o *stent* com rapamicina seriam de R\$ 7.500,00, R\$ 9.300,00 e R\$ 11.100,00 para as faixas de preços acima, respectivamente. A figura 4 demonstra que as mesmas tendências foram encontradas sob a perspectiva de instituições públicas do SUS, mas com valores mais elevados.

O custo da reestenose também influenciou as relações obtidas. Com o aumento desse custo, semelhante para ambas as estratégias, a estratégia mais atraente é a do *stent* recoberto. Sob a perspectiva de particulares e convênios, se o custo da reestenose for inferior a R\$ 10.000,00, o uso do *stent* com rapamicina terá custo adicional superior a R\$ 20.000,00 por reestenose evitada; se o custo do manejo da reestenose for entre R\$ 10.000,00 e R\$ 19.000,00, a relação de custo-efetividade adicional para o *stent* recoberto será de R\$10.000,00 a R\$ 20.000,00 por evento evitado; e se o custo da reestenose for superior a R\$ 19.000,00, o custo por evento evitado é inferior a R\$ 10.000,00.

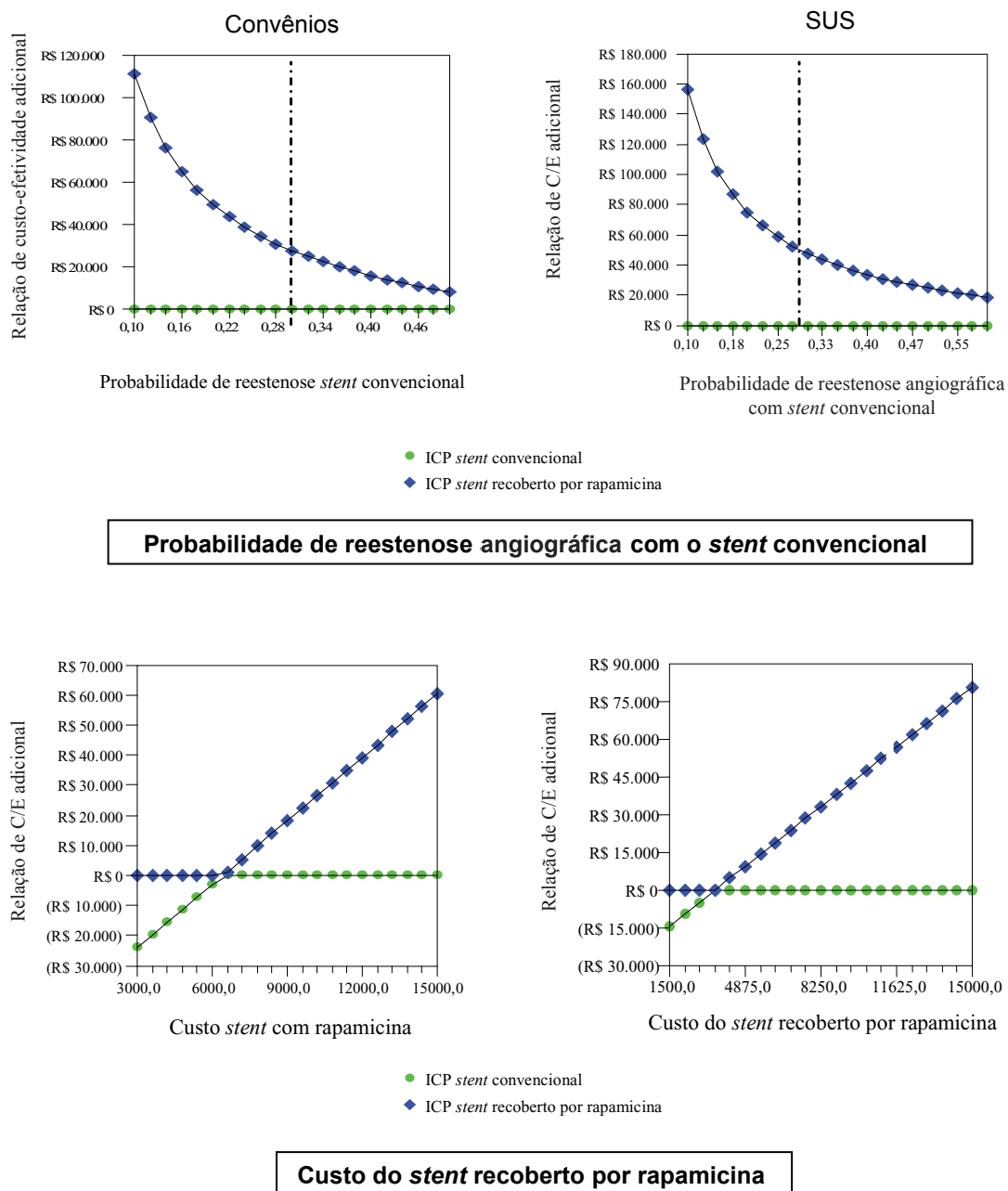


Fig. 4 - Parte superior. Análise de sensibilidade da probabilidade de reestenose angiográfica com o stent convencional. Parte inferior. Análise de sensibilidade do custo do stent recoberto com rapamicina. Os gráficos da esquerda são baseados na perspectiva de instituições conveniadas e particulares, e os da direita são baseados na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Custo-efetividade das estratégias por ano de vida salvo -
Sob a perspectiva de convênios e particulares, a expectativa de vida foi menor com a intervenção coronária percutânea com stent convencional, seguida do stent convencional mais rapamicina em caso de reestenose, e maior com o stent recoberto por rapamicina. O custo total foi maior para esta

última estratégia e menor para o uso do stent recoberto somente em casos de reestenose. A comparação entre stent recoberto nos casos de reestenose e stent com rapamicina resultou em relação de custo-efetividade adicional de R\$ 49.464,00 por ano de vida salvo.

Sob a perspectiva do SUS, os resultados foram semelhantes,

Artigo Original

com valores superiores na relação de custo-efetividade, resultando em relação de custo-efetividade adicional de R\$ 356.354,00 por ano de vida salvo.

É importante ressaltar que, embora as estimativas demonstrem relação de custo-efetividade adicional elevada com *stent* recoberto e dominada para o *stent* convencional, a análise de Monte Carlo com dez mil simulações sugere que as estratégias são muito semelhantes, próximas a valores entre R\$ 0,00 e R\$ 10.000,00 por ano de vida salvo. Em mais de 75% das simulações, as relações de custo-efetividade foram inferiores a esses valores, para ambos os cenários.

