

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CUSTO-EFETIVIDADE DE DESFIBRILADORES
IMPLANTÁVEIS NO BRASIL: ANÁLISE EM
PREVENÇÃO PRIMÁRIA NO SETOR PÚBLICO**

Rodrigo Antonini Ribeiro

Orientador: Prof^a. Dr^a. Carísi Anne Polanczyk

Porto Alegre, Dezembro de 2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CUSTO-EFETIVIDADE DE DESFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS
NO BRASIL: ANÁLISE EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA NO SETOR
PÚBLICO**

Rodrigo Antonini Ribeiro

Orientador: Prof^ª. Dra. Carísi Anne Polanczyk

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo, PPG Epidemiologia, UFRGS

Prof. Dr. Eduardo Bartholomay, UFRGS e PUC-RS

Prof^a. Dra. Paola Zucchi, UNIFESP

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marco Antônio e Beatriz, por lançarem as bases para o meu desenvolvimento como pessoa, e aos demais membros da minha família, especialmente à minha irmã Luciana, pela presença tanto nas horas boas como nas difíceis.

À minha namorada Anelise, por seu amor e companheirismo em todas as horas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo aprendizado proporcionado durante esses 2 anos.

Aos demais co-autores desse trabalho, especialmente ao acadêmico de medicina Steffan Stella, pelo apoio e esforço para concretização desse trabalho.

E, por último, à minha orientadora, Prof^a Carisi Polanczyk, exemplo de pessoa e profissional com quem convivo desde a graduação, passando pela residência médica e agora na pós-graduação, por sua dedicação e atuação sempre correta, tanto como orientadora como em suas demais atividades.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Abreviaturas e Siglas | 6 |
| Resumo | 3 |
| Abstract | 10 |
| 1. APRESENTAÇÃO | 11 |
| 2. INTRODUÇÃO | 12 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 13 |
| 3.1. Considerações referentes a estudos de custo efetividade | 13 |
| 3.2. Considerações sobre o cardio-desfibrilador implantável | 16 |
| 3.3. Terapias farmacológicas com impacto sobre mortalidade em insuficiência cardíaca | 18 |
| 3.4. Estudos sobre utilização de cardio-desfibriladores implantáveis em insuficiência cardíaca | 19 |
| 3.5. Estudos de custo-efetividade sobre desfibriladores implantáveis | 25 |
| 3.6. Utilização de cardio-desfibrilador implantável no Brasil | 30 |
| 3.7. Considerações finais | 31 |
| 4. OBJETIVOS | 33 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 34 |
| 6. ARTIGO | 42 |
| 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 52 |
| 8. ANEXOS | |
| a. Anexo 1 - Projeto de Pesquisa | 75 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABREVIATURAS GERAIS

AIH – Autorização de Internação Hospitalar

CDI – Cardio-desfibrilador implantável

CE – Custo-efetividade

ECR – Ensaio clínico randomizado

I-ECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – Intervalo de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

NYHA – New York Heart Association

QALY – Quality adjusted life years

SUS – Sistema Único de Saúde

ABREVIATURAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS

AMIOVIRT – Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Randomized
Trial

AVID – The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Trial

CABG-PATCH – Coronary Artery Bypass Graft (CABG) PATCH Trial

CASH – The Cardiac Arrest Study Hamburg

CAT – The Cardiomyopathy Trial

CIDS – Canadian Implantable Defibrillator Study

COMPANION – Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure

DEFINITE – Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation

DINAMIT – Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

MADIT – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

MUSTT – Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

RESUMO

Introdução: Inúmeras evidências apontam para o benefício do cardio-desfibrilador implantável (CDI) em prevenção primária de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Apesar da disseminação do uso de CDI também em países em desenvolvimento, nenhum trabalho avaliou a sua custo-efetividade nesse tipo de cenário.

Objetivo: Avaliar a custo-efetividade do CDI em pacientes com ICC na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Foi construído um modelo de Markov para a avaliação da relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do CDI em relação à terapia convencional, em pacientes com ICC em classe funcional II e III na linha de base. O desfecho analisado foi anos de vida salvos ajustados pela qualidade (AVAQ). O horizonte temporal foi de 20 anos. Dados sobre efetividade, complicações, mortalidade e utilidade foram buscados em ensaios clínicos e estudos de coorte através do portal Pubmed. Os custos incluídos foram retirados das tabelas do SUS. A robustez do modelo foi avaliada por simulação de Monte Carlo. Análises de sensibilidade univariadas foram feitas nos parâmetros mais importantes. **Resultados:** A relação de custo-efetividade da terapia com CDI, em relação ao tratamento convencional, foi de R\$ 68.318/AVAQ. Nas análises de sensibilidade, os resultados se mostraram mais sensíveis ao custo da troca do CDI e da sua bateria, ao tempo de substituição da mesma e à efetividade do CDI. A análise de Monte Carlo mostrou somente 2% das simulações abaixo do limiar de R\$ 37.311 por AVAC, o qual foi definido pela multiplicação por três do Produto Interno Bruto per capita brasileiro. Na simulação do modelo em uma coorte hipotética de pacientes mais graves, com características mais semelhantes à população do estudo MADIT-I e assumindo mesma efetividade do CDI, a relação de custo-efetividade incremental foi de R\$ 23.739/AVAC.

Conclusões: No cenário Brasileiro, onde o custo do CDI é proporcionalmente mais elevado do que em países desenvolvidos, o CDI apresenta uma RCEI elevada. Estratégias para melhorar efetividade do dispositivo e diminuir custos associados devem ser perseguidas.

ABSTRACT

Background: Several studies have demonstrated the effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter–defibrillators (ICDs) in chronic heart failure (CHF) patients. Despite its widespread use in developing countries, limited data exist on its cost-effectiveness in these settings. **Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of ICD in CHF patients under the perspective of the Brazilian Public Healthcare System (PHS). **Methods:** We developed a Markov model to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of ICD compared to conventional therapy in patients with CHF and New York Heart Association class II and III at baseline. Effectiveness was evaluated in quality-adjusted life years (QALYs). Time horizon was 20 years. We searched MEDLINE for clinical trials and cohort studies to estimate data from effectiveness, complications, mortality and utilities. Costs from the PHS were retrieved from national codebook. The model's robustness was tested in a Monte Carlo simulation. One-way sensitivity analysis was performed in most important variables. **Results:** ICER was R\$ 68,318/QALY. Results were most sensitive to costs related to the device; ICD effectiveness also had influence on the results. Monte Carlo simulation showed only 2% of trials bellow the threshold of R\$ 37,311, which was set by multiplying Brazil's gross domestic product per head by three. In a simulation resembling MADIT-I population survival and ICD benefit, the ICER was R\$ 23,739/QALY. **Conclusion:** In a Brazilian scenario, where ICD cost is proportionally more elevated than in developed countries, ICD has an elevated ICER. Strategies to improve device effectiveness and diminish associated costs should be pursued.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Custo-Efetividade de Desfibriladores Implantáveis no Brasil: Análise em Prevenção Primária no Setor Público”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 14 de Dezembro de 2007. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

O cardio-desfibrilador implantável é um dispositivo com o potencial de interromper arritmias potencialmente fatais. Os primeiros ensaios clínicos envolvendo o mesmo começaram a ser publicados na segunda metade da década de 90, tendo comprovado sua eficácia primeiramente para pacientes com histórico de arritmias potencialmente fatais. Posteriormente, esse dispositivo passou a ser estudado em pacientes com insuficiência cardíaca, tendo em vista a alta mortalidade desse grupo de pacientes em decorrência de arritmias cardíacas. A redução média de mortalidade nesse grupo de pacientes foi de 25%, o que justificaria o uso desse dispositivo em ampla escala se considerássemos apenas o parâmetro de eficácia.

Entretanto, os gastos crescentes em saúde e o surgimento cada vez maior de novas tecnologias com efetividade comprovada porém de alto custo nos confrontam com a necessidade de avaliações de eficiência, onde não somente o benefício da terapia mas também os recursos necessários na utilização da mesma precisam ser avaliados. De acordo com essa premissa, realizamos uma avaliação de custo-efetividade do cardio-desfibrilador implantável, quando comparado com a terapia clínica otimizada, na perspectiva do SUS, em uma população hipotética de pacientes com insuficiência cardíaca. Nesta análise, utilizamos como desfecho clínico os anos de vida ajustados para qualidade proporcionados por cada terapia; os custos são expressos em reais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Considerações referentes a estudos de custo efetividade

Nas últimas décadas, importantes avanços foram feitos na prevenção, diagnóstico, avaliação e manejo de diversas condições de saúde. Atualmente, há uma tendência crescente de utilização de ferramentas da medicina baseada em evidências no processo de tomada de decisões referentes à avaliação de tecnologias em saúde, novas ou antigas (Institute of Medicine,1989; National Information Service on Health Services Research,1998; National Institute for Clinical Excellence,2004). É inquestionável o benefício representado pelo emprego de evidências clínico-epidemiológicas para auxiliar neste processo, estabelecendo-se, por exemplo, se uma nova terapia é eficaz, efetiva e segura através da existência de comprovação adequada conduzida sob determinados padrões metodológicos. Entretanto, a avaliação do benefício e a segurança de uma determinada intervenção em saúde é apenas um dos componentes do processo decisório relativo às políticas de saúde. É de conhecimento que os recursos financeiros no setor são findáveis: o emprego de recursos em uma nova tecnologia significa realocação de outra área. Desta forma, não só os benefícios esperados, mas também os custos envolvidos, são itens cada vez mais importantes na análise de novos insumos no setor de saúde.

Muitas agências internacionais e órgãos governamentais de outros países têm adotado estudos de custo-efetividade no seu processo de tomada de decisão em relação às políticas de saúde, como forma de racionalizar os recursos existentes (Baltussen,2002; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,2006; National Institute for Clinical Excellence,2004). Dado este cenário atual da saúde no mundo e no Brasil, é crescente a importância dos estudos de custo-efetividade para apoiar a tomada de decisão

quanto às políticas de saúde, incorporação de novas tecnologias, implementação de programas preventivos e o desenvolvimento de diretrizes assistenciais na área médica. Para a correta avaliação desse tipo de estudo, é fundamental que os tomadores de decisão tenham conhecimento sobre os aspectos metodológicos básicos do mesmo.

A construção de modelos que são alimentados por dados secundários da literatura é a maneira mais popular de realização de estudos de custo-efetividade atualmente. Nesse tipo de estudo, são feitos modelos esquemáticos que tentam representar a história natural da doença em estudo. Estes modelos são usualmente construídos na forma de árvores de decisão clínica, cujas ramificações mostram a evolução prevista dos pacientes com e sem a adoção da terapia em avaliação. Essa técnica, porém, tem uso limitado nas doenças crônicas, onde a complexidade e recorrência de eventos tornam necessária a utilização de metodologias mais complexas, dentre as quais a modelagem de estados transicionais ou modelo de Markov é a mais usada atualmente (Detsky,1997).

No modelo de Markov, são criados alguns estados de saúde que são considerados relevantes para a doença em questão. Em um modelo de cardiopatia isquêmica (CI), por exemplo, poderíamos ter o estado inicial de CI estável, a qual poderia progredir para CI com revascularização prévia, CI com infarto prévio e morte. O modelo é então rodado durante vários ciclos, durante os quais os pacientes podem transitar de um estado para o outro ou permanecerem no seu estado atual, sendo que as probabilidades de transição são buscadas na literatura. Neste nosso exemplo, cabe ressaltar que, uma vez que a probabilidade de morte ou de um novo infarto é alterada pela ocorrência prévia de infarto ou revascularização, é fundamental haver a representação desses estados no modelo, para que se possam designar essas probabilidades diferentes a cada tipo de paciente. Visto a

ocorrência periódica de eventos nesse exemplo e na maioria das doenças crônicas, isto é, durante cada intervalo de tempo X , um paciente pode ter um evento (nesse caso um infarto), permanecer estável ou falecer, é impossível a realização esquemática desse tipo de doença em árvores de decisão simples. A determinação do tempo de cada intervalo é dada pela disponibilidade de dados na literatura: se tivermos dados de probabilidade mensal de um cardiopata infartar, utilizamos o mês como intervalo entre cada ciclo, caso se disponha de probabilidades anuais, utilizamos esse tempo como intervalo. Para uma descrição mais detalhada desse tipo de modelagem, sugiro o artigo de Briggs e Sculpher (Briggs,1998).

Um ponto chave para se avaliar a robustez de um estudo de custo-efetividade é a análise de sensibilidade. Uma vez que muitos dos parâmetros utilizados (incidência da doença, taxa de resposta ao tratamento, custos relacionados à doença) podem variar no mundo real, se faz necessário avaliar qual o impacto destas variações nos resultados encontrados. Nas análises de sensibilidade, esses parâmetros são variados dentro de uma gama de valores plausíveis, sendo avaliada a magnitude da alteração na razão de custo-efetividade. Existem três tipos principais de análise de sensibilidade: univariada, bivariada e probabilística ou análise de Monte Carlo. No primeiro caso, varia-se somente um parâmetro por vez, já no segundo, essa variação é feita com duas variáveis. A análise de Monte Carlo varia todos os valores ao mesmo tempo, realizando centenas de simulações com as possíveis combinações de valores. Enquanto que as primeiras análises citadas nos mostram a sensibilidade do modelo a parâmetros específicos, a última nos mostra a robustez global do modelo (Muennig,2002).

Dados de efetividade são mais facilmente transferíveis de lugar para lugar; entretanto, há inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados de estudos

econômicos em saúde. Muitos dos resultados de estudos de eficácia ou efetividade de determinada intervenção são claramente transponíveis para o sistema de saúde brasileiro. Por exemplo, a eficácia de um tratamento anti-hipertensivo pode ser a mesma em pacientes norte-americanos, europeus ou tratados no Brasil. Porém, um estudo de custo-efetividade sobre o mesmo assunto tem sua aplicabilidade reduzida quando analisada em diferentes países. A dificuldade de generalização de resultados de estudos avaliando intervenções em saúde se deve a inúmeros fatores, entre eles as diferenças clínico-epidemiológicas, as características dos sistemas de saúde, a oferta de serviços e, especialmente, os custos em saúde. Logo, torna-se necessária a existência de informações confiáveis localmente produzidas e contextualizadas para realidade brasileira.

3.2. Considerações sobre o cardio-desfibrilador implantável

A morte súbita está entre as causas mais comuns de óbito em pacientes com doença cardiovascular. A arritmia que mais comumente ocasiona a morte súbita é a fibrilação ventricular, a qual pode ser antecedida por taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica. A única abordagem efetiva para interromper a fibrilação ventricular é a desfibrilação elétrica, prática que vem sendo adotada na ressuscitação de pacientes com arritmias fatais ou potencialmente fatais através de desfibrilador automático externo há cerca de cinco décadas. No final da década de 60, foram iniciadas pesquisas que visavam o desenvolvimento de um dispositivo implantável com essa finalidade, que culminaram com a implantação do primeiro cardio-desfibrilador implantável (CDI) em humanos, no ano de 1980 (Mirowski,1980).

Esse dispositivo é composto por três itens:

- Eletrodos sensitivos, os quais são implantados atualmente por via transvenosa no endocárdio do ventrículo direito, com a finalidade de detectar arritmias potencialmente fatais;
- Eletrodos de desfibrilação, os quais também são hoje em dia implantados por via transvenosa, sendo os responsáveis pela geração da corrente elétrica que realiza a desfibrilação;
- Gerador de pulsos, o qual é composto pelos circuitos sensitivos, pela bateria e por capacitores de alta voltagem. Esse dispositivo é inserido hoje em dia por implantação peitoral.

Após a implantação dos componentes citados acima, a sensibilidade e a função de marca-passo são testadas, sendo em seguida determinado o limiar de desfibrilação, o qual indica a necessidade energética para desfibrilação. Os dispositivos modernos possuem várias funções além das de desfibrilação: marca-passo anti-bradicardia, marca-passo anti-taquicardia, cardioversão de baixa energia e armazenamento de traçados eletrocardiográficos.

As principais indicações na atualidade para esses dispositivos são na prevenção secundária de arritmias malignas, isto é, uso em pacientes que já tiveram taquicardia ou fibrilação ventricular, e na prevenção primária dessas arritmias em pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento, onde o maior grupo é composto por pacientes com insuficiência cardíaca.

3.3. Terapias farmacológicas com impacto sobre mortalidade em insuficiência cardíaca

Nos últimos 20 anos, o manejo da insuficiência cardíaca congestiva tem atingido importante redução de desfechos clinicamente relevantes, como internação hospitalar, morbidade e mortalidade. São várias as terapias farmacológicas que mostraram redução importante na mortalidade, variando entre 23% e 30% quando os dados são analisados de forma agregada (Califf,2002).

Dentro dessas terapias, a primeira a se mostrar consistentemente associada com redução importante de mortalidade foi o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECA), sobre a qual o primeiro estudo relevante data de 1987 (The CONSENSUS Trial Study Group,1987). Em 2000, foi publicada uma metanálise de 5 estudos dos quais os investigadores dispunham de dados individuais, totalizando 12.763 pacientes (Flather,2000). Nesta análise, foi vista uma redução de mortalidade de 20% (IC 95%: 13-26%), a qual iniciou precocemente após início da terapia e se manteve estável até o final do seguimento, cuja média foi de 3 anos.

Posteriormente, a segunda classe de droga que teve demonstração de redução significativa de mortalidade em ICC foi a dos beta-bloqueadores. Vista inicialmente no ano de 1994 com bisoprolol (CIBIS Investigators and Committees, 1994 e 1999), e, posteriormente, com carvedilol (Bristow,1996; Colucci,1996; Packer,1996; Packer,2001; Packer,1996), metoprolol (MERIT-HF Study Group,1999) e bucindolol (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators,2001), a redução de mortalidade se mostrou consistente entre os estudos, oscilando entre 10% e 40%.

Em adição a essas duas drogas, outras terapias farmacológicas foram testadas mais recentemente, com destaque maior para os antagonistas da aldosterona e para a combinação de nitrato com hidralazina. No primeiro caso, foi vista redução de mortalidade que oscilou entre 15% e 30% em dois grande ensaios clínicos (Pitt,2003; Pitt,1999). Já no caso da combinação de isossorbida e hidralazina, essa redução chegou a 43% (Taylor,2004). Porém, é importante lembrar que esse último estudo foi conduzido somente em pacientes negros, os quais respondem de forma menos marcada à classe dos I-ECA e têm maior benefício dessa terapia combinada.

3.4. Estudos sobre utilização de cardio-desfibriladores implantáveis em insuficiência cardíaca

Mais recentemente, terapias inovadoras têm se somado às intervenções farmacológicas na tentativa de reduzir a mortalidade por insuficiência cardíaca, havendo um número considerável de ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados na área. Entre essas terapias temos o uso de CDIs, sobre o qual foram realizados diversos estudos analisando sua eficácia em prevenção primária e secundária de mortalidade arritmica. O seu uso, porém, é motivo de debate – especialmente em prevenção primária –, por reforçar o novo paradigma onde a eficácia da intervenção não é suficiente para a decisão de sua implementação, considerando-se os custos e o elevado número de indivíduos na população elegíveis para seu uso.

O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) importante a ser publicado sobre CDIs em prevenção secundária ocorreu em 1995, na Holanda (Wever,1995). Neste estudo, Wever e col. randomizaram 60 pacientes pós-parada cardio-respiratória (PCR) para

colocação de CDIs precocemente ou seguir um fluxograma de terapia baseada em estudo eletrofisiológico. Mesmo com esse pequeno número de pacientes, foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo de 73% na mortalidade total do grupo CDI.

Após esse estudo, três grandes estudos foram conduzidos em regiões distintas do mundo (EUA, Canadá e Alemanha): AVID, CIDS e CASH (Connolly,2000; Kuck,2000; The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators,1997). Enquanto que no primeiro houve uma redução estatisticamente significativa de mortalidade total, os outros dois estudos, ainda que também tenham sugerido diminuição de mortalidade, não obtiveram significância estatística. Em 2000, foi publicada uma metanálise desses três grandes estudos, sendo encontrada uma redução de 28% na mortalidade total (Connolly,2000). Em outra metanálise, em 2003, onde foi incluído também o estudo holandês, se chegou a um percentual de redução de mortalidade total de 25% (Lee,2003).

Em pacientes com insuficiência cardíaca, o benefício do CDI reside na capacidade de intervir direta e automaticamente no evento que se estima ser responsável pela morte da metade dos pacientes com essa doença, a morte súbita por arritmia ventricular. O primeiro ensaio clínico importante nesta área foi o estudo Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-I), publicado em 1996, o qual avaliou 196 pacientes com insuficiência cardíaca com classe funcional da New York Heart Association (NYHA) I, II e III; pelo menos um infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio; um episódio documentado de taquicardia ventricular não sustentada; e fibrilação ou taquicardia ventricular sustentada induzida em estudo eletrofisiológico não reversível com administração de procainamida. O

risco relativo para mortalidade total, avaliada durante tempo médio de seguimento de 5 anos, foi de 0,46 (IC 95% 0,26 – 0,82).

Três anos após este estudo, foi publicado o estudo MUSTT (Buxton,1999), cujos 704 pacientes incluídos tinham características clínicas semelhantes ao estudo MADIT-I. A comparação entre pacientes que receberam um CDI contra os que não o receberam mostrou uma diminuição de mortalidade de 76% (IC 95% 55-87%). Entretanto, é importante ressaltar que essa comparação não pode ser considerada randomizada, dado que os 2 grupos eram inicialmente randomizados para terapia antiarrítmica guiada por estudo eletrofisiológico versus nenhuma terapia antiarrítmica, e apenas uma parcela dos pacientes do primeiro grupo receberam um CDI em algum momento. Apesar dos resultados extremamente atraentes destes dois estudos, a aplicabilidade dos mesmos era de certa forma comprometida, visto a necessidade de estudo eletrofisiológico em todos os pacientes.

Entretanto, no ano de 2002, foi publicado o estudo MADIT-II (Moss,2002), o qual teve impacto muito maior que os estudos acima citados, dada a abrangência de seus critérios de inclusão (pacientes com ICC classe funcional I a III e com infarto prévio) e pequena quantidade de critérios de exclusão. Neste estudo, com aplicabilidade muito maior que os seus antecessores, tanto pelos critérios de inclusão mais abrangentes como pela ausência de necessidade de estudo eletrofisiológico, a redução de mortalidade total no seguimento médio foi de 31% (IC 95%: 7-49%).

Em contraponto aos estudos acima, outros estudos em ICC de causa isquêmica mostraram resultados negativos. No estudo CABG-PATCH (Bigger,1997), foram arrolados 900 pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio agendada, que apresentavam alto risco para arritmias cardíacas conforme critérios de eletrocardiograma de alta

resolução. A implantação do CDI se dava no momento da cirurgia de revascularização. Após um seguimento médio de 32 meses, o risco relativo para mortalidade total foi de 1,07 (IC 95% 0,81-1,42). Já no estudo DINAMIT (Hohnloser,2004), que avaliou 674 pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 30% e com infarto do miocárdio recente (6 a 40 dias), o risco relativo para morte foi de 1,08 (IC 95% 0,76-1,55).

Já no tocante à miocardiopatia dilatada não isquêmica, os estudos ainda são controversos. Em dois estudos pequenos – CAT (Bansch,2002) e AMIOVIRT (Strickberger,2003) -, cada um com cerca de 100 pacientes, a sobrevida dos pacientes foi muito semelhante após seguimento de cinco e dois anos, respectivamente. Cabe ressaltar que o estudo AMIOVIRT tinha intenção de recrutar 600 pacientes, porém foi interrompido precocemente por análise interina que descartou possibilidade de demonstração de benefício estatisticamente significativo. Já no estudo DEFINITE (Kadish,2004), o maior realizado até o momento nesse grupo de pacientes (N = 458), houve redução de 35% na mortalidade total, porém de forma não significativa do ponto de vista estatístico ($p = 0,08$).

Além dos estudos citados acima, mais dois grandes estudos avaliaram o papel do CDI nos últimos anos, sendo que em ambos os pacientes eram portadores de ICC tanto de origem isquêmica quanto idiopática. No estudo COMPANION (Bristow,2004), foi testado contra placebo o uso de ressincronização cardíaca – sozinha ou acompanhada de CDI. Não há no estudo comparação entre ressincronização e ressincronização mais CDI (só há comparação de ambos contra placebo, com resultados semelhantes), não sendo possível quantificar o benefício atribuível exclusivamente ao CDI.

Já no SCD-HeFT (Bardy,2005), o mais recente e maior estudo na área, 2521 pacientes com ICC foram randomizados de forma 1:1:1 para amiodarona, CDI ou placebo.

Após um seguimento médio de 45 meses, enquanto que a amiodarona apresentou taxa de mortalidade total semelhante ao placebo, o CDI reduziu a mesma em 23% (IC 95% 4-38%). Na análise estratificada por etiologia de ICC, houve benefício semelhante entre pacientes isquêmicos e não-isquêmicos, porém em ambas o benefício do CDI contra placebo (diminuição de 30% da mortalidade) não atingiu significância estatística.

Após a publicação desses ensaios clínicos, foram publicadas duas metanálises que merecem destaque. Em uma delas (Al-Khatib,2005), os autores incluíram apenas 8 dos estudos citados acima, sem explicitar qual teria sido o motivo para não incluir os estudos CAT e AMIOVIRT. Ainda que tenha sido produzida uma medida agregada de risco relativo de 0,71 (IC 95% 0,58-0,88), o estudo não considera a mesma válida, uma vez que o teste de inconsistência mostrou uma heterogeneidade muito grande entre os estudos ($I^2 = 70,3\%$).

Os dois problemas acima foram contornados na outra metanálise (Nanthakumar,2004), a qual, além de incluir todos os dez estudos disponíveis, buscou soluções para o problema da heterogeneidade. Visto que o valor do teste de inconsistência também foi elevado nesse estudo ($I^2 = 69,7\%$), os autores analisaram de forma cuidadosa os estudos individuais para tentar compreender quais as causas de um valor tão alto. A conclusão foi de que três estudos eram metodologicamente muito diferentes dos demais para serem incluídos na análise:

- No estudo MUSTT, o uso de CDI não ocorreu de forma randomizada, sendo o seu uso uma possibilidade dentro de um dos protocolos;
- Os estudos CABG-PATCH e DINAMIT tinham populações com características clínicas muito distintas dos pacientes dos demais estudos: enquanto que no primeiro

Em consequência dessas observações, os autores decidiram retirar esses 3 estudos da análise, reduzindo o N total de 7253 para 4981. Essa medida teve impacto fundamental na redução da inconsistência ($I^2 = 5,2\%$), sem alterar de forma significativa o risco relativo [RR = 0,74 (IC 95% 0,67 – 0,83) na análise reduzida e RR = 0,75 (IC 95% 0,63 – 0,91) na análise global dos dez estudos].

Entretanto, apesar dessas características metodológicas de boa qualidade, esse estudo apresenta dois problemas, na nossa opinião:

- O estudo COMPANION foi incluído na sua forma publicada, ou seja, CDI mais ressincronização versus placebo, o que não isola o benefício do CDI. Ainda que haja uma análise de sensibilidade excluindo esse estudo da análise combinada, achamos que o procedimento mais correto seria de contatar os autores para obtenção desse dado (comparação CDI + ressincronização versus somente ressincronização), pois dessa forma o estudo poderia ser incluído na análise combinada de forma mais correta;
- Não foi realizada sub-análise por etiologia da ICC. Pelos resultados dos estudos individuais, acreditamos que os benefícios sejam diferentes entre pacientes isquêmicos e não-isquêmicos, sendo interessante a publicação de resultados separados além da análise global.

No mesmo ano, foi publicada uma metanálise utilizando somente estudos de miocardiopatia dilatada não isquêmica (Desai,2004), sendo incluídos os três estudos citados

acima com pacientes somente com essa patologia e os dois estudos mistos, usando-se somente os pacientes não isquêmicos. A redução de mortalidade foi de 31%, caindo para 26% com a exclusão do estudo COMPANION (o qual foi excluído porque, como já citado, não houve isolamento somente do benefício do CDI), com manutenção de significância estatística. Até o momento, desconhecemos uma metanálise que tenha incluído somente pacientes isquêmicos.

3.5. Estudos de custo-efetividade sobre desfibriladores implantáveis

Pelo exposto acima, fica demonstrado que, por critério de eficácia, os desfibriladores implantáveis deveriam ser considerados no arsenal terapêutico para insuficiência cardíaca na mesma magnitude que a terapia farmacológica em uso corrente recomendada, visto que a redução de mortalidade é comparável à atingida pelas drogas. Porém, dado o elevado custo deste dispositivo, é sobremaneira importante a realização de estudos de custo-efetividade sobre o tema.

O impacto econômico das doenças cardiovasculares tem crescido exponencialmente nas últimas décadas. Em 2004, as doenças cardiovasculares foram responsáveis pela principal alocação de recursos públicos em hospitalizações no Brasil - aproximadamente \$1,4 bilhões -, e foram a terceira causa de permanência hospitalar prolongada (Lessa,1996; Ministério da Saúde,2004). Os gastos com internações por doenças cardiovasculares duplicaram no período de 1998 a 2004, compreendendo 19% do total de recursos com Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse cenário de gastos expressivos, fica clara a necessidade de estudos econômicos sobre uso de

CDI no cenário brasileiro, cuja implantação custa ao SUS cerca de R\$ 30.000 por dispositivo.

Alguns estudos de custo-efetividade foram publicados na área, com resultados conflitantes. Na área de prevenção secundária, o primeiro estudo publicado foi realizado por Wever (Wever,1996), utilizando dados de custos e efetividade de seu próprio ensaio clínico. Nesse estudo, a terapia com implantação precoce de CDI após evento arritmico grave foi considerada dominante, ou seja, mais efetiva e menos custosa do que a terapia do grupo controle (terapia guiada por estudo eletrofisiológico). Porém, o pequeno número de pacientes desse estudo (N=60) e a ausência de análises de sensibilidade reduzem a aplicabilidade desses dados.

Também foram feitos estudos econômicos dentro dos maiores ECRs da área, AVID (Larsen,2002) e CIDS (O'Brien,2001). No primeiro estudo, conduzido nos EUA, foi encontrada uma relação de custo-efetividade incremental de cerca de US\$ 60.000, um valor razoável para aquele país. Já no segundo estudo, feito no Canadá, esta razão ficou em torno de C\$ 200.000, sendo reduzida para cerca de C\$ 100.000 no cenário mais otimista, permanecendo, ainda, muito pouco atrativa para os patamares daquele país.

Em outro estudo americano de prevenção secundária, foi utilizada abordagem diferente: em uma coorte retrospectiva de mais de 100.000 pacientes, foi feito um caso-controle aninhado nesta coorte, com cerca de 15.000 pacientes, sendo que metade destes haviam recebido um CDI (Weiss,2002). Foi então avaliado o benefício e os custos nos dois grupos. A razão de custo-efetividade (que assim como nos dois estudos acima, não foi ajustada para qualidade de vida) encontrou razão incremental de US\$ 78.000 por ano de vida salva.

Na área de prevenção primária, o primeiro estudo de custo-efetividade realizado foi feito com os dados do ensaio clínico MADIT-I (Mushlin,1998). Nesse trabalho, a razão incremental de custo efetividade do desfibrilador comparado à terapia convencional foi de US\$ 27.000 por ano de vida salvo. A ressalva importante a esse trabalho é de que o horizonte temporal foi somente de quatro anos (tempo de seguimento da maioria dos pacientes), ou seja, não foram computados diversos gastos com a manutenção do dispositivo que ocorrem a médio e longo prazo, que provavelmente seriam proporcionalmente superiores aos benefícios clínicos que ocorreriam no mesmo período.

Após o estudo MADIT-II, três estudos foram publicados avaliando a custo-efetividade de CDIs em prevenção primária de eventos, ambos utilizando dados daquele ensaio clínico. No trabalho de Al-Khatib e col. (Al-Khatib,2005), foi feita modelagem com a coorte de Duke, uma coorte com cerca de 1300 pacientes em tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca, da qual haviam dados disponíveis para cálculos de taxas de eventos, custos e outros parâmetros necessários para o modelo de custo-efetividade. Essa coorte era composta por pacientes semelhantes ao braço clínico (sem CDI) do estudo MADIT-II, sendo criada, como grupo controle, uma coorte hipotética de pacientes com CDI. Para a criação desta, foi utilizado o dado de benefício em sobrevida encontrado no estudo MADIT-II. A razão incremental de custo-efetividade do CDI foi de US\$ 50.500 por ano de vida salvo, considerada atrativa de acordo com padrões americanos atuais. Esse valor se elevou para US\$ 57.300 quando ajustado para qualidade de vida. Os resultados se mostraram robustos na análise de sensibilidade, sendo que o tempo para troca de bateria foi o parâmetro que mais influenciou a razão incremental (com desfecho não ajustado para qualidade): enquanto que uma troca de gerador a cada 3 anos gerou uma razão de custo-

efetividade de US\$ 61.400, esse valor cairia para US\$ 42.200 se o tempo de troca fosse a cada 10 anos.

No estudo de Zwanziger (Zwanziger,2006), foram utilizados dados dos próprios pacientes do MADIT-II, sendo incluídos somente pacientes com informações completas (88% dos 1232 indivíduos). Uma vez que o tempo médio de acompanhamento dos pacientes no MADIT-II foi de 3,5 anos, foi necessária uma projeção para extensão do horizonte temporal (definido pelos autores em 12 anos), feito através de modelo de taxa de hazards quadrático. Foram feitos 3 modelos nesta projeção de 12 anos, sendo que o pressuposto alterado em cada um deles era o tempo e intensidade do benefício em mortalidade do CDI. A razão incremental de custo-efetividade encontrada nos três modelos variou entre US\$ 78.600 e US\$ 114.000 por ano de vida ajustado para qualidade, valores considerados elevados para os padrões mais aceitos atualmente. Esse valor foi semelhante ao encontrado no estudo de Al-Khatib, quando analisados os cálculos utilizando um horizonte temporal de 12 anos naquele estudo.