Discussão

As técnicas na área de saúde estão evoluindo rapidamente, a uma velocidade sem precedentes. Associado a isso, em algumas áreas, como a cardiologia, ensaios clínicos randomizados estão sendo conduzidos, praticamente, em paralelo à comercialização dos produtos. Isso foi observado em meados da década de 1990 com os *stents* convencionais e agora com os *stent* recobertos por medicamentos. Uma pesquisa realizada pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, prévia à liberação de registro dos *stents* recobertos, sinalizava que, após um ano, o percentual de uso de *stents* desse tipo alcançaria 77% do total de dispositivos utilizados em intervenções percutâneas. Esses dados, embora interessantes, pois reforçam a adesão dos médicos cardiologistas aos avanços na área, são percebidos com preocupação no que se refere à saúde financeira das instituições. Por esse motivo, é imprescindível a quantificação dos benefícios clínicos de novas técnicas bem como de seus custos, e, em havendo incremento de ambos, se os custos estão em uma proporção razoável em relação ao ganho em saúde que oferecem.

Neste trabalho, foi avaliada a relação de custo-efetividade de três estratégias, comparando o emprego de *stent* convencionais e de *stents* recobertos por rapamicina por meio de um modelo analítico de decisão aplicável à prática da cardiologia intervencionista brasileira. Observou-se que o maior custo inicial do *stent* recoberto é parcialmente compensado ao longo do primeiro ano. Comparativamente, a diferença de custos em um ano entre o *stent* convencional e o *stent* recoberto por rapamicina foi de R\$ 3.816,00 sob a perspectiva de convênios e de R\$ 6.619,00 sob a perspectiva do SUS, com relação de custo-efetividade em um ano por evento evitado de R\$ 27.403,00 para os convênios e de R\$ 47.643,00 para o SUS. Em nosso meio, não estão estabelecidos quais custos adicionais são considerados aceitáveis para determinado benefício clínico de uma intervenção. Os sistemas de saúde norte-americano e canadense usam o referencial de US\$ 50.000,00 por QALY e, mais recentemente, de US\$ 10.000,00 por evento maior evitado^{12,15} como um emprego razoável dos recursos em saúde. Com base nessas referências internacionais, as relações de custo-efetividade do *stent* recoberto por rapamicina poderiam ser consideradas economicamente atrativas para convênios e particulares.