No trabalho de Sanders e col. (Sanders,2004), com metodologia e modelagem semelhantes ao trabalho de Al-Khatib (novamente utilizando dados de efetividade do MADIT-II), a relação incremental de custo-efetividade foi de US\$ 50.900 por QALY ganho. Um dado importante citado pelos autores, que também é comentado brevemente no próprio estudo MADIT-II, é de que a população americana que se estima preencher os critérios de inclusão do estudo é de 3 a 4 milhões de pessoas. Mesmo em um país com o desenvolvimento econômico como os Estados Unidos, o valor do CDI e o número de pacientes elegíveis seriam proibitivos para implantação nessa população.

Outro ensaio clínico de grande relevância que teve um estudo de custo-efetividade acoplado foi o SCD-HeFT. Nesse artigo, Mark e col. encontraram uma relação de custo-efetividade do CDI em relação ao placebo de US\$ 41.530 (Mark,2006), utilizando dados de utilização de recursos do próprio ensaio clínico, com projeção de expectativa de vida para horizonte por todo o tempo de vida.

Em outro estudo de prevenção primária, feito no início de 2004, foi encontrada uma razão de custo-efetividade próxima a US\$ 100.000. Porém, a construção deste modelo tem vários problemas. Em primeiro lugar, é feita uma estimativa de mortalidade total de pacientes com insuficiência cardíaca de 20% ao ano, para a qual não é dada nenhuma referência bibliográfica. Além disso, essa taxa é assumida como constante ao longo do tempo, um pressuposto visivelmente equivocado, já que essa doença – assim como a maioria das patologias crônicas – apresenta uma taxa de mortalidade crescente ao longo do tempo. Por último, o modelo assume que o desfibrilador previne 100% das mortes arrítmicas, dado que também não nos parece o mais correto.

Até o momento, o único trabalho que tentou realizar uma análise de custo-efetividade agregando toda a evidência disponível sobre a efetividade do CDI foi o de Sanders e col., publicado no final de 2005 no New England Journal of Medicine (Sanders,2005). Neste estudo foram incluídos 8 dos estudos acima citados sobre prevenção primária (todos menos os estudos CAT e AMIOVIRT). A abordagem feita nesse trabalho, porém, foi diferente. Visto que, em revisão prévia da literatura (Al-Khatib,2005), os autores concluíram que os estudos publicados tinham grande heterogeneidade de efeito, os mesmos concluíram que não seria correto compilar a efetividade dos trabalhos com uma metanálise dos mesmos. Foram feitos, então, cálculos de razão incremental de CE de cada estudo em

separado (exceto CABG-PATCH e DINAMIT, pois os mesmos não reduziram mortalidade), com razões variando entre US\$ 34.000 e US\$ 70.000 por QALY. Essa abordagem, porém, não nos parece a mais correta, posto que o problema da heterogeneidade, citado pelos autores como motivo para não utilizar os dados de efetividade de forma agregada, é passível de uma solução razoável, como mostrado por Nanthakumar em sua metanálise (Nanthakumar,2004).

Por último, citamos extensa revisão do National Institute for Health and Clinical Excellence, instituto inglês especializado em análises de tecnologia em saúde, publicado no ano passado (Buxton,2006). Nesse trabalho, foram coletados dados de cerca de 500 pacientes para obtenção de informações sobre custos e características clínicas. Também foram gerados dados sobre qualidade de vida, com entrevistas de 229 indivíduos. A razão incremental de custo-efetividade nesse estudo foi de £ 57.104, valor considerado elevado para o Reino Unido, cujo limiar de atratividade mais aceito se situa em torno de £ 30.000. É importante ressaltar, porém, que os dados de efetividade desse estudo derivam basicamente do estudo canadense CIDS (Connolly,2000), não sendo levados em consideração outros dados de efetividade dos demais estudos comentados anteriormente.

3.6. Utilização de cardio-desfibrilador implantável no Brasil

A utilização do uso do CDI em pacientes com insuficiência cardíaca pelo Sistema Único de Saúde (SUS) já foi aprovada, em portaria da SAS/MS nº 725, de 06 de dezembro de 1999. As indicações classe I são citadas abaixo, refletindo, basicamente, os critérios de inclusão dos estudos MADIT-I e MUSTT, os maiores publicados até aquele momento:

- Sobreviventes de parada cardíaca por fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) conseqüente a causas irreversíveis e não transitórias.
- TV sustentada espontânea, mal tolerada, sem alternativa terapêutica eficaz.
- Síncope de origem indeterminada, com indução no estudo eletrofisiológico (EEF) de FV ou TV sustentada com comprometimento hemodinâmico significativo, quando a terapia farmacológica é ineficaz, mal tolerada ou inconveniente.
- TV não sustentada, em portador de infarto do miocárdio (IM) prévio e com importante disfunção de VE, com indução ao EEF de FV ou TV sustentadas e não suprimidas por drogas antiarrítmicas do grupo I.

É importante ressaltar que essa aprovação se deu em momento que ainda havia poucos estudos sobre o tema. Além disso, não há citação de nenhuma análise econômica internacional, nem menção de estudo desse tipo no país, algo sobremaneira importante em vista do custo dessa terapia.

3.7. Considerações finais

Visto o exposto acima, o campo de estudos da custo-efetividade de desfibriladores implantáveis ainda está em aberto. No tocante à prevenção primária, foco do nosso trabalho, não há estudo definitivo. A maioria dos estudos baseou-se em trabalhos individuais para estimar efetividade. No único estudo da área que tentou avaliar a totalidade da evidência sobre efetividade, não houve agregação das informações sobre a mesma, utilizando-se uma justificativa (de heterogeneidade na metanálise do conjunto dos estudos) que não parece adequada - vide a metanálise de Nanthakumar (Nanthakumar,2004). Ainda

que seja válido mostrar as diferentes relações de custo-efetividade com base em cada estudo clínico individualmente, os quais de fato apresentam populações um tanto diferentes, achamos bastante interessante fazer o uso da informação de todos os estudos agregados, os quais avaliaram quase 5.000 pacientes (já considerando somente os 7 estudos da metanálise com baixa heterogeneidade), com conseqüente intervalo de confiança mais estreito. Apesar da vantagem de realizar análises de custo-efetividade com os estudos individuais, cujas características clínicas poderiam estratificar melhor a população, os mesmos têm intervalos de confiança muito amplos, gerando pouca robustez nas análises de sensibilidade. Conseqüentemente, um estudo com a efetividade agregada poderia responder a pergunta mais global sobre a utilização de desfibriladores na insuficiência cardíaca sob o prisma da custo-efetividade, o qual poderia ser complementado com análises de dados dos estudos individuais, porém com robustez e confiabilidade menor.

Somado a esses fatores, lembramos da difícil transposição de resultados de países de primeiro mundo para a nossa realidade, com pacientes com características clínicas diferentes e preços e serviços com valores pouco semelhantes aos aplicados lá. Portanto, realizamos esse estudo com o objetivo primário de estimar a relação de custo-efetividade de CDIs na prevenção primária de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca, em cenário com dados brasileiros, com utilização de dados de efetividade reunindo a totalidade da evidência. Secundariamente, também tivemos o objetivo de analisar subgrupos de maior risco, para tentar identificar grupos de pacientes onde essa relação fosse mais atrativa.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Estimar a relação de custo-efetividade do desfibrilador implantável, quando comparado à terapia convencional, em pacientes com insuficiência cardíaca, no setor público brasileiro.

4.2. Objetivos Específicos

- Estimar os custos e a efetividade, avaliada em anos de vida salvos e os mesmos ajustados para qualidade, da terapia convencional e da mesma acrescida de desfibrilador implantável na insuficiência cardíaca, na perspectiva do SUS;
- Avaliar a relação de custo-efetividade incremental na comparação da estratégia do desfibrilador quando comparado à terapia convencional;
- Avaliar esses parâmetros em uma modelagem que espelhe a história natural de uma população com doença mais grave, semelhante aos pacientes do ensaio clínico MADIT-I;
- Realizar análise de sensibilidade nos principais parâmetros do modelo; Avaliar a robustez do modelo com análise de Monte Carlo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Peterson ED, Jollis JG, Mark DB, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 19;142(8):593-600.
2. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J.* 2005 Jun;149(6):1020-34.
3. Baltussen RAT, Torres TT, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, Murray C. Generalized cost-effectiveness analysis: A guide. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002 Mar 26;105(12):1453-8.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225-37.
6. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1659-67.
7. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27;337(22):1569-75.

8. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998 Apr;13(4):397-409.
9. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2807-16.
10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50.
11. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1882-90.
12. Buxton M, Caine N, Chase D, Connelly D, Grace A, Jackson C, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess*. 2006 Aug;10(27):iii-iv, ix-xi, 1-164.
13. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):1015-21.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. The Health Technology Assessment Process. 2006 [Acessado em 21/05/2007]; Disponível em: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/programs/health-technology-assessment/process>

15. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2800-6.
16. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297-302.
17. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24):2071-8.
18. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2004 Dec 15;292(23):2874-9.
19. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Redelmeier DA, Naimark D. Primer on medical decision analysis: Part 2--Building a tree. *Med Decis Making*. 1997 Apr-Jun;17(2):126-35.
20. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81.
21. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2481-8.

22. Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
23. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2151-8.
24. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748-54.
25. Larsen G, Hallstrom A, McAnulty J, Pinski S, Olarte A, Sullivan S, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation*. 2002 Apr 30;105(17):2049-57.
26. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1573-82.
27. Lessa I, Mendonca GA, Teixeira MT. [Non-communicable chronic diseases in Brazil: from risk factors to social impact]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1996 May;120(5):389-413.
28. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):135-42.

29. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
30. Ministério da Saúde. DATASUS. 2004 [Acessado em 01/07/2006]; Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
31. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980 Aug 7;303(6):322-4.
32. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83.
33. Muennig P. Designing and conducting cost-effectiveness analysis in medicine and health care. New York: John Wiley & Sons; 2002.
34. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation*. 1998 Jun 2;97(21):2129-35.
35. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2166-72.
36. National Information Service on Health Services Research. Introduction to Health Care Technology Assessment. 1998 [Acessado em 21/05/2007]; Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/archive//20040831/nichsr/ta101/ta10103.html>

37. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004 [Acessado em 21/05/2007]; Disponível em: http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf
38. O'Brien BJ, Connolly SJ, Goeree R, Blackhouse G, Willan A, Yee R, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: results from the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation*. 2001 Mar 13;103(10):1416-21.
39. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349-55.
40. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8.
41. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2793-9.
42. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
44. Sanders G, Hlatky M, Owens D. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in a MADIT-II Population. *TEC Assessment*. 2004;19(3):1-26.

45. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005 Oct 6;353(14):1471-80.
46. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1707-12.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2049-57.
48. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997 Nov 27;337(22):1576-83.
49. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
50. Weiss JP, Saynina O, McDonald KM, McClellan MB, Hlatky MA. Effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in the treatment of ventricular arrhythmias among medicare beneficiaries. *Am J Med*. 2002 May;112(7):519-27.
51. Wever EF, Hauer RN, Schrijvers G, van Capelle FJ, Tijssen JG, Crijns HJ, et al. Cost-effectiveness of implantable defibrillator as first-choice therapy versus electrophysiologically guided, tiered strategy in postinfarct sudden death survivors. A randomized study. *Circulation*. 1996 Feb 1;93(3):489-96.

52. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation*. 1995 Apr 15;91(8):2195-203.
53. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, Zhao H, Mushlin AI, Hahn RM, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 6;47(11):2310-8.

**COST-EFFECTIVENESS OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER–
DEFIBRILLATORS IN BRAZIL: PRIMARY PREVENTION ANALYSIS IN
THE PUBLIC SECTOR**

Rodrigo Antonini Ribeiro, MD,

Steffan Frozi Stella, MS

Suzy Alves Camey, PhD

Leandro Ioschpe Zimmerman, MD, ScD

Maurício Pimentel, MD, MSc

Luis Eduardo Rohde, MD, ScD

Carísi Anne Polanczyk, MD, ScD

Post-Graduate Program in Epidemiology and Post-Graduate Program in Cardiology of
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

This project received financial support from Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico (CNPq)

Correspondence should be addressed:

Rodrigo Antonini Ribeiro

Rua Vitor Hugo, 266, apto. 401, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: 55 51 3330-7423 FAX: 55 51 3331-5166

E-mail: raribeiro@via-rs.net

ABSTRACT

Background: Several studies have demonstrated the effectiveness and cost-effectiveness of implantable cardioverter–defibrillators (ICDs) in chronic heart failure (CHF) patients. Despite its widespread use in developing countries, limited data exist on its cost-effectiveness in these settings. **Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of ICD in CHF patients under the perspective of the Brazilian Public Healthcare System (PHS). **Methods:** We developed a Markov model to evaluate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of ICD compared to conventional therapy in patients with CHF and New York Heart Association class II and III at baseline. Effectiveness was evaluated in quality-adjusted life years (QALYs). Time horizon was 20 years. We searched MEDLINE for clinical trials and cohort studies to estimate data from effectiveness, complications, mortality and utilities. Costs from the PHS were retrieved from national codebook. The model's robustness was tested in a Monte Carlo simulation. One-way sensitivity analysis was performed in most important variables. **Results:** ICER was R\$ 68,318/QALY. Results were most sensitive to costs related to the device; ICD effectiveness also had influence on the results. Monte Carlo simulation showed only 2% of trials bellow the threshold of R\$ 37,311, which was set by multiplying Brazil's gross domestic product per head by three. In a simulation resembling MADIT-I population survival and ICD benefit, the ICER was R\$ 23,739/QALY. **Conclusion:** In a Brazilian scenario, where ICD cost is proportionally more elevated than in developed countries, ICD has an elevated ICER. Strategies to improve device effectiveness and diminish associated costs should be pursued.

BACKGROUND

Chronic heart failure is nowadays recognized as a major health problem, with increasing incidence and mortality in the past few years [1-4]. In 2006, it was responsible for almost 300,000 admissions and nearly fifty thousand deaths in Brazil [5]. Nearly half of these patients die due to fatal arrhythmia. The implantable cardioverter–defibrillator (ICD) is a device that has the potential to terminate life-threatening arrhythmias, and has been studied in patients with left ventricular systolic dysfunction since 1996, when the MADIT-I trial was published [6]. Since then, nine other trials have studied the benefits of ICD in different CHF populations [7-15], and a metanalysis of these studies has described a relative risk reduction of 25% for total mortality [16].

Although the ICD is associated with this consistent total death reduction in heart failure patients, its high cost prohibits large scale implantation, even in developed countries. It is estimated that more than 3 million North Americans meet eligibility criteria from MADIT-II (that is, previous myocardial infarction and an ejection fraction of 0.30 or less) [17], and this huge population makes a broad implantation unaffordable. Concerning this issue, some cost-effectiveness analyses have been published lately. However, these papers used only partial evidence available, that is, instead of using metanalysis data about effectiveness, they used individual data from the trials - mostly from MADIT-II [17-20] – or analyzed each trial separately [21]. Besides, none of them used developing country cost data, which are probably very different from those in the United States, Canada and Europe.

In this report, we sought to evaluate the costs, effectiveness and cost-effectiveness of ICD implant in a hypothetical cohort of CHF patients with New York Heart Association

(NYHA) functional class II and III and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 35% or less, using cost and survival data from Brazil. As a secondary objective, we evaluated the effect of some clinical and ICD related parameters in sensitivity analysis.

METHODS

Target Population

The choice of our target population characteristics is intended to reproduce, in a broader way, the clinical features of the majority of patients included in the ten aforementioned trials. Considering that SCD-HeFT [15] - the largest among ICD trials - had only patients with NYHA class II and III, and more than 80% of patients in the other trials were in these classes, the population starts the model with NYHA functional class II or III. Also reflecting other entry criteria in these trials, LVEF in the target population is \leq 35%, and the etiology of CHF is either ischemic or non-ischemic. All hypothetical patients enter the cohort at the age of sixty.

Decision Model Structure

We constructed a decision tree model with Markov transitional states using Treeage version 5.0. The model tracks a hypothetical cohort of CHF patients over time who receives an ICD plus conventional therapy or conventional therapy alone. We decided to evaluate single chamber ICD, because of its equal efficacy, smaller cost and lower rate of complications when compared to double chamber devices.

Patients in conventional treatment may stay well or die in each yearly cycle. In the ICD arm, patients can suffer operative death or survive the procedure. Surviving patients may have implantation failure, when they enter a Markov process identical to conventional treatment, or have a successful implantation, being susceptible to minor procedure-related complications, such as pneumothorax or deep vein thrombosis. Both patients with and without these complications enter a Markov process that simulates the natural history of patients treated with ICD. During each one year cycle, patients in this path can remain stable, suffer ICD complications or die. ICDs will have their generator replaced every 5 years in the base case, with a maximum occurrence of three times.

Complications included in the model were infection - which demanded ICD replacement, in case of survival -, lead dislodgement, break, or insulation defect. We constructed the model using all cause mortality instead of stratifying death by cardiovascular or other causes, since most of the evidence about ICD efficacy reports total mortality reduction. A schematic representation of the decision tree is displayed in Figure 1.

The discount rate for both costs and effectiveness was 3% per year. We used the third party payer perspective and a 20-year time horizon.

Survival Data

In order to build a model with reliable data regarding the natural history of heart failure in Brazil, we used data from a local cohort of heart failure patients followed by a heart failure team [22, 23] (unpublished data). This cohort is comprised of 386 subjects (63% male), with a median age of 59 years [Interquartile range (IQR) 49 – 68] and a

median follow-up of 35 months (IQR 18 – 60). Forty-one percent of these patients had ischemic heart disease as the main cause of heart failure. There were 53% of patients with hypertension, 33% with diabetes and 13% with current use of tobacco; 89% were on ACE-inhibitors and 73% were on beta-blockers. Considering the small number of patients with a follow-up longer than 7 years in this cohort, we needed to project survival beyond this time point. We undertook a comparison among the survival curve of this cohort and the one from the general Brazilian population, in order to identify which mathematical function would best fit the data. Exponential function (compared to linear and quadratic) best fitted the curves, judged by its higher *r square*, and was therefore chosen for survival modeling. The final equation for survival prediction was $Y = 0.000387 * (\text{EXP}(X*7.922))$, where X is the survival function for an individual from the general population at a given age, Y is the estimated survival for a heart failure patient at that given age, 0.000387 is the intercept of the function and 7.922 is the β coefficient. Survival function from general population was calculated with a Cox model, using data from National Demographic Census. Given the fact then the census has stratified mortality data only from age 60 to 79, the model's time horizon was set to twenty years.

Effectiveness data

Clinical outcomes considered in the model were life years saved (LYS) and quality-adjusted life years (QALY). The base case was modeled using the later, as recommended by the Panel on Cost Effectiveness [24].

We searched MEDLINE for clinical trials and meta-analyses of ICD usage in heart failure patients in order to obtain ICD effectiveness estimates. There are two meta-analyses published compiling data from ten primary prevention trials available. Al-Khatib *et al* found a hazard ratio for total mortality of 0.71, with an I^2 of 70% [25]. This large heterogeneity was the reason given by Sanders *et al* to analyze each trial separately in their cost-effectiveness report [21]. However, a very interesting paper from Nanthakumar *et al* seemed to solve this heterogeneity problem [16]. When they pooled the results from the ten studies, they came to a relative risk (RR) of 0.75 [95% Confidence Interval (CI) 0.63-0.91], also with a high heterogeneity (I^2 of 69%). They attributed this finding to three trials with design very different from the other seven: the DINAMIT trial [14], which included patients with recent myocardial infarction (maximum 40 days); the MUSTT trial [8], which was not a randomized comparison of ICD use; and the CABG-PATCH [7] trial, in which the device was implanted during a scheduled coronary artery bypass surgery. A second analysis excluding these 3 trials (which comprised approximately 30% of the total sample) yielded a similar RR of 0.74 (95% CI 0.67-0.83) and a very low heterogeneity (I^2 of 5.2%). We decided to use this risk reduction in our base case analysis.

Complications

For parameters regarding complications of ICD therapy, the evidence search comprised clinical trials, cohort studies and international registries. In order to best reflect these data under the use of present-day technology and expertise, we included only studies published since 1996, when the majority of lead systems were implanted transvenously.

A meta-analysis conducted by Ezekowitz *et al* [26] provided rates for system infection (total number of patients = 12,436), peri-implantation mortality (N = 39,858) and implantation failure (N = 11,129). Probabilities adopted for lead dislodgement and death associated with ICD infection were calculated through random effects metanalyses of the incidence rates from individual studies. We included studies with at least 90% of ICDs with pectoral implants; there were four reporting lead dislodgement [27-30] and four reporting device infection related mortality [9, 27, 28, 31].

Probabilities for lead dislodgement were applied only during the cycle immediately after ICD implantation, since this kind of complication rarely occurs after this period. If the patient was subjected to a new implant during the Markov process, succeeding an infection for example, he would have again the risk of lead dislodgement for another cycle.

Data input for lead complications requiring its replacement (such as breaks and insulation defects) were collected from a work by Kleemann *et al*, which followed a cohort of patients up to ten years [32]. We chose to use data solely from this article instead of a compilation of all evidence available since this study showed a progressive increase in the rate of this complication over time, what was already suggested by Luria *et al* in an analysis with fewer patients [33]. Considering that the other evidence available had a much shorter follow up, we consider more appropriate not to include them in a metanalysis of this rate. Since the number of patients accompanied for more than seven years was very small, yielding a low confidence in the parameter, we used the yearly rate until the 7th year presented in the study and decided to apply the rate of the 7th cycle to all remaining cycles in the model. Because our model simulates patients with single chamber ICDs, we did a transformation of the annual rates presented by the study, using the hazard ratio presented to single versus double chamber ICDs regarding this complication (0.69) and the number of

single chamber ICDs implanted (46.6%). Our calculations generated a formula in which the annual rate of lead change for single chamber device was equal to the study value for a given year divided by 1.24.

Utilities

Utility data regarding CHF patients vary considerably in published papers. A study in the 1,601 patients from the SOLVD trial, which used a visual analogue scale, the Ladder of Life questionnaire, found values of 0.71, 0.61, 0.52 and 0.47 for NYHA classes I through IV, respectively [34]. The mean utility for CHF patients was 0.77 in a report by Havranek *et al*, which used the time trade-off technique in 50 patients (NYHA not reported) [35]. The Beaver Dam study [36], which interviewed 1,356 healthy subjects, calculated the utility of general CHF patients as 0.88; this value was adopted by Al-Kathib *et al* [19] and Sanders *et al* [17, 21, 37] in their analysis .

In the base case analysis, we used a utility of 0.88, in accordance with the majority of studies reported. Sensitivity analysis were performed ranging these values from 0.71 – from Chen and Hay paper [38] – to 0.88, which were the lowest and highest utility values found in the literature, respectively. This range contains base case values from a large number of other relevant cost-effectiveness papers in this area [39-42]

Inappropriate shocks associated with ICD can affect quality of life [43, 44]. In the Cardiac Arrhythmia Patient Outcomes Research Team study, mean utility for low, moderate and severe rates of device-related side effects were 0.76, 0.75 and 0.64, respectively [45]. We did not incorporate these changes in quality of life in the ICD paths in our base case, although we considered these scenarios in our sensitivity analysis, where

we ranged ICD utility from 0.88 (the same as in the conventional therapy) to 0.64, the lowest value described in the literature.

Costs

Annual costs of conventional therapy were derived from a cohort study of ambulatory patients from Southeastern Brazil [46]. We used their resource utilization data to calculate costs from the Public Healthcare System (PHS) perspective, which was the one chosen to our study. PHS costs included expenditures with diagnostic tests, laboratory exams, admissions, medical visits, and all medications paid by the government.

Medication costs were based on Brazilian retail sales price. Prices of consultations, admissions, ICD implantation and complications, and laboratory and imaging tests were derived from the codebooks used by the PHS (*Tabela SUS*) for reimbursement in Brazil. Costs are expressed in Brazilian Real (R\$).

Sensitivity Analyses

We performed one-way sensitivity analysis on most parameters in the model. Rates of ICD effectiveness, peri-operative death, system infection and its associated mortality, implantation failure and lead dislodgement were oscillated between the boundaries of the meta-analyses confidence intervals. Lead change rates were varied among their original values and our transformation previously mentioned. Costs were varied between $\pm 50\%$ of their original values and discount for both costs and utilities between 0 and 7%. Battery

replacement frequency was oscillated between 3 and 7 years. Utilities variation was applied as described above.

We also performed an analysis modifying the survival curve in order to simulate the model in a population more similar to the MADIT-I population, which was at a higher risk of ventricular arrhythmias as assessed by electrophysiological, changing the α and β in the exponential equation to 0.000367 and 7.762, respectively. Accordingly, we used the relative risk associated with ICD achieved in that study, which was 0.41 (95%CI: 0.24-0.69) [16].

The robustness of the model was tested in a Monte Carlo simulation, with generation of 1000 trials and variation of values in the range cited above. We also performed threshold analysis of the cost of the ICD in different clinical scenarios. Table 1 lists the base case assumptions and the range used in sensitivity analysis.

RESULTS

For the base-case analysis, in the model starting at 60 years of age for patients with CHF class II or III, the predicted mean survival was 5.95 years with conventional treatment, 6.99 with ICD therapy, falling to 5.23 and 6.15 when adjusted for quality, respectively. The survival curve can be seen on Figure 2. The undiscounted effectiveness gained for ICD was 1.42 years and 1.24 QALYs. Table 2 shows the health benefits - expressed in LYS and in QALYs -, the costs of each strategy, and the incremental cost effectiveness ratio (ICER). ICD therapy was both more expensive and effective when compared to conventional therapy, yielding an incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 68,318 per QALY and R\$ 60,121 per LYS in the base case.

In order to simulate the natural history of a population with more advanced heart failure, similar to patients evaluated in the MADIT-I trial, we changed the survival curve and effectiveness parameters as described above, and obtained a predicted mean survival of 4.37 QALYs in the conventional treatment branch and 7.63 QALYs in the ICD branch. Survival curves of this simulation are displayed on Figure 2. In this scenario, the ICER decreased to R\$ 23,739 per QALY and R\$ 20,890 per LYS.

One-way sensitivity analyses are displayed in Table 3. Results were most sensitive to ICD and generator costs, generator replacement frequency and ICD effectiveness. Discount rate and utility of a patient with heart failure had moderate effect on the incremental cost-effectiveness ratio, and the remaining parameters had little effect on the overall result. If we considered that a patient with ICD had lower utility than a patient without the device, which could happen as a result of inappropriate shocks, the ICER would rise substantially and the ICD would be eventually dominated (data not shown). In the MADIT-I model, variation in relative risk of death associated with ICD from 0.24 to 0.69 yielded cost-effectiveness ratios of R\$ 18,314 and R\$ 47,000 per QALY, respectively.

Figure 3 shows 2-way sensitivity analyses. If the generator replacement frequency increases to 6-year intervals and the ICD cost falls by 25%, ICER would drop to R\$ 47,686 per QALY. If the relative risk reduction associated with the ICD increases to 30% and the generator cost is reduced by 25%, ICER would also have a considerable decrease, reaching R\$ 44,481 per QALY.

In the Monte Carlo simulation, we evaluated the number of simulations that fell below the threshold of R\$ 37,311, which was set by multiplying by three the Brazilian gross domestic product (GDP) per head in 2006 [47], according to the World Health Organization (WHO) recommendation [48]. Figure 4 shows the 1,000 trials produced; only

2% of them fell below this threshold. Conversely, in the Monte Carlo simulation with MADIT-I parameters, 84% of trials fell below R\$ 37,311 per QALY.

DISCUSSION

Our results shows that the incremental cost-effectiveness ratio of ICD implant versus optimal medical therapy alone for heart failure patients in Brazil is elevated, reaching R\$ 68,318 per QALY and R\$ 60,121 per LYS. For international comparison purposes, it would be inaccurate to apply the exchange rate from Brazilian Real to United States Dollar, since that would not consider the purchase power of money in each country. An international dollar (I\$) is a hypothetical currency that is used as a means of translating and comparing costs from one country to the other, and exchange rates were published in 2000 by the WHO, when one I\$ was equivalent to 0,776 Brazilian Real. The conversion of our study results to I\$ would generate ICER of 88,039 per QALY and 77,475 per LYS, which are greater than most of the evaluations conducted in the United States. In the works by Sanders, Al-Khatib and Zwanziger [17, 19, 20], whose model's assumptions were based on MADIT-II, cost-effectiveness ratios were US\$ 39,000, 50,500 and 78,000 per LYS, respectively. In the study by Mark, with data from SCD-HeFT, ICER was US\$ 41,530 per QALY [41]. In another work by Sanders, where analyses were made separately for 6 primary prevention trials, ICER ranged from \$34,000 to \$70,200 per QALY [21].

The reason for higher ICER seen in our study is possibly explained by the higher proportional lifetime costs of ICD compared with conventional therapy. In all aforementioned studies, cost ratio of ICD to conventional therapy was always below two, and in our work, that ratio was always very close to three, what was maintained in all

sensitivity analysis except for the one of ICD cost. This is explained by the higher proportional cost of ICD in our country, which is equal to almost ten years of optimal medical therapy, and the high generator replacement cost, which is almost as expansive as the ICD. Another factor that might have driven our results to unfavorable values was the higher rates of complications used in our model. These ratios come from papers published in the last two years, which followed a larger number of patients for a longer time, providing more accurate estimates [26, 32].

The ICER was also elevated when compared to the WHO suggested benchmark, which is three times the GDP per capita of a country, namely R\$ 37,311 for Brazil in 2006. Interestingly, if we translate this value to I\$, we would come to a value of 48,081, very close to one of the American's most used benchmark, US\$ 50,000 per QALY. In sensitivity analyses, the ICER would fall below this ratio only if ICD implant and generator cost would be reduced by 50%, and would get very close to this value if the generator replacement frequency increased to 7 years intervals. All other parameters did not decrease the ICER to lower than 50,000 R\$/QALY in the most favorable boundaries. In the analysis where we projected a worst survival curve and used effectiveness data from the MADIT-I trial, where the population had a higher risk of ventricular arrhythmias, the ICER was much more favorable, and remained below the selected threshold in 84% of trials in Monte Carlo simulation.

Our study has several strengths. We had access to a database of almost 400 patients from a Brazilian heart failure cohort, being able to model survival based on local data. Besides, our study is the first to our knowledge to use meta-analysis data for both effectiveness and complications, and the progressive rate of complications over time, specially the ones requiring lead change, was incorporated into the model. The extended

time horizon of our study is also an important feature, since it has the ability to capture almost all costs and benefits yielded by each therapy. The validity of our results are confirmed in the comparison of our projected LYS (1.04) with other published studies: this value is exactly the same estimate for the MADIT-II population in Zwanziger *et al* work [20], and close to the value of 1.63 calculated by Mark *et al* in their analysis [41].

Some limitations should be mentioned. First, we considered the benefit of ICD constant over time, which can overestimate its benefits since other cause mortalities have a tendency to grow with increasing age, decreasing the proportion of deaths due to arrhythmia. To overcome this problem, it would be necessary a clinical trial with extended follow up, since available data so far have a follow up of 5 years or less. Second, there were no national data available on utilities, which might be different from one country to another, and so our result in QALYs might not be a true estimate for the Brazilian population. Third, our analysis is limited to the PHS perspective, not including many costs that would be counted in the societal perspective. Fourth, although statistically homogeneous, one might argue that the value that we used for effectiveness came from a metaanalysis that included the COMPANION study, which evaluated patients with worst heart failure (class III and IV) and had a more complex device, with resynchronization capacity. If we remove this study from the metaanalysis, the ICD would have a mortality benefit of 28% (95% CI: 18 – 36%), yielding an ICER of R\$ 62,708 / QALY, quite similar to the one we found using the original result from the metaanalysis. Finally, it could be debated if the metaanalysis of complications that we used was adequate [26], since some of the patients included in it were not exactly the same as the ones in the population we wished to simulate. However, this study is the best evidence about complications published

to date, and, as seen in sensitivity analysis, those parameters had minimal influence on the results.

This study is an interesting tool for policy makers, although cost-effectiveness analyses should not be the only basis for decision making in health care resource allocation. Strategies aiming at cost reduction of ICD should be pursued, in order to generate more favorable cost-effectiveness ratios for a larger number of patients. Considering present-day thresholds of acceptable cost-effectiveness ratios, ICD implantation should be strongly considered for patients at high risk for ventricular arrhythmias in this Brazilian scenario, but usage in other eligible populations should be evaluated carefully.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Schematic representation of the decision model. Patients with heart failure can either stay on conventional therapy or undergo ICD implantation. Patients assigned to ICD can suffer operative death or implant failure. Patients with successful implant can suffer minor procedure-related complications. After the acute phase, patients enter a Markov process which includes most common ICD chronic complications. Patients in the conventional branch also enter a Markov model of chronic heart failure.

Figure 2: Survival curve of conventional treatment and ICD therapy in base case and in the simulation resembling MADIT-I population.

Figure 3: Two-way sensitivity analysis. (a) ICD costs *versus* ICD effectiveness. (b) ICD costs *versus* generator replacement interval.

Figure 4: Monte Carlo 1000 trials scatter plot. The number of points below the threshold lines, from bottom to top, are as follows: 2% (line 1: R\$ 37,311 / QALY), 11.7% (line 2: R\$ 50,000 / QALY), 26.4% (line 3: R\$ 60,000 / QALY), 43.5% (line 4: R\$ 70,000 / QALY).