A estratégia de usar *stent* recoberto por rapamicina foi ainda mais favorável em certos subgrupos de pacientes, como aqueles de alto risco de reestenose e aqueles com elevado

custo no manejo de reestenose. Além disso, dependendo do valor do *stent* recoberto por rapamicina, a estratégia do uso rotineiro dessa intervenção pode ser dominante ou mais atrativa do ponto de vista de custo-efetividade na perspectiva dos convênios. Embora a mesma tendência tenha sido observada sob a perspectiva do SUS, os valores foram sempre mais elevados.

Até o momento, diversos autores já avaliaram a relação de custo-efetividade dos *stents* recobertos por medicamentos em relação ao *stent* convencional em outros países. Cohen e cols.¹³ demonstraram, em modelo analítico, custo por evento evitado de US\$ 1.650,00 por procedimento de revascularização evitado e de US\$ 27.500,00 por QALY¹². Outro estudo americano avaliando o *stent* recoberto por paclitaxel apresentou resultados semelhantes, US\$ 4.678,00 e US\$ 47.798,00, respectivamente²⁷. Por outro lado, análises econômicas canadenses demonstraram que, de modo geral, os *stents* recobertos não são uma técnica com boa relação de custo-efetividade, exceto talvez quando empregados em pacientes de alto risco. Os resultados apresentados, segundo as perspectivas de diferentes províncias, foram bastante díspares, variando de 12.000 a 20.000 dólares canadenses por revascularização evitada a 438.415 a 2.221.692 dólares canadenses por QALY^{13, 28-30}. Não muito diferentes dos resultados apresentados por outros países, como Austrália e Itália³¹.

Até o momento, não há registro de análises econômicas formais de custo-efetividade no Brasil. Em um estudo observacional, Quadros e cols.³² estimaram a custo-efetividade da substituição do *stent* convencional por *stent* recoberto em uma coorte de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea em instituição pública no Brasil. Calculou-se que se fosse empregado *stent* recoberto, haveria incremento nos custos de R\$ 9.524,00 por paciente, com custo por evento evitado superior a R\$ 190.000,00. Esses valores foram muito mais elevados que os descritos em outros estudos, provavelmente pelo percentual observado de revascularização em vaso-alvo de apenas 5,8% na coorte avaliada com vasos de grande calibre³².

Ao contrário dessas avaliações econômicas baseadas em modelos analíticos, Kaiser e cols.¹⁵ conduziram ensaio clínico randomizado pragmático sob a perspectiva do sistema de saúde suíço, encontrando resultados clínicos semelhantes aos dos estudos SIRIUS e TAXUS. Sob a perspectiva do sistema suíço, o uso de *stent* recoberto teve incremento de 905 euros nos custos acumulados em seis meses, resultando em custo por procedimento evitado de 18.311 euros e de 72.283 euros por QALY ganha. Na interpretação dos autores, os resultados não foram favoráveis à incorporação dessa técnica.

Grande parte da variação dos resultados econômicos pode ser explicada por peculiaridades de cada sistema e, principalmente, pela diferença de custo com o *stent* recoberto. Além disso, a estimativa inicial dos ensaios clínicos sobre o benefício dos *stents* recobertos varia com a interpretação dos autores sobre o efeito em sua prática clínica.

A relação de custo-efetividade insatisfatória dos *stents* recobertos descrita pode ser aprimorada de três modos: 1) com o aumento da efetividade clínica dos mesmos, considerando os resultados em médio prazo dos ensaios clínicos, em que maior benefício poderia ocorrer em termos de sistema de saúde

após os primeiros dois anos; 2) reduzindo os custos dos *stents* recobertos, já que todas as análises de sensibilidade apontam para a necessidade de redução de preço; e 3) assegurando o uso dos *stents* recobertos em subgrupos de pacientes de alto risco, nos quais a incidência de reestenose estimada seria superior a três vezes o valor referencial. Segundo achados deste estudo, seria razoável considerar mais custo-efetivo seu emprego em pacientes com diabetes, em pacientes com vasos pequenos ou naqueles candidatos a cirurgia de revascularização em caso de desenvolvimento de reestenose.