Figure 1

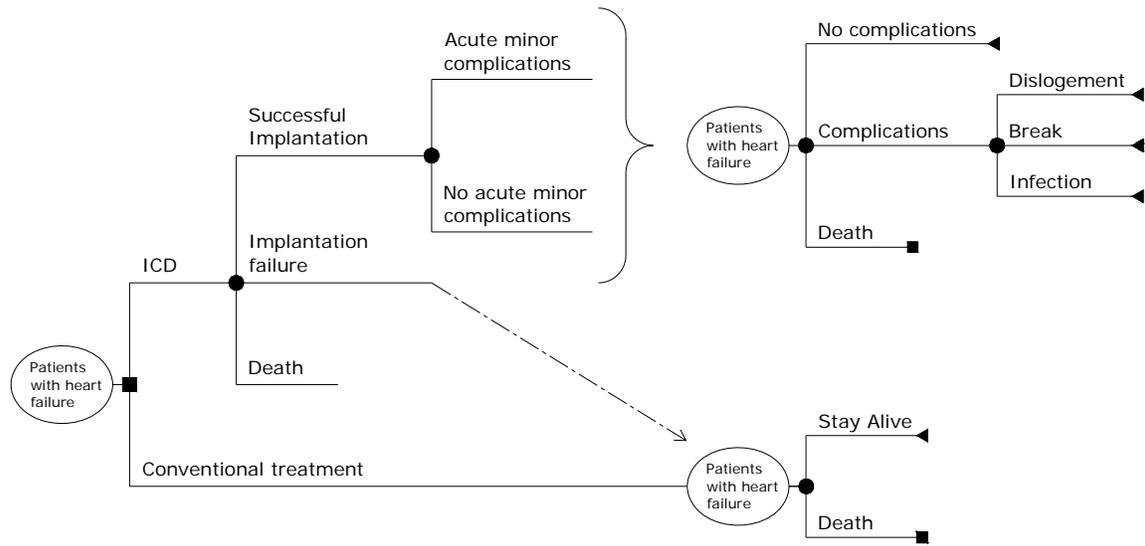


Figure 2

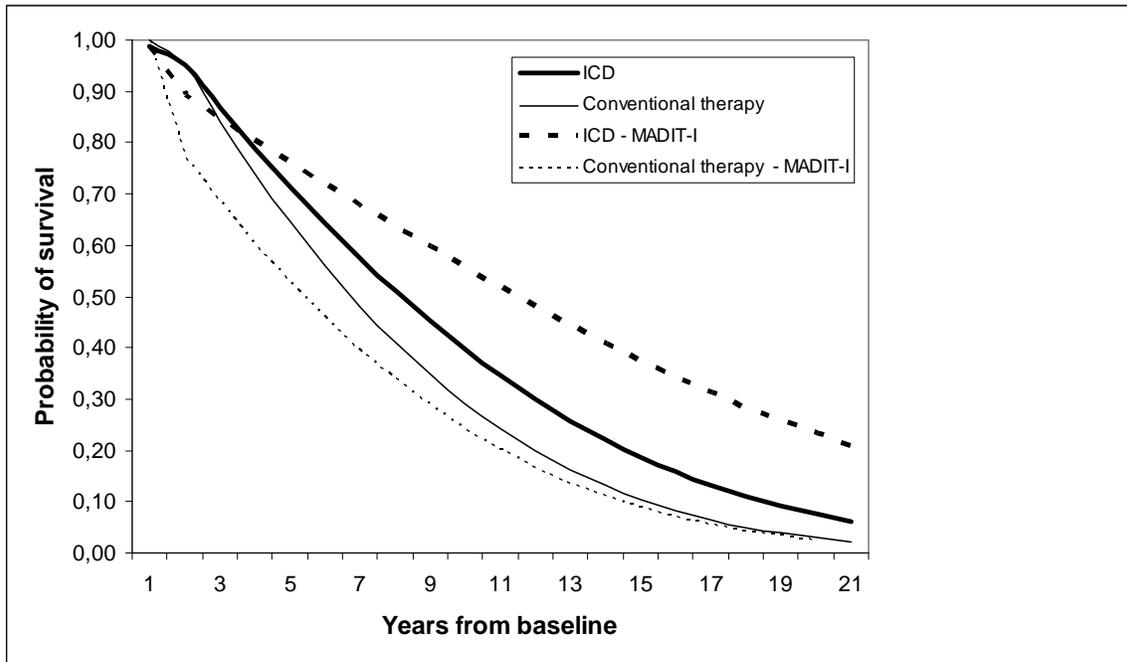
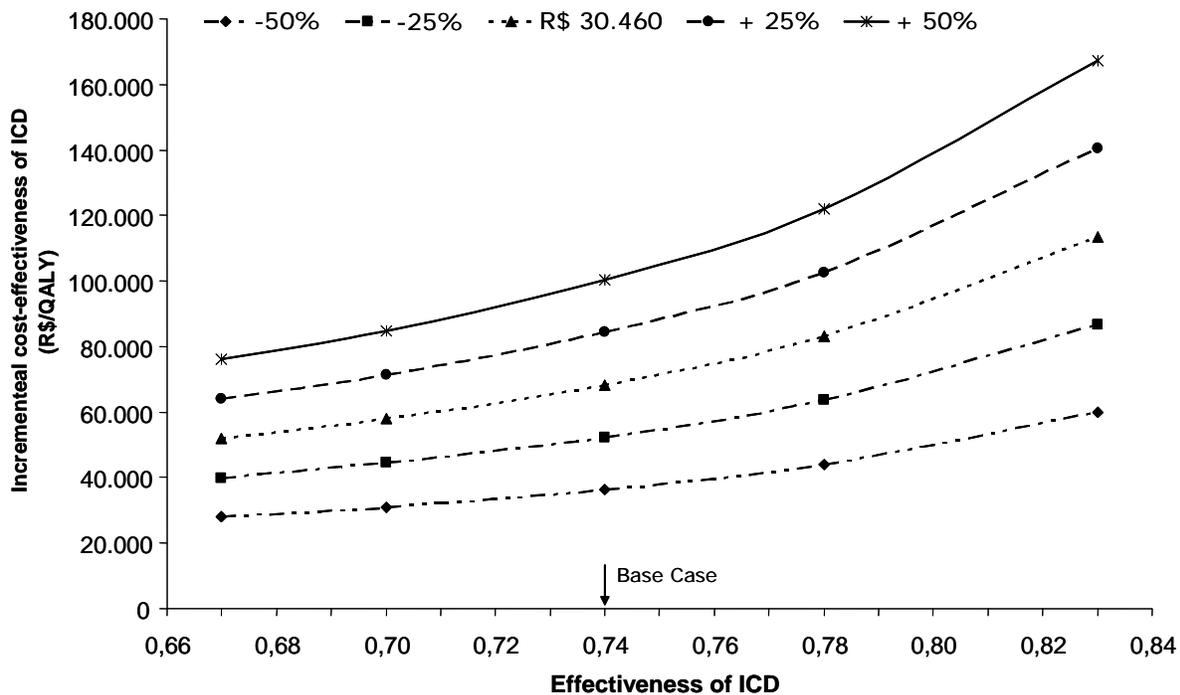


Figure 3

(a)



(b)

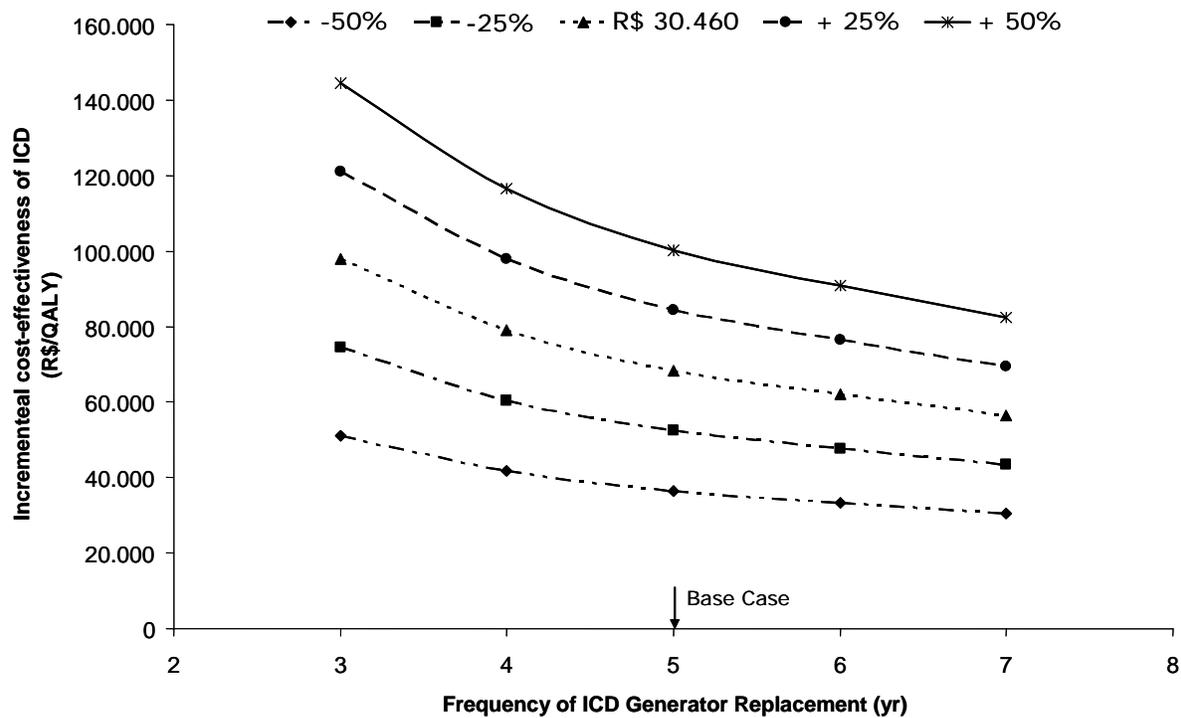
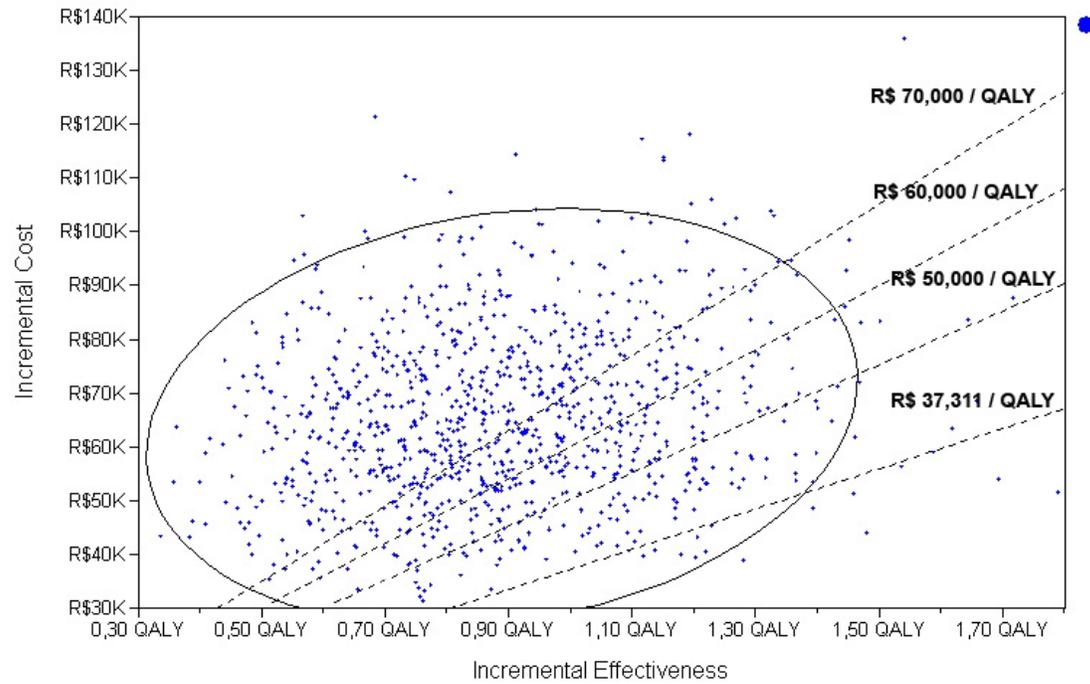


Figure 4**ICE Scatterplot of
ICD implantation vs. Conventional treatment**

TABLES

Table 1 - Input variables, values, and sources

| Input Variable | Base Case | Variation for sensitivity analysis | Source |
|---|-----------|------------------------------------|----------------------|
| ICD variables | | | |
| Procedural death (%) | 1.3 | 1.2-1.4 | [26] |
| Frequency of generator replacement (y) | 5 | 3-7 | |
| Risk reduction relative to conventional treatment (%) | 26 | 17-33 | [16] |
| Annual probability of system infection (%) | 0.6 | 0.5-0.8 | [26] |
| Annual probability of lead change (%) | | | [32] |
| 1 st year | 2.36 | 2.36-2.93 | |
| 2 nd year | 1.62 | 1.62-2.01 | |
| 3 rd year | 2.09 | 2.09-2.59 | |
| 4 th year | 2.19 | 2.19-2.71 | |
| 5 th year | 3.16 | 3.16-3.92 | |
| 6 th year | 5.44 | 5.44-6.75 | |
| 7 th through 20 th year | 6.72 | 6.72-8.33 | |
| Lead dislodgement (%) | 3.48‡ | 1.92-5.23 | [27-30] |
| Mortality associated with infection (%) | 21 | 0-50 | [9, 27, 28, 31] |
| Implantation failure (%) | 1.1 | 0.9-1.3 | [26] |
| Minor procedure related complications* | 0 | 0-4 | [27] |
| Costs (R\$) | | | |
| Initial ICD implantation, total costs | 30,460 | 15,230-45,690 | |
| Generator replacement | 29,408 | 14,704-44,112 | |
| Admission for lead replacement | 7,594 | 3,797-11,391 | |
| Admission for lead repositioning | 393 | 196-589 | |
| Admission for system infection (additional)† | 1,500 | 0-3,046 | |
| Annual cost of heart failure treatment | 3,160 | 1,580-4,741 | |
| Extra annual cost for ICD follow-up | 22 | 15-30 | |
| Utilities | | | |
| Utility of a patient with heart failure | 0.88 | 0.71-0.88 | [17, 19, 21, 37, 38] |
| Discount rate (%) | 3 | 0-7 | |

‡ Mean value calculated with incidence rates meta-analysis, random effect model from DerSimonian ad Laird.

* Minor peri-implant complications include pneumothorax, lower limbs deep vein thrombosis and brachial thrombosis.

† Additional cost for system infection, considering that a patient with this complication would be admitted for treatment of infection and ICD change, and would generate a cost of at least the same as the one for ICD implant.

Table 2 – Model predicted cost, effectiveness and cost-effectiveness of competing strategies

| | Total cost | Effectiveness | | Incremental Cost-Effectiveness | |
|------------------------|------------|-----------------|------------|--------------------------------|------------|
| | | Mean Life Years | Mean QALYs | R\$ / LYS | R\$ / QALY |
| Conventional treatment | 33,408 | 5.95 | 5.23 | - | - |
| ICD therapy | 96,131 | 6.99 | 6.15 | 60,121 | 68,318 |

TABLE 3 - One way sensitivity analysis*

| Variables | Lower ICER | Higher ICER |
|--|------------|-------------|
| Mortality reduction with ICD | 51,973 | 113,551 |
| Probability of system infection | 67,512 | 69,968 |
| Probability of death for system infection | 65,468 | 72,694 |
| Probability of procedural death | 67,915 | 68,727 |
| Probability of implantation failure | 68,238 | 68,398 |
| Probability of minor peri-implant complications | 68,307 | 68,329 |
| Probability of lead dislodgement | 68,309 | 68,328 |
| Probability of lead replacement | 68,318 | 69,005 |
| Utility of a patient with heart failure | 68,318 | 84,676 |
| Discount rate | 56,986 | 86,429 |
| Battery replacement frequency | 39,375 | 97,822 |
| Cost of ICD implant and battery replacement‡ | 36,409 | 100,224 |
| Cost of heart failure optimal treatment per year | 66,522 | 70,114 |
| Cost of electrode replacement | 66,886 | 69,750 |
| Cost of system infection | 68,237 | 68,399 |
| Cost of ICD maintenance | 68,261 | 68,375 |
| Cost of lead dislodgement | 68,308 | 68,328 |
| Cost of minor peri-implant complications | 68,313 | 68,323 |

*Parameter ranges as described in Table 1. ‡ Cost of battery replacement was considered as 96.54% of ICD implant cost, and variation in the later fell on both parameters. ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

REFERENCES

1. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl P:P9-16.
2. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl L:L2-9.
3. Krum H, Stewart S. Chronic heart failure: time to recognize this major public health problem. *Med J Aust* 2006;184(4):147-8.
4. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, et al. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003;89(1):49-53.
5. DATASUS. (Accessed Acessado em Junho/2006, at <http://www.datasus.gov.br>.)
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
7. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569-75.
8. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
9. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105(12):1453-8.

10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
11. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1707-12.
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50.
13. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8.
14. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-8.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
16. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2166-72.
17. Sanders G, Hlatky M, Owens D. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in a MADIT-II Population. *TEC Assessment* 2004;19(3):1-26.

18. Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Cardioverter-defibrillators after MADIT-II: the balance between weight of evidence and treatment costs. *Eur J Heart Fail* 2003;5(4):419-25.
19. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med* 2005;142(8):593-600.
20. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2310-8.
21. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353(14):1471-80.
22. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2004;20(7):697-702.
23. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol* 2005;102(1):71-7.
24. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276(15):1253-8.
25. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005;149(6):1020-34.

26. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007;147(4):251-62.
27. Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(9):926-32.
28. Schoels W, Swerdlow CD, Jung W, et al. Worldwide clinical experience with a new dual-chamber implantable cardioverter defibrillator system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(5):521-8.
29. Bardy GH, Yee R, Jung W. Multicenter experience with a pectoral unipolar implantable cardioverter-defibrillator. *Active Can Investigators. J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):400-10.
30. Takahashi T, Bhandari AK, Watanuki M, et al. High incidence of device-related and lead-related complications in the dual-chamber implantable cardioverter defibrillator compared with the single-chamber version. *Circ J* 2002;66(8):746-50.
31. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, et al. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. *European 7219 Jewel ICD investigators. Circulation* 1998;98(7):663-70.
32. Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115(19):2474-80.
33. Luria D, Glikson M, Brady PA, et al. Predictors and mode of detection of transvenous lead malfunction in implantable defibrillators. *Am J Cardiol* 2001;87(7):901-4.

34. Cook J, Glick H, Kinosian B, et al. "Ladder of Life" score as a value measure for health status in congestive heart failure. *Med Decis Making* 1993;13:386.
35. Havranek EP, McGovern KM, Weinberger J, et al. Patient preferences for heart failure treatment: utilities are valid measures of health-related quality of life in heart failure. *J Card Fail* 1999;5(2):85-91.
36. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993;13(2):89-102.
37. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, et al. Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135(10):870-83.
38. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(2):161-70.
39. Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess* 2006;10(27):iii-iv, ix-xi, 1-164.
40. Owens DK, Sanders GD, Heidenreich PA, et al. Effect of risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 2002;144(3):440-8.
41. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114(2):135-42.

42. Banz K. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005;8(2):128-39.
43. Costa R, da Silva KR, Mendonca RC, et al. Incidence of shock and quality of life in young patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(3):258-64.
44. Chen RH, Chen KP, Wang FZ, et al. Incidence and causes of inappropriate detection and therapy by implantable defibrillators of cardioversion in patients with ventricular tachyarrhythmia. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(7):557-63.
45. McDonald K, Hornberger J, Ziegler J, et al. Health-related quality of life for patients at risk of sudden cardiac death: amiodarone versus implantable cardioverter defibrillators. *Med Decis Making* 2000;20:501.
46. Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, et al. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(5):422-7.
47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. http://www1.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=850&id_pagina=1.
48. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health* Geneva: WHO, 2001.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, estimamos a relação de custo-efetividade do desfibrilador implantável, quando comparado à terapia convencional, em pacientes com insuficiência cardíaca, na perspectiva do SUS. O valor encontrado foi de R\$ 60.121 por ano de vida e R\$ 68.318 quando feito ajuste pela qualidade, com aumento na expectativa de vida de aproximadamente um ano. Na análise de sensibilidade, esses valores foram bastante sensíveis aos parâmetros econômicos (preço do dispositivo e da bateria, assim como tempo de troca da mesma) e à efetividade do dispositivo. Em uma sub-análise imaginando uma população com maior mortalidade arritmica, como a do estudo MADIT-I, as relações de custo-efetividade encontraram valores muito menores.

Este trabalho reforça a importância de avaliações econômicas em saúde nos dias atuais, onde o aporte cada vez maior de novas tecnologias efetivas porém dispendiosas obriga o tomador de decisão da área da saúde a realizar escolhas não apenas considerando critério de eficácia. Tendo em vista a escassez de recursos financeiros disponíveis para a área da saúde, é impossível oferecer hoje em dia todos os tratamentos de eficácia comprovada para a totalidade das pessoas que se beneficiaria dos mesmos. Os estudos de custo-efetividade não são a única ferramenta de apoio na decisão de alocação de recursos, mas seu potencial para ajudar na escolha mais judiciosa deve ser valorizado.

A aprovação do uso de desfibriladores no Brasil pelo Sistema Único de Saúde se deu em 1999, tendo sido aprovada para uso em prevenção primária e secundária, sendo que no primeiro caso somente para pacientes com características clínicas semelhantes ao estudo MADIT-I, ou seja, presença de arritmias ventriculares prévias com gravidade ou ocorrência de síncope acompanhada de arritmia grave induzida em estudo eletrofisiológico. Naquele momento, ainda havia poucas evidências de efetividade, sendo o estudo supracitado, na verdade, o único estudo contundente mostrando eficácia da terapia, já que as demais

evidências publicadas até aquele momento em pacientes com insuficiência cardíaca eram um estudo negativo (CABG-PATCH) e um estudo não randomizado (MUSTT). Ainda que a eficácia da terapia tenha sido comprovada em estudos posteriores, não havia sido realizado, até aquele momento (e nem posteriormente) nenhum estudo avaliando a custo-efetividade do desfibrilador implantável, algo justificável visto o alto custo do mesmo.

Este trabalho preenche essa lacuna, ao analisar a relação de custo-efetividade incremental do desfibrilador implantável, quando comparado à terapia convencional, utilizando dados de custos brasileiros, em uma população hipotética modelada com base em dados de uma coorte de aproximadamente 400 pacientes com essa patologia, igualmente nacional. Visto que não há uma definição clara pelas agências reguladoras de qual o valor aceitável para considerarmos uma relação de custo-efetividade como atrativa no nosso meio, e também em decorrência da ausência de outros trabalhos com dados nacionais para podermos traçar paralelos, optamos por comparar o valor obtido no nosso trabalho com um ponto de corte sugerido pela Organização Mundial da Saúde, equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto per capita de um país. O resultado encontrado, de R\$ 68.318 por ano de vida ajustado para qualidade, é substancialmente acima desse limiar, que seria de R\$ 37.311 para o Brasil, e essa situação se manteve em 98% das simulações na análise de sensibilidade probabilística. Em contrapartida, nossa sub-análise com parâmetros que objetivam reproduzir a população do estudo MADIT-I e a efetividade do desfibrilador nessa população, a utilização do desfibrilador se mostrou atrativa do ponto de vista de custo-efetividade em 84% das simulações da análise de Monte Carlo. Ainda que os demais estudos clínicos realizados posteriormente não tenham sido feitos em populações com essas características clínicas, a incerteza do valor pontual de efetividade do desfibrilador na mesma está contemplada na análise de Monte Carlo, mostrando a robustez dos resultados

nessa parcela populacional. Portanto, nosso estudo referenda a utilização do desfibrilador em pacientes com insuficiência cardíaca e alto risco para arritmias ventriculares, ao mesmo tempo em que mostra uma relação de custo-efetividade desfavorável para a utilização do dispositivo em ampla escala para pacientes com insuficiência cardíaca. Uma análise adicional que necessitaria ser feita seria a de impacto orçamentário, porém não há dados ou estimativas nacionais para prever o número de candidatos ao dispositivo de acordo com os critérios da portaria.

Por último, é importante lembrar que o papel dos estudos de custo-efetividade reside na tomada de decisões de aplicação de recursos em larga escala. A tomada de decisão frente ao paciente, de forma individual, deve-se basear principalmente em critérios de eficácia, onde o desfibrilador implantável atinge níveis que justificam seu implante em uma gama de pacientes bastante abrangente em prevenção primária de eventos.

Anexo 1 – Projeto de Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**

CUSTO-EFETIVIDADE DE DESFIBRILADORES IMPLANTÁVEIS NO BRASIL: ANÁLISE EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA NO SETOR PÚBLICO

Investigadores principais:

Rodrigo Antonini Ribeiro

Carísi Anne Polanczyk

Colaboradores:

Leandro Ioschpe Zimmerman

Luís Eduardo Paim Rohde

Maurício Pimentel

Steffan Frozi Stella

Suzi Camey

1. IDENTIFICAÇÃO:

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL /
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Título: CUSTO-EFETIVIDADE DE DESFIBRILADORES
IMPLANTÁVEIS NO BRASIL: ANÁLISE EM PREVENÇÃO
PRIMÁRIA NO SETOR PÚBLICO

Responsáveis: Rodrigo Antonini Ribeiro*
Carísi Anne Polanczyk**

Local de origem do projeto: Programa de pós-graduação em Epidemiologia – FAMED /
UFRGS

Locais de execução da pesquisa: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Palavras-Chave: Desfibriladores Implantáveis, Custo-Efetividade, Insuficiência
Cardíaca

* Mestrando do Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

** Doutora em Cardiologia pela UFRGS. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora dos Programas de Pós-graduação em Medicina: Cardiologia e Epidemiologia da UFRGS.

2. BASE TEÓRICA:

2.1) Considerações referentes a estudos de custo efetividade

Nas últimas décadas, importantes avanços foram feitos na prevenção, diagnóstico, avaliação e manejo de diversas condições de saúde. Atualmente, há uma tendência crescente de utilização de ferramentas da medicina baseada em evidências[1-3] no processo de tomada de decisões referentes à avaliação de tecnologias em saúde, novas ou antigas. É inquestionável o benefício representado pelo emprego de evidências clínico-epidemiológicas para auxiliar neste processo, estabelecendo-se, por exemplo, se uma nova terapia é eficaz, efetiva e segura através da existência de comprovação adequada conduzida sob determinados padrões metodológicos. Entretanto, a avaliação do benefício e a segurança de uma determinada intervenção em saúde é apenas um dos componentes do processo decisório relativo às políticas de saúde. É de conhecimento que os recursos financeiros no setor são findáveis: o emprego de recursos em uma nova tecnologia significa realocação de outra área. Desta forma, não só os benefícios esperados, mas também os custos envolvidos, são itens cada vez mais importantes na análise de novos insumos no setor de saúde.

Muitas agências internacionais e órgãos governamentais de outros países têm adotado estudos de custo-efetividade no seu processo de tomada de decisão em relação às políticas de saúde, como forma de racionalizar os recursos existentes[3-5]. Dado este cenário atual da saúde no mundo e no Brasil, é crescente a importância dos estudos de custo-efetividade para apoiar a tomada de decisão quanto às políticas de saúde e incorporação de novas tecnologias. Visto que, em 2004, as doenças cardiovasculares foram responsáveis pela principal alocação de recursos públicos em hospitalizações no Brasil -

aproximadamente \$1,4 bilhões -, se torna muito importante a realização de estudos econômicos relacionados com essas patologias.

2.2) Terapias com impacto sobre mortalidade em insuficiência cardíaca

Nos últimos 20 anos, o manejo da insuficiência cardíaca congestiva tem atingido importante redução de desfechos clinicamente relevantes, como internação hospitalar, morbidade e mortalidade. São várias as terapias farmacológicas que mostraram redução importante na mortalidade, variando entre 23% e 30% quando os dados são analisados de forma agregada[6].

Dentro dessas terapias, a primeira a se mostrar consistentemente associada com redução importante de mortalidade foi o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (I-ECA), sobre a qual o primeiro estudo relevante data de 1987[7]. Em 2000, foi publicada uma metanálise sobre essa intervenção, sendo vista uma redução de mortalidade de 20% (IC 95%: 13-26%), a qual iniciou precocemente após início da terapia e se manteve estável até o final do seguimento, cuja média foi de 3 anos[8]. Posteriormente, a segunda classe de droga que teve demonstração de redução significativa de mortalidade em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi a dos beta-bloqueadores. Vista inicialmente no ano de 1994 com bisoprolol[9, 10], e, posteriormente, com carvedilol[11-15], metoprolol[16] e bucindolol[17], a redução de mortalidade se mostrou consistente entre os estudos, oscilando entre 10% e 40%. Em adição a essas duas drogas, outras terapias farmacológicas demonstraram benefício em mortalidade recentemente, com destaque maior para os antagonistas da aldosterona[18, 19] e para a combinação de nitrato com hidralazina[20].

Nos últimos anos, terapias inovadoras têm sido propostas na tentativa de diminuição da mortalidade pela doença, dentre as quais uma das mais estudadas é o cardio-desfibrilador implantável (CDI). O objetivo desse dispositivo é a cessação de arritmias fatais ou potencialmente fatais, como fibrilação e taquicardia ventricular, as quais são responsáveis por aproximadamente 50% das mortes de causas cardíacas em pacientes com insuficiência cardíaca[21]. Os principais estudos avaliando o CDI nesse grupo de pacientes são descritos abaixo.

2.3) Estudos sobre utilização de cardio-desfibriladores implantáveis em insuficiência cardíaca

O primeiro ensaio clínico importante nesta área foi o estudo Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-I[22]), publicado em 1996, o qual avaliou 196 pacientes com insuficiência cardíaca com classe funcional da New York Heart Association (NYHA) I, II e III; pelo menos um infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio; e um episódio documentado de taquicardia ventricular não sustentada. O risco relativo para mortalidade total, avaliada durante tempo médio de seguimento de 5 anos, foi de 0,46 (IC 95% 0,26 – 0,82).

Três anos após este estudo, foi publicado o estudo MUSTT[23] (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial), cujos 704 pacientes incluídos tinham características clínicas semelhantes ao estudo MADIT-I. A comparação entre pacientes que receberam um CDI contra os que não o receberam mostrou uma diminuição de mortalidade de 76% (IC 95% 55-87%). Entretanto, é importante ressaltar que essa comparação não pode ser considerada randomizada, dado que os 2 grupos eram inicialmente randomizados para terapia antiarrítmica guiada por estudo eletrofisiológico *versus* nenhuma terapia

antiarrítmica, e apenas uma parcela dos pacientes do primeiro grupo receberam um CDI em algum momento. Apesar dos resultados extremamente atraentes destes dois estudos, a aplicabilidade dos mesmos era de certa forma comprometida, visto a necessidade de estudo eletrofisiológico em todos os pacientes.

Entretanto, no ano de 2002, foi publicado o estudo MADIT-II[24], o qual teve impacto muito maior que os estudos acima citados, dada a abrangência de seus critérios de inclusão (pacientes com ICC classe funcional I a III e com infarto prévio) e pequena quantidade de critérios de exclusão. Neste estudo, com aplicabilidade muito maior que os seus antecessores, tanto pelos critérios de inclusão mais abrangentes como pela ausência de necessidade de estudo eletrofisiológico, a redução de mortalidade total no seguimento médio foi de 31% (IC 95%: 7-49%).

Em contraponto aos estudos acima, outros estudos em ICC de causa isquêmica mostraram resultados negativos. No estudo CABG-PATCH[25], foram arrolados 900 pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio agendada, que apresentavam alto risco para arritmias cardíacas conforme critérios de eletrocardiograma de alta resolução. A implantação do CDI se dava no momento da cirurgia de revascularização. Após um seguimento médio de 32 meses, o *hazard ratio* para mortalidade total foi de 1,07 (IC 95% 0,81-1,42). Já no estudo DINAMIT[26], que avaliou 674 pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 30% e com infarto do miocárdio recente (6 a 40 dias), o *hazard ratio* para morte foi de 1,08 (IC 95% 0,76-1,55).

Em relação à miocardiopatia dilatada não isquêmica, os estudos ainda são controversos. Em dois estudos pequenos – CAT[27] e AMIOVIRT[28]-, cada um com cerca de 100 pacientes, a sobrevida dos pacientes foi muito semelhante após seguimento de cinco e dois anos, respectivamente. No estudo DEFINITE[29], o maior realizado até o

momento nesse grupo de pacientes (N = 458), houve redução de 35% na mortalidade total, porém de forma não significativa do ponto de vista estatístico.

Além dos estudos citados acima, mais dois grandes estudos avaliaram o papel do CDI nos últimos anos, sendo que em ambos os pacientes eram portadores de ICC tanto de origem isquêmica quanto idiopática. No estudo COMPANION[30], foi testado contra placebo o uso de ressincronização cardíaca – sozinha ou acompanhada de CDI. Não há no estudo comparação entre ressincronização *versus* ressincronização mais CDI (só há comparação de ambos contra placebo, com resultados semelhantes), não sendo possível quantificar o benefício atribuível exclusivamente ao CDI.

No SCD-HeFT[31], o mais recente e maior estudo na área, 2521 pacientes com ICC foram randomizados de forma 1:1:1 para amiodarona, CDI ou placebo. Após um seguimento médio de 45 meses, enquanto que a amiodarona apresentou taxa de mortalidade total semelhante ao placebo, o CDI reduziu a mesma em 23% (IC 95% 4-38%). Na análise estratificada por etiologia de ICC, houve benefício semelhante entre pacientes isquêmicos e não-isquêmicos, porém em ambas o benefício do CDI contra placebo (diminuição de 30% da mortalidade) não atingiu significância estatística.