Igualmente relevante, embora fuja ao escopo deste estudo, é a estimativa do impacto financeiro da adoção de *stents* recobertos nos setores tanto público como privado, caso se opte por sua inclusão. Por exemplo, na análise do impacto econômico da substituição total ou parcial dos *stents* recobertos por drogas utilizando dados de 2005 de procedimentos no SUS, excluindo-se casos de angioplastia sem implante de *stent* e angioplastia primária, foram realizados aproximadamente 27.500 procedimentos. Considerando-se o uso de 1,2 *stent* por procedimento, teriam sido implantados aproximadamente 33.040 *stents* (média de 2.294 por mês). A substituição de *stent* convencional por *stent* recoberto por medicamentos em 20% dos casos (alto risco), a um custo adicional de R\$ 4.020,00, poderia ter impacto superior a R\$ 26.000.000,00 no período de um ano, mesmo com o preço do *stent* recoberto reduzido à metade do atualmente praticado no mercado brasileiro (R\$ 6.600,00 para o recoberto e R\$ 2.580,00 para o convencional). Alguns autores argumentam que esse incremento inicial seria parcialmente compensado pela redução de novos procedimentos em futuro próximo e maior eficiência do sistema³³. Entretanto, não é possível estabelecer se ocorrerá redução real de custos, na medida em que pode haver aumento do número efetivo de pacientes atendidos com doença arterial coronária.

Algumas considerações são importantes quando da interpretação dos achados deste estudo. Em primeiro lugar, a estimativa incorporada do benefício clínico do *stent* recoberto foi aquela descrita nos ensaios clínicos randomizados, em que foi empregada angiografia de controle definida por protocolo. É conhecido que esses ensaios tendem a superestimar a indicação de procedimentos percutâneos³¹, fato confirmado na publicação de registros de pacientes submetidos a implante de *stent* recoberto em que a redução absoluta das taxas de reestenose tem sido inferior à dos ensaios clínicos^{33,34}. Em segundo lugar, trata-se de um modelo analítico hipotético, em que se buscou reconstruir a prática para a maioria das situações clínicas, embora reconhecidamente exista muita heterogeneidade nessa área. Em terceiro lugar, tanto o

sistema público como o de medicina suplementar no Brasil apresentam peculiaridades em algumas regiões e Estados, que podem não ter sido representadas nos pressupostos do modelo. De qualquer forma, foi buscada, como referencial, a prática clínica reconhecida e preconizada em diretrizes, com o emprego de um modelo válido em estudos semelhantes.

Recentemente, evidências têm emergido indicando a possibilidade de que *stents* recobertos possam apresentar trombose tardia, evento que poderia ser associado à suspensão da dupla terapia antiagregante plaquetária³⁵. Estudos de necropsias de pacientes que morreram após implante de *stent* sugerem que o risco de trombose tardia teria como mecanismo fundamental a endotelização inapropriada no local de implante de *stents* recobertos³⁶. Por essa razão, alguns autores têm recomendado que a dupla proteção antiplaquetária seja mantida por pelo menos um ano ou mais³⁷. Adicionalmente, uma meta-análise recente³⁸⁻⁴⁰ sugeriu que o uso de *stents* recobertos poderia ser associada a aumento de mortalidade não-cardíaca a partir de dois anos de acompanhamento. Como esses dados ainda não foram confirmados por ensaios clínicos específicos, o presente estudo avaliou as relações de custo-efetividade considerando a utilização de dupla proteção antiplaquetária por três meses para os *stents* recobertos por rapamicina. Entretanto, se houver indicação de uso prolongado de dois antiagregantes plaquetários, os custos calculados para o *stent* recoberto devem ser ainda maiores.

Apesar de os resultados apresentados sugerirem relação custo-efetividade desfavorável para o uso de rotina dos *stents* recobertos, espera-se que no futuro essa técnica continue a evoluir, que os custos sejam reduzidos e que os benefícios sejam otimizados, a exemplo do ocorrido com *stents* convencionais há uma década. De qualquer forma, é o momento para a comunidade cardiológica se mobilizar na coleta prospectiva, validada e representativa de dados sobre a prática clínica, desfechos e custos em longo prazo dos procedimentos e das intervenções realizadas na cardiologia. Seguindo modelos adotados por outros países³⁹, um sistema atuante poderá fornecer informações concretas sobre o benefício, o custo e o desempenho das técnicas em uso e daquelas emergentes, permitindo o uso seguro e racional baseado na realidade brasileira.

Potencial Conflito de interesses

O presente estudo foi patrocinado pela *Cordis do Brasil*, empresa que produz *stent* recoberto com rapamicina. Os autores tiveram plena autonomia na análise, interpretação e redação dos resultados.

Referências

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 489-95.
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501.
3. Versaci F, Gasparone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med*. 1997; 336: 817-22.
4. Sousa AG, Mattos LA, Campos Neto CM, Carvalho HG, Stella FP, Nunes G. Intervenções percutâneas para revascularização do miocárdio no Brasil em 1996 e 1997 comparadas às do biênio 1992 e 1993. Dados do registro CENIC. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 70: 423-30.