A compilação dos dados desses dez estudos foi realizada por Nanthakumar através de uma metanálise[32]. Na avaliação conjunta de todos os estudos, o risco relativo para mortalidade total foi de 0,75 (IC 95% 0,63 – 0,91). Porém, havia heterogeneidade muito elevada nessa análise, com o teste de inconsistência atingindo valor de $I^2 = 69,7\%$. Os autores, então, analisaram de forma cuidadosa os estudos individuais para tentar compreender quais as causas de um valor tão alto. A conclusão foi de que três estudos eram metodologicamente muito diferentes dos demais para serem incluídos na análise:

- No estudo MUSTT, o uso de CDI não ocorreu de forma randomizada, sendo o seu uso uma possibilidade dentro de um dos protocolos;
- Os estudos CABG-PATCH e DINAMIT tinham populações com características clínicas muito distintas dos pacientes dos demais estudos: enquanto que no primeiro os pacientes sofriam implantação do dispositivo durante cirurgia de revascularização, no segundo os pacientes haviam tido infarto do miocárdio recentemente.

Em conseqüência dessas observações, os autores decidiram retirar esses 3 estudos da análise, reduzindo o N total de 7253 para 4981. Essa medida teve impacto fundamental na redução da inconsistência ($I^2 = 5,2\%$), sem alterar de forma significativa o risco relativo [RR = 0,74 (IC 95% 0,67 – 0,83)].

2.4) Estudos de custo-efetividade sobre desfibriladores implantáveis

Pelo exposto acima, fica demonstrado que, por critério de eficácia, os desfibriladores implantáveis deveriam ser considerados no arsenal terapêutico para insuficiência cardíaca na mesma magnitude que a terapia farmacológica em uso corrente recomendada, visto que a redução de mortalidade é comparável à atingida pelas drogas. Porém, dado o elevado custo deste dispositivo, é sobremaneira importante a realização de estudos de custo-efetividade sobre o tema.

Alguns estudos de custo-efetividade foram publicados na área, com resultados conflitantes. Na área de prevenção primária, o primeiro estudo de custo-efetividade realizado foi feito com os dados do ensaio clínico MADIT-I[33]. Nesse trabalho, a razão incremental de custo efetividade do desfibrilador comparado à terapia convencional foi de

US\$ 27.000 por ano de vida salvo. A ressalva importante a esse trabalho é de que o horizonte temporal foi somente de quatro anos (tempo de seguimento da maioria dos pacientes), ou seja, não foram computados diversos gastos com a manutenção do dispositivo que ocorrem a médio e longo prazo.

Após o estudo MADIT-II, alguns estudos foram publicados avaliando a custo-efetividade de CDIs em prevenção primária de eventos, ambos utilizando dados daquele ensaio clínico. No trabalho de Al-Khatib e col.[34], foi feita modelagem com a coorte de Duke, uma coorte com cerca de 1300 pacientes em tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca, da qual haviam dados disponíveis para cálculos de taxas de eventos, custos e outros parâmetros necessários para o modelo de custo-efetividade. Demais parâmetros, como a efetividade do CDI, foram derivados do MADIT-II. A razão incremental de custo-efetividade do CDI foi de US\$ 50.500 por ano de vida salvo, considerada atrativa de acordo com padrões americanos atuais. Esse valor se elevou para US\$ 57.300 quando ajustado para qualidade de vida.

No estudo de Zwanziger[35], foram utilizados dados dos próprios pacientes do MADIT-II, sendo incluídos somente pacientes com informações completas (88% dos 1232 indivíduos). Uma vez que o tempo médio de acompanhamento dos pacientes no MADIT-II foi de 3,5 anos, foi necessária uma projeção para extensão do horizonte temporal (definido pelos autores em 12 anos), feito através de modelo de taxa de *hazards* quadrático. Foram feitos 3 modelos nesta projeção de 12 anos, sendo que o pressuposto alterado em cada um deles era o tempo e intensidade do benefício em mortalidade do CDI. A razão incremental de custo-efetividade encontrada nos três modelos variou entre US\$ 78.600 e US\$ 114.000 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY), valores considerados elevados para os padrões mais aceitos atualmente. Esse valor foi semelhante ao encontrado no estudo de Al-

Khatib, quando analisados os cálculos utilizando um horizonte temporal de 12 anos naquele estudo.

No trabalho de Sanders e col.[36], com metodologia e modelagem semelhantes ao trabalho de Al-Khatib (novamente utilizando dados de efetividade do MADIT-II), a relação incremental de custo-efetividade foi de US\$ 50.900 por QALY ganho. Um dado importante citado pelos autores, que também é comentado brevemente no próprio estudo MADIT-II, é de que a população americana que se estima preencher os critérios de inclusão do estudo compreende 3 a 4 milhões de pessoas. Mesmo em um país com o desenvolvimento econômico como os Estados Unidos, o valor do CDI e o número de pacientes elegíveis seriam proibitivos para implantação nessa população.

Outro ensaio clínico de grande relevância que teve um estudo de custo-efetividade acoplado foi o SCD-HeFT. Nesse artigo, Mark e col. encontraram uma relação de custo-efetividade do CDI em relação ao placebo de US\$ 41.530[37], utilizando dados de utilização de recursos do próprio ensaio clínico, com projeção de expectativa de vida para horizonte por todo o tempo de vida.

Até o momento, o único trabalho que tentou realizar uma análise de custo-efetividade agregando toda a evidência disponível sobre a efetividade do CDI foi o de Sanders e col., publicado no final de 2005 no New England Journal of Medicine[38]. Neste estudo foram incluídos 8 dos estudos acima citados sobre prevenção primária (todos menos os estudos CAT e AMIOVIRT). A abordagem feita nesse trabalho, porém, foi diferente. Visto que, em revisão prévia da literatura[39], os autores concluíram que os estudos publicados tinham grande heterogeneidade de efeito, os mesmo concluíram que não seria correto compilar a efetividade dos trabalhos com uma metanálise dos mesmos. Foram feitos, então, cálculos de razão incremental de CE de cada estudo em separado (exceto

CABG-PATCH e DINAMIT, pois os mesmos não reduziram mortalidade), com razões variando entre US\$ 34.000 e US\$ 70.000 por QALY. Essa abordagem, porém, não nos parece a mais correta, posto que o problema da heterogeneidade, citado pelos autores como motivo para não utilizar os dados de efetividade de forma agregada, é passível de uma solução razoável, como mostrado por Nanthakumar [32] em sua metanálise.

Por último, citamos extensa revisão do National Institute for Health and Clinical Excellence, instituto inglês especializado em análises de tecnologia em saúde, publicado no ano passado[40]. Nesse trabalho, foram coletados dados de cerca de 500 pacientes para obtenção de informações sobre custos e características clínicas. Também foram gerados dados sobre qualidade de vida, com entrevistas de 229 indivíduos. A razão incremental de custo-efetividade nesse estudo foi de £ 57.104, valor considerado elevado para o Reino Unido, cujo limiar de atratividade mais aceito se situa em torno de £ 30.000. É importante ressaltar, porém, que os dados de efetividade desse estudo derivam basicamente do estudo canadense CIDS[41], não sendo considerados outros dados de efetividade dos demais estudos comentados anteriormente.

2.5) Utilização de cardio-desfibrilador implantável no Brasil

A utilização do uso do CDI em pacientes com insuficiência cardíaca pelo Sistema Único de Saúde (SUS) já foi aprovada, em portaria da SAS/MS nº 725, de 06 de dezembro de 1999. As indicações classe I são citadas abaixo, refletindo, basicamente, os critérios de inclusão dos estudos MADIT-I e MUSTT, os maiores publicados até aquele momento:

- Sobreviventes de parada cardíaca por fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) conseqüente a causas irreversíveis e não transitórias.

- TV sustentada espontânea, mal tolerada, sem alternativa terapêutica eficaz.
- Síncope de origem indeterminada, com indução no estudo eletrofisiológico (EEF) de FV ou TV sustentada com comprometimento hemodinâmico significativo, quando a terapia farmacológica é ineficaz, mal tolerada ou inconveniente.
- TV não sustentada, em portador de infarto do miocárdio (IM) prévio e com importante disfunção de VE, com indução ao EEF de FV ou TV sustentadas e não suprimidas por drogas antiarrítmicas do grupo I.

É importante ressaltar que essa aprovação se deu em momento que ainda havia poucos estudos sobre o tema. Além disso, não há citação de nenhuma análise econômica internacional, nem menção de estudo desse tipo no país, algo sobremaneira importante em vista do custo dessa terapia.

2.6) Considerações finais

Visto o exposto acima, o campo de estudos da custo-efetividade de desfibriladores implantáveis ainda está em aberto, tanto do ponto de vista de política internacional quanto nacional de saúde. No tocante à prevenção primária, foco do nosso trabalho, não há estudo definitivo. A maioria dos estudos baseou-se em trabalhos individuais para estimar efetividade. No único estudo da área que tentou avaliar a totalidade da evidência sobre efetividade, não houve agregação das informações sobre a mesma. Apesar de os autores justificarem as análises em separado pela heterogeneidade dos achados da metanálise, uma seleção adequada dos estudos, como feita por Nanthakumar[32], teria sido mais adequada. Ainda que seja válido mostrar as diferentes relações de custo-efetividade com base em cada

estudo clínico individualmente, os quais de fato apresentam populações um tanto diferentes, achamos bastante interessante, para facilitar uma tomada de decisão mais global em relação ao problema, que seja feito uma análise de todos os estudos agregados.

Somado a esses fatores, lembramos da difícil transposição de resultados de países de primeiro mundo para a nossa realidade, com pacientes com características clínicas diferentes e preços e serviços com valores pouco semelhantes aos aplicados em outros contextos de saúde. Portanto, realizamos esse estudo com o objetivo de estimar a relação de custo-efetividade do CDI na prevenção primária de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca, em cenário com dados brasileiros.

3. OBJETIVOS

3.1) Primário

Estimar o custo, efetividade – medida em anos de vida ajustados para qualidade – e a relação de custo-efetividade do uso de desfibriladores implantáveis em relação ao tratamento padrão, em prevenção primária de arritmias malignas, em uma coorte hipotética de pacientes com insuficiência cardíaca. Realizar a análise de custo-efetividade sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

3.2) Secundários

Realizar análises de sensibilidade com parâmetros de gravidade, estimando as relações de custo-efetividade em diferentes extratos da população com insuficiência cardíaca.

Avaliar o impacto econômico dessa intervenção caso fosse adotada pelo sistema de saúde do Brasil, avaliando as repercussões econômicas em toda a população com insuficiência cardíaca e nos extratos de maior risco.

4. METODOLOGIA

Para realização do projeto, será construído um modelo de decisão analítica tipo Markov, assumindo uma população de pacientes com disfunção ventricular esquerda, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%. Este modelo será estruturado de modo a analisar a relação de custo-efetividade do CDI em pacientes com insuficiência cardíaca, com análises de sensibilidade para avaliação de diferentes grupos de risco. Na construção dos modelos, serão seguidos os padrões metodológicos preconizadas pelo Painel de Custo-Efetividade em Saúde e Medicina [42-44].

4.1) Modelo Populacional

A população alvo hipotética será de indivíduos com insuficiência cardíaca com características clínicas semelhantes às dos estudados nos ensaios clínicos: disfunção sistólica (fração de ejeção < 35%), de causa tanto isquêmica quanto não isquêmica; classe funcional da NYHA II e III; e condições clínicas e cirúrgicas para implante de desfibrilador.

A perspectiva dos modelos será a do terceiro pagador, avaliada na ótica do SUS. O horizonte temporal será de 20 anos, e a taxa de desconto adotada será de 3% no caso base. A construção dos modelos será feita em software específico – DATA Treeage, versão 5.0.

4.2) Medidas de desfechos clínicos

Os desfechos clínicos considerados na avaliação serão:

- Anos de vida salvos
- Anos de vida salvos ajustados para qualidade

O modelo principal utilizará o desfecho ajustado para qualidade (QALYs – *quality adjusted life years*), de acordo com a recomendação do Painel em Custo-efetividade[44].

4.3) Descrição do modelo de decisão clínica

A árvore de decisão clínica será dividida em 2 grupos: desfibrilador mais terapia convencional *versus* somente terapia convencional. O desfibrilador avaliado no modelo será o de câmara única, visto a menor taxa de complicações do mesmo, menor custo e efetividade semelhante. Após o implante, está prevista a ocorrência de complicações para o procedimento, as quais envolvem complicações leves (como trombose braquial, trombose venosa profunda e pneumotórax) e graves, estas com possibilidade de ocasionar morte perioperatória. Os pacientes que sobreviverem ao implante entrarão em um modelo de estados transicionais, o modelo de Markov.

A troca do gerador do desfibrilador irá ocorrer a cada 5 anos no caso base. No modelo serão consideradas complicações a médio e longo prazo do CDI (infecção do sistema, deslocamento de cabos e problemas nos mesmos que requeiram sua substituição, como quebra e defeito de isolamento), morte por qualquer causa, assim como uma ramificação representando o paciente que permaneceu estável durante o intervalo de tempo do ciclo, que será anual. A opção por avaliar mortalidade por qualquer causa, sem fazer subdivisões que envolvam morte cardíaca ou morte arritmica, se deu pela maneira como os dados de mortalidade foram relatados nos estudos comentados acima, dentre os quais a maioria apresenta somente dados de redução de mortalidade total.

O modelo iniciará com uma coorte hipotética de pacientes com insuficiência cardíaca, em classe funcional II e III da NYHA, com 60 anos de idade. Para a estimativa de mortalidade anual por todas as causas nesses pacientes, iremos utilizar uma estimativa

advinda de uma comparação feita entre dados da última versão da tábua de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e dados provenientes de acompanhamento de uma coorte de 386 pacientes com ICC de um ambulatório especializado, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esse procedimento foi realizado tendo em vista a discrepância entre o horizonte temporal planejado para o estudo, que será 20 anos, e o tempo de acompanhamento da maioria dos pacientes da coorte, em torno de 7 anos.

Para a geração da curva, foi feita uma comparação entre os primeiros sete anos da curva do IBGE e o mesmo período de tempo dos pacientes da coorte, tentando-se identificar uma função matemática que melhor representasse essa comparação. Após testagem das funções linear, quadrática e exponencial, foi optado pela última, visto que a mesma apresentou melhor ajuste. O critério para avaliação de melhor ajuste foi o valor de R^2 . A modelagem montada com função exponencial gerou a seguinte equação: $Y = 0,000387 * (\text{EXP}(X*7,922))$, onde:

- Y representa a sobrevida estimada para um dado momento do tempo, para pacientes com insuficiência cardíaca;
- X representa a função de sobrevida de indivíduos adultos brasileiros com 60 anos de vida, obtida pela curva do IBGE em dado momento do tempo, a qual foi calculada por modelo de Cox;
- 0,000387 e 7,922 foram os valores gerados pela função exponencial para os parâmetros a e b do modelo.

Utilizando essa função, foi possível projetar a mortalidade anual da coorte hipotética para todo a duração do modelo.

4.4) Dados de efetividade

O dado de efetividade clínica do CDI que será usada no caso base será o da metanálise de Nanthakumar e col.[32]. Especificamente, o valor que será utilizado será o da sub-análise que incluiu somente os sete estudos com características clínicas mais semelhantes, na qual a heterogeneidade medida foi bastante baixa.

4.5) Dados de complicações

Para dados de complicações do desfibrilador, a busca foi feita tanto em ensaios clínicos como estudos observacionais, especialmente coortes e registros internacionais. Uma metanálise conduzida por Ezekowitz e col.[45] proveu taxas de infecção de sistema (número total de pacientes = 12.436), mortalidade peri-operatória (N = 39.858) e falha na implantação do CDI (N = 11.129). Os valores que serão adotados no caso base para deslocamento de cabos e mortalidade decorrente de infecção foram resultado de metanálise de incidências dos valores encontrados nos estudos, pelo método de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird. Para o estudo ser elegível para inclusão na metanálise, o CDI deveria ter implantação de cabos por via transvenosa e do gerador em localização peitoral. Estudos com menos de 10% de implantes abdominais também foram incluídos. Além disso, os estudos deveriam ter a maioria dos dispositivos de câmara única. No total, foram incluídos quatro estudos que reportaram taxas de deslocamento de cabos[46-49] e quatro que reportaram mortalidade por infecção[27, 46, 47, 50].

As taxas obtidas para deslocamento serão utilizadas somente no primeiro ano após o implante, visto que essas complicações não ocorrem após esse período. Caso o paciente tiver novo implante de CDI (em decorrência de infecção) ou de cabos, ele ficará novamente sujeito a essa taxa por um ano.

Para os dados de complicações nos cabos que requeressem troca dos mesmos (como quebras e defeito de isolamento), serão utilizados dados de um único artigo, que acompanhou uma coorte de pacientes por 10 anos[51]. A escolha de um único artigo ao invés de uma compilação das demais evidências se deveu principalmente ao longo tempo de seguimento do mesmo, pelo menos 5 anos maior que qualquer outra evidência disponível. Visto o aumento gradual ao longo do tempo desse tipo de complicação mostrado nesse artigo – o que já havia sido sugerido por Luria alguns anos antes com um número menor de pacientes[52] -, consideramos mais correto utilizar essa informação ao invés de realizar metanálise de incidência das outras evidências disponíveis, onde a maioria tinha tempo de seguimento bem mais curto, com provável subestimação da incidência dessa complicação. Além disso, o número de pacientes (990) é suficientemente grande para garantir credibilidade desta estimativa.

Os valores que serão utilizados no modelo são os seguintes: até o 7º ano, no qual ainda havia 168 pacientes em acompanhamento no estudo de Kleemann[51], utilizamos os valores fornecidos pelo estudo para cada ano. A partir do 7º ano, no qual a taxa de troca de cabos estava em 8,3%, optamos por manter a taxa constante neste valor, pois o número de pacientes no estudo diminuía bastante, diminuindo a confiabilidade das estimativas. Visto que nesse artigo somente 46,6% dos pacientes tiveram implante de CDI de câmara única, e que havia a informação disponível no artigo de que o *hazard ratio* para complicações foi de 0,69 na comparação de CDI câmara única *versus* câmara dupla, consideramos mais correto utilizar uma estimação de câmara única no nosso trabalho, visto que esse era o tipo de dispositivo previsto. As taxas de complicações em cada ano foram calculadas utilizando as seguintes fórmulas:

$$\text{Taxa global} = (0,46 * \text{taxa câmara única}) + (0,54 * \text{taxa câmara dupla})$$

Taxa câmara única = 0,69 * taxa câmara dupla

Logo,

Taxa câmara única * 0,46 = taxa global – 0,54 * (taxa câmara única / 0,69) →

Taxa câmara única = taxa global / 1,24

4.6) Medidas de utilidade

Visto a ausência de dados brasileiros sobre utilidade, utilizaremos dados internacionais. A estimativa de utilidade para o caso base será de 0,88, sem diferença entre os grupos desfibrilador e terapia convencional, em concordância com vários estudos publicados[34, 36, 38, 53]. Na análise de sensibilidade, serão testados outros valores encontrados na literatura (0,85, conforme trabalho de Mark e col.[37]; 0,82, visto no estudo de Owens e col.[54]; 0,75, como no trabalho de Buxton e col.[40]; 0,72, a qual representa a média de valores de utilidade de pacientes com ICC em classe funcional II e III do trabalho de Banz[55]; e 0,71, conforme estudo de Chen e Hay[56]).

4.7) Cálculos de custos

A perspectiva do estudo será a do terceiro pagador, especificamente a do setor público. Para os custos dos procedimentos relacionados ao implante do CDI e complicações associadas ao mesmo, serão utilizados os valores da tabela de reembolso de Autorização para Internação Hospitalar (AIH) do SUS.

Para os custos anuais da insuficiência cardíaca, utilizaremos como base o artigo publicado por Araújo e col, realizado em 2002 com 70 pacientes em acompanhamento por essa patologia na cidade de Niterói, Rio de Janeiro[57]. Nesse trabalho, foram computados todos os custos diretos no manejo anual de pacientes com essa doença. Visto que o artigo

provê tabelas com detalhes pormenorizados de todos os insumos utilizados pelos pacientes (dias de internação, exames, fármacos em uso, número de consultas), recalculamos todos os custos, tendo em vista os seguintes aspectos:

- No artigo, os valores para exames utilizados eram os da Lista de Procedimentos Médicos do ano de 1999. Visto que a nossa perspectiva é a do setor público, utilizamos os valores das tabelas do SUS para esses insumos.
- Alguns dos fármacos utilizados pelos pacientes não estão previstos na lista de medicamentos disponibilizada gratuitamente pelo SUS. Calculamos, então, os custos somente com os medicamentos fornecidos pelo mesmo. No caso de haver um medicamento não disponível que tenha um similar da mesma classe com distribuição gratuita (ex: carvedilol e metoprolol), fizemos uma estimativa de dose estimando quanto o paciente estaria usando do fármaco disponível pela rede pública e computamos esse custo. A lista completa de fármacos pode ser visualizada no apêndice 2.
- O artigo disponibiliza dias totais de internações por ICC. Visto que a média de dias de internação por essa doença é de 7 dias, dividimos o total de dias de internação de todos os pacientes (386) por 7, a fim de obter o número total de internações. Multiplicamos esse número, então, pelo valor recebido por um hospital público por internações decorrentes dessa patologia, que inclui a soma do valor da AIH, Esse valor, atualmente, é de R\$ 1.596,00.

Após esses cálculos, chegamos a um custo anual médio por paciente de R\$ 3.160,76, composto por R\$ 306,16 de exames, R\$ 45,00 de consultas, R\$ 1.514,57 de internações (incluindo diárias em unidade de tratamento intensivo) e R\$ 1294,73 de

medicamentos.

Finalmente, também foram computados os seguintes custos:

- Caso o paciente venha a falecer, será computado um custo adicional de uma internação por insuficiência cardíaca.
- O custo anual de manutenção do CDI, para o SUS, é de cerca de 3 consultas extras por ano, com um valor estimado de 22,50.

Os resultados das principais medidas de efetividade clínica, demais probabilidades (como ocorrência de complicações), valores de utilidade e estimativas de custos a serem utilizadas no modelo estão sumarizadas na tabela 1.

4.8) Validação dos Modelos

Um dos aspectos chave no desenvolvimento dos estudos de custo-efetividade é a consistência metodológica do modelo de decisão analítico ou modelo de Markov adotado. Após a construção do modelo e inserção de todos os parâmetros, o mesmo será rodado e discutido no grupo de pesquisa. Nesse momento, será fundamental a participação dos pesquisadores do grupo com experiência no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, os quais serão consultados sobre a validade do modelo, principalmente no que diz respeito à sobrevida estimada pelo mesmo. Também serão consultados os especialistas em eletrofisiologia, para validação dos parâmetros de efetividade do desfibrilador e incidência de complicações.

4.9) Análises de sensibilidade

Faremos análises de sensibilidade dos seguintes parâmetros:

- Efetividade do CDI, onde faremos a variação conforme o intervalo de confiança da metanálise (0,63 – 0,91);
- Complicações associadas à terapia, onde os valores extremos que contribuíram para as metanálises de incidência de infecção, mortalidade associada à mesma e deslocamento de cabos serão os limites da oscilação. No caso das quebras de cabos, faremos um modelo com o valor original do estudo[51], sem recalcular a estimativa dessas complicações para CDI de câmara única.
- A curva de sobrevida projetada para o estudo é semelhante às dos estudos SCD-HeFT e MADIT II. Com o objetivo de simular o modelo em uma população mais grave, como a do MADIT I – onde todos os pacientes tinham FV ou TV sustentada não suprimida por uso de procainamida em estudo eletrofisiológico – alteramos os parâmetros da equação exponencial de estimação de sobrevida, a fim de reproduzir uma curva mais parecida com a do estudo acima citado. A nova equação foi a seguinte: $Y = 0,000367 * (\text{EXP}(X*7,762))$. Ambas as curvas podem ser vistas no apêndice 2.
- Os custos serão variados em 50% a mais e a menos dos seus valores do caso base. Outro fator importante no tocante aos custos, que é o tempo de troca do gerador, será oscilado entre 3 e 7 anos.
- A taxa de desconto, que no caso base será de 3% ao ano, será variada nas análises de sensibilidade entre 0 e 7%, tanto para custos como para efetividade.
- Além das oscilações já descritas para a utilidade, também faremos uma variação na utilidade de um paciente com CDI. Na maioria dos trabalhos de custo-efetividade na área, a utilidade do paciente com CDI foi considerada igual a de um paciente sem o

dispositivo. Porém, um desses trabalhos sugere que a utilidade associada seria menor, em decorrência de choques inapropriados, com um valor de 0,76[53].

5. CRONOGRAMA

| | Março e Abril / 06 | Maió e Junho / 06 | Julho e Agosto/ 06 | Setembro e Outubro/ 06 | Novembro e Dezembro / 06 | Janeiro e Fevereiro /07 | Março e Abril / 07 | Maió /07 | Junho /07 | Julho /07 | Agosto /07 | Setembro /07 |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|----------|-----------|-----------|------------|--------------|
| Definição do projeto – encaminhamento CEPs | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Revisão literatura, base de dados, estimativas epidemiológicas | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Confecção do modelo de Markov | | | | | ■ | ■ | | | | | | |
| Metanálise de dados de probabilidades | | | | | | | ■ | | | | | |
| Criação de tábua de sobrevida para pacientes com insuficiência cardíaca | | | | | | | | ■ | | | | |
| Cálculo dos custos de pacientes com insuficiência cardíaca | | | | | | | | ■ | | | | |
| Análise dos dados, validação do modelo | | | | | | | | | ■ | | | |
| Análises de sensibilidade | | | | | | | | | | ■ | | |
| Redação do artigo científico | | | | | | | | | | | ■ | |
| Apresentação da dissertação | | | | | | | | | | | ■ | ■ |

6. ORÇAMENTO

Este projeto faz parte de um grande projeto na área de custo efetividade, intitulado Projeto Colaborativo Interinstitucional de Estudos de Custo-efetividade em Saúde. O mesmo foi contemplado no edital DECIT/MS – Análise Econômica em Saúde, tendo recebido verba total de R\$ 171.000.

7. REFERENCIAS

1. Institute of Medicine. Assessment of Diagnostic Technology in Health Care. Rationale, Methods, Problems, and Directions. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
2. Introduction to Health Care Technology Assessment. 1998. (Accessed 21/05/2007, at <http://www.nlm.nih.gov/archive//20040831/nichsr/ta101/ta10103.html>.)
3. Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2004. (Accessed 21/05/2007, at http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf.)
4. The Health Technology Assessment Process. (Accessed Acessado em 21/05/2007, at <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/programs/health-technology-assessment/process>.)
5. Baltussen RAT, Torres TT, Hutubessy R, et al. Generalized cost-effectiveness analysis: A guide. Geneva: World Health Organization; 2002.
6. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I. Circulation 2002;106(8):1015-21.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). . N Engl J Med 1987;316(23):1429-35.
8. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000;355(9215):1575-81.

9. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). . *Circulation* 1994;90(4):1765-73.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
11. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94(11):2793-9.
12. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94(11):2800-6.
13. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94(11):2807-16.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(21):1349-55.
15. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
16. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7.

17. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1659-67.
18. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
20. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049-57.
21. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22(15):1318-27.
22. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
23. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(25):1882-90.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.

25. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1569-75.
26. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(24):2481-8.
27. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105(12):1453-8.
28. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1707-12.
29. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21):2151-8.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350(21):2140-50.
31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-37.
32. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2166-72.

33. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998;97(21):2129-35.
34. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. *Ann Intern Med* 2005;142(8):593-600.
35. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2310-8.
36. Sanders G, Hlatky M, Owens D. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in a MADIT-II Population. *TEC Assessment* 2004;19(3):1-26.
37. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2006;114(2):135-42.
38. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353(14):1471-80.
39. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005;149(6):1020-34.
40. Buxton M, Caine N, Chase D, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess* 2006;10(27):iii-iv, ix-xi, 1-164.

41. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101(11):1297-302.
42. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, et al. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276(14):1172-7.
43. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, et al. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276(16):1339-41.
44. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Jama* 1996;276(15):1253-8.
45. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, et al. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007;147(4):251-62.
46. Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(9):926-32.
47. Schoels W, Swerdlow CD, Jung W, et al. Worldwide clinical experience with a new dual-chamber implantable cardioverter defibrillator system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(5):521-8.
48. Bardy GH, Yee R, Jung W. Multicenter experience with a pectoral unipolar implantable cardioverter-defibrillator. Active Can Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(2):400-10.

49. Takahashi T, Bhandari AK, Watanuki M, et al. High incidence of device-related and lead-related complications in the dual-chamber implantable cardioverter defibrillator compared with the single-chamber version. *Circ J* 2002;66(8):746-50.
50. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, et al. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. European 7219 Jewel ICD investigators. *Circulation* 1998;98(7):663-70.
51. Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115(19):2474-80.
52. Luria D, Glikson M, Brady PA, et al. Predictors and mode of detection of transvenous lead malfunction in implantable defibrillators. *Am J Cardiol* 2001;87(7):901-4.
53. Sanders GD, Hlatky MA, Every NR, et al. Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135(10):870-83.
54. Owens DK, Sanders GD, Heidenreich PA, et al. Effect of risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 2002;144(3):440-8.
55. Banz K. Cardiac resynchronization therapy (CRT) in heart failure--a model to assess the economic value of this new medical technology. *Value Health* 2005;8(2):128-39.
56. Chen L, Hay JW. Cost-effectiveness of primary implanted cardioverter defibrillator for sudden death prevention in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(2):161-70.
57. Araujo DV, Tavares LR, Verissimo R, et al. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(5):422-7.

TABELA 1 – Principais parâmetros do modelo

| PARÂMETROS | VALOR | VARIAÇÃO | REFERÊNCIA |
|--|--------------|---------------------|----------------------|
| Efetividade Clínica | | | |
| Redução de mortalidade com CDI | 26% | 17-33% | [32] |
| Complicações | | | |
| Morte perioperatória | 1,3% | 1,2-1,4% | [45] |
| Taxa de quebra da cabos | | | [51] |
| 1º ano | 2,36% | 2,36-2,93% | |
| 2º ano | 1,62% | 1,62-2,01% | |
| 3º ano | 2,09% | 2,09-2,59% | |
| 4º ano | 2,19% | 2,19-2,71% | |
| 5º ano | 3,16% | 3,16-3,92% | |
| 6º ano | 5,44% | 5,44-6,75% | |
| 7º ano em diante | 6,72% | 6,72-8,33% | |
| Taxa de deslocamento de cabos | 3,48%‡ | 1,92-5,23% | [46-49] |
| Taxa de infecção do sistema | 0,6% | 0,5-0,8% | [45] |
| Mortalidade por infecção | 21% | 0-50% | [24, 27, 46, 47, 50] |
| Falha de implantação | 1,1% | 0,9-1,3% | [45] |
| Complicações menores* | 2% | 0-4% | [46] |
| Qualidade De Vida | | | |
| Utilidade de 1 ano de pacientes com ICC | 0,88 | 0,71-0,88 | [34, 36, 38, 53, 56] |
| Custos (R\$) | | | |
| Internação para implantação CDI | 30.460,00 | 15.230,00-45.690,00 | Tabela SUS |
| Internação para troca de cabos | 7.594,16 | 3.797,08-11.391,24 | Tabela SUS |
| Internação para reposicionamento | 393,00 | 196,50-589,50 | Tabela SUS |
| Internação para tratamento de infecção relacionada ao implante | 1.500 | 0 – 3.000 | Estimado |
| Internação para troca do gerador | 29.408,00 | 14.704,00-44.112,00 | Tabela SUS |
| Acompanhamento anual de pacientes com ICC | 3.160,76 | 1580,38-4741,14 | [57] |
| Custo excedente de acompanhamento resultante do uso de CDI | 22,50 | 15,00 – 30,00 | Estimado |

* Complicações menores incluem trombose venosa profunda de membros inferiores, trombose braquial ou jugular, e pneumotórax pós-punção. ‡ Valor médio calculado por metanálise de incidências, por método de efeitos randômicos de DerSimonian and Laird.

APÊNDICE 1

Abaixo, segue a listagem dos fármacos de distribuição gratuita pelo SUS, sendo os utilizados para cálculo do custo do manejo farmacológico da insuficiência cardíaca na perspectiva do SUS. As taxas de utilização usadas para cálculo do custo total com cada medicação foram retiradas do trabalho de Araújo e col.[57]. Os fármacos citados foram os escolhidos como representantes de seu grupo. Essa escolha se baseou tanto em critérios clínicos como de disponibilidade.

Exemplo: Os beta-bloqueadores mais indicados para tratamento de insuficiência cardíaca são metoprolol e carvedilol. Visto que o carvedilol não é disponibilizado pelo SUS, os pacientes em uso do mesmo foram considerados como em uso de metoprolol, o qual é disponível. Os pacientes em uso de atenolol e propranolol também foram considerados como em uso de metoprolol, visto a indicação mais adequada do último para essa patologia em comparação com aqueles dois fármacos.

Em casos onde não havia indicação para escolha específica de um fármaco, e ambos eram disponíveis pelo SUS, ambos foram utilizados para cálculo de custos, com taxa de utilização conforme descrito no trabalho.

Exemplo: Anlodipina, Verapamil e Diltiazem.

Os nomes entre parênteses indicam os demais fármacos do grupo, cuja taxa de utilização foi considerada como sendo do fármaco representante do grupo:

- Inibidores da ECA: captopril (enalapril)
- Diuréticos: hidroclorotiazida, furosemida
- Beta-bloqueadores: metoprolol (propranolol, atenolol, carvedilol)
- Digitais: Digoxina
- Nitratos: Dinitrato de isossorbida (mononitrato, propatilnitrato)
- Inibidores do cálcio: anlodipina (nifedipina), diltiazem, verapamil.
- Antiplaquetários: Ácido acetilsalicílico e ticlopidina (clopidogrel)
- Antilipemiantes: Sinvastatina (Atorvastatina, Pravastatina)
- Antidiabéticos: Metformina, Insulina, Glibenclamida (glimepirida)
- Ranitidina (omeprazol)
- Demais anti-hipertensivos: clonidina

APÊNDICE 2