Artigo Original

5. Mangione JA. Intervenção coronária percutânea no Brasil. Quais são os nossos números? *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006; 14: 267-72.
6. Souza JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by Sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001; 104: 533-8.
7. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1773-80.
8. Leon MB, Moses JW, Popma JJ. A multicenter randomized clinical study of the Sirolimus-eluting stent in native coronary lesions: angiographic results. *Circulation*. 2002; 106: II-393.
9. e-Cypher Investigators. E-Cypher – an international internet-based registry of the Cypher™ Sirolimus-eluting coronary stent. Presented at Cordis Symposium at PCR, Paris, May; 2003.
10. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004; 14: 364: 583-91.
11. Moses JW, Leon MB, Poma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1315-23.
12. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 777-86.
13. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. Cost-effectiveness of Sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses. *Circulation*. 2004; 110: 508-14.
14. Shrive FM, Manns BJ, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA. Economic evaluation of Sirolimus-eluting stents. *Can Med Assoc J*. 2005; 172: 345-51.
15. Kaiser C, Rocca HPB, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al., for the BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third generation bare-metal stent in a real world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366: 921-9.
16. Cohen D, Breall JA, Ho KKL, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision analytic model. *Circulation*. 1994; 89: 1859-74.
17. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1096-103.
18. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003; 108: 43-7.
19. Goldberg SL, Loussarian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (4): 1019-25.
20. Saia F, Lemos PA, Sianos G, Degertekin M, Lee CH, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 200-3.
21. Ajani AE, Waksman R, Cheneau E, Cha DH, McGlynn S, Castagna M, et al. The outcome of percutaneous coronary intervention in patients with in-stent restenosis who failed intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 551-6.
22. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1569-76.
23. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 51-8.
24. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 965-70.
25. de Feyter PJ, Serruys PW, Unger F, Beyar R, De Valk V, Milo S, et al. Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. *Circulation*. 2002; 105: 2367-72.
26. Hausleiter J, Kastrati A, Mehili J, Dotzer F, Schuhen H, Dirschinger J, et al., for the ISAR-SMART Trail investigators. Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol*. 2002; 89: 58-60.
27. Yock CA, Boothroyd DB, Owens DK, Winston C, Hlatky MA. Projected long-term costs of coronary stenting in multivessel coronary disease based on the experience of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am Heart J*. 2000; 140: 556-64.
28. Bakhai A, Stone G, Mahoney E, Lavelle TA, Schi C, Berezin RH, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 253-61.
29. Bowen J, Hopkins R, He Y, Blackhouse G, Lazzam C, Tu J, et al. Systematic review and cost-effectiveness analysis of drug eluting stents compared to bare metal stents for percutaneous coronary interventions in Ontario: interim report for the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Hamilton, Ontario, Canada: Program for Assessment of Technology in Health, McMaster University; December 2005. Report No. HTA002-0512. Contract No. 06129. Available at: <<http://www.path-hta.ca/DESreport.pdf>>.
30. Mittmann N, Brown A, Seung SJ. Drug eluting stents: an economic evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. [Technology Overview, n. 15].
31. Brophy JM. The dollars and sense of drug-eluting stents. *Can Med Assoc J*. 2005; 172: 361-2.
32. Quadros AS, Gottschall CAM, Sarmiento-Leite R. Custo-efetividade dos stents revestidos com drogas em vasos de grande calibre. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006; 14: 306-11.
33. Ryan J, Cohen DJ. Are drug-eluting stents cost-effective? It depends on whom you ask. *Circulation*. 2006; 114: 1736-44.
34. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents. The price is not right. *Circulation*. 2006; 114: 1745-54.
35. Yakovou I, Schimidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful stent implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293: 2126-30.
36. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluted stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 193-202.
37. Colombo A, Corbett SJ. Drug-eluting stent thrombosis: increasingly recognized but too frequently overemphasized. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 203-5.
38. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluted vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2784-814.
39. Williams DO, Abbott JD, Kip KE, DEScover Investigators. Outcomes of 6,906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation*. 2006; 114: 2154-62.
40. Chew DPB. Cost-effectiveness of drug-eluting stents: if only things were equal. They reduce rates of restenosis but not mortality or infarction – so are they worth it? *Med J Aust*. 2005; 182: 376-7.