

CEA – USP – RAE 16P15

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:
“Custo-efetividade dos tratamentos clínicos, cirúrgicos e percutâneo em
portadores de doenças multiarterial coronária estável.”

Antonio Carlos Pedroso de Lima
Bruna Regina Coelho
Yang Ting Ju

São Paulo, dezembro de 2016

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – 16P15

TÍTULO: “Custo-efetividade dos tratamentos clínicos, cirúrgicos e percutâneo em portadores de doenças multiarterial coronária estável.”

PESQUISADORA: Sara Brandão

ORIENTADOR: Dr. Edimar Bocchi

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FINALIDADE: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Antonio Carlos Pedroso de Lima
Bruna Regina Coelho
Yang Ting Ju

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: Lima, A. C. P., Coelho, B. R. e Ju, Y. T. (2016). **Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Custo-efetividade dos tratamentos clínicos, cirúrgicos e percutâneo em portadores de doenças multiarterial coronária estável.”**. São Paulo, IME-USP. (RAE – CEA – 16P15).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS:

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2015). **Estatística Básica**. 8.ed. São Paulo: Ed. Saraiva. 548p.

COLOSIMO, E. A. e GIOLO, S. R. (2010). **Análise de Sobrevida Aplicada**. 1.ed. São Paulo: Edgard Blücher. 369p.

EFRON, B. and TIBSHIRANI, R. J. (1993). **An Introduction to the Bootstrap**. 1.ed. New York: Chapman & Hall/CRC. 436p.

ROCCA, H. P. B., KAISER, C., BERNHEIN, A., ZELLWEGER, M., BUSER, P., OSSWALD, S. and PFISTERER, M. (2007). Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. **The Lancet**, **370**, 1552-1559.

USOV, A. (2013). Economic evaluation in clinical trials. You can do it with SAS. **SAS Conference Proceedings: Pharmaceutical Users Software Exchange 2013**. Disponível em <http://www.lexjansen.com/phuse/2013/he/HE02.pdf>

ZHAO, H. and TSIATS, A. A. (1997). A consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time. **Biometrika**, **84**, 339-348.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Excel 2013 for Windows;

Word 2013 for Windows;

R for Windows, versão 3.2.3.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise Descritiva Multidimensional (03:020);

Análise de Sobrevivência (13:070);

Outros (03:990).

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina (14:040).

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é uma enfermidade cardíaca em que o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para nutrir a parte do órgão irrigada por uma ou mais artérias comprometidas. Os tratamentos mais comuns para a DAC são: a angioplastia, a revascularização do miocárdio e o tratamento medicamentoso. Devido ao custo envolvido nestes procedimentos, é importante a realização de estudos que avaliem o custo e a efetividade dos tratamentos. No presente estudo, a efetividade será avaliada, primeiramente, por meio da medida denotada QALY (*quality adjusted lifetime years*). Posteriormente, a mensuração da efetividade será feita por intermédio do tempo de sobrevida dos pacientes. Desta forma, o objetivo do estudo é realizar uma análise de custo-efetividade na comparação dois a dois dos procedimentos angioplastia, revascularização do miocárdio e medicamentoso em pacientes portadores de DAC em situação estável. A análise sugere que a distribuição dos pacientes nos três tratamentos é homogênea. Ao considerar o limiar de disposição a pagar de 3 PIB per capita, nota-se que a angioplastia e a revascularização apresentam maior custo-efetividade em relação ao tratamento medicamentoso; além disso, a angioplastia apresenta, em geral, maior custo-efetividade do que a revascularização.

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Descrição do estudo	8
3. Descrição das variáveis	9
4. Análise descritiva	10
4.1. Caracterização da amostra	10
4.2. Caracterização da amostra segundo o tratamento	11
4.3. Análise de sobrevida dos pacientes	11
4.4. Análise de custo-efetividade	12
4.4.1. QALY	12
4.4.2. Tempo de sobrevida	17
5. Intervalos de confiança	20
5.1. QALY	20
5.2. Tempo de sobrevida	21
6. Conclusões	22
Apêndice A - Tabelas	23
Apêndice B - Figuras	32
Apêndice B1 - Gráficos de setores e gráficos de barras	33
Apêndice B2 - Gráficos <i>boxplot</i>	40
Apêndice B3 - Gráficos com estimativas de sobrevida dos pacientes	44
Apêndice B4 - Análise gráfica de custo-efetividade	49
B4.1 - Gráficos de dispersão (amostras <i>bootstrap</i>) - QALY	50
B4.2 - Gráficos de dispersão (amostras <i>bootstrap</i>) - Tempo de sobrevida	68
B4.3 - Curvas de aceitabilidade - QALY	86
B4.4 - Curvas de aceitabilidade - Tempo de sobrevida	90

1. Introdução

Doença arterial coronariana (DAC) é uma enfermidade cardíaca que ocasiona fornecimento inadequado de sangue ao coração, ou seja, o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para nutrir a parte do órgão irrigada pela(s) artéria(s) comprometida(s). A DAC é causada principalmente por acúmulo de gordura nas paredes das artérias. Os sintomas mais comuns da doença são: dor no peito, falta de ar, cansaço e arritmia (batimento cardíaco irregular).

Estudos anteriores indicam que fatores como hábito de fumar, diabetes, obesidade e envelhecimento aumentam o risco da doença. Uma forma de preveni-la é controlar esses fatores através da prática de exercícios físicos, procurando manter uma alimentação saudável e fazendo exames clínicos frequentemente.

Os tipos de tratamentos mais comuns para a DAC são: a angioplastia, a revascularização do miocárdio e o tratamento medicamentoso. A angioplastia é um procedimento invasivo cujo objetivo é desobstruir as artérias coronárias. Para diminuir o bloqueio de gordura, é inserido um cateter que possui um pequeno balão em sua ponta e, em muitos casos, uma prótese denominada *stent* é fixada no local da obstrução a fim de manter a passagem de sangue adequada. A revascularização do miocárdio é um procedimento cirúrgico conhecido como ponte de safena, em que pontes (conhecidas como *by-pass*) são construídas com artérias e veias do próprio paciente, as quais são conectadas da artéria coronariana a algum ponto após a obstrução. Já o tratamento medicamentoso se dá por meio da utilização de drogas visando amenizar os sintomas e diminuir o progresso da doença.

Devido ao custo envolvido nos tratamentos descritos, é importante a realização de estudos que avaliem os correspondentes benefícios de cada protocolo empregado, a fim de fornecer subsídios para a definição de estratégias que possibilitem atender, da melhor forma possível, as necessidades da população, considerando os recursos disponíveis. Um método comumente utilizado para esse fim é a realização da chamada análise de custo-efetividade, em que dois tratamentos genéricos, *A* e *B* são comparados através da razão de custo-efetividade incremental (*incremental cost effectiveness ratio* - *ICER*), definida por

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B},$$

em que C_A e C_B são, respectivamente, os custos associados aos tratamentos A e B , enquanto que E_A e E_B indicam a efetividade dos mesmos procedimentos. No presente estudo, a efetividade será avaliada, primeiramente, por meio da medida denotada QALY (*quality adjusted lifetime years*) calculada pela multiplicação entre um escore médio de qualidade de vida, avaliada através de instrumento adequado, e o tempo de sobrevida. Posteriormente, a mensuração da efetividade será feita por intermédio do tempo de sobrevida dos pacientes. Um tratamento é classificado como custo-efetivo em relação ao tratamento padrão quando o ICER apresenta valor inferior ao PIB (Produto Interno Bruto) per capita brasileiro (Rocca et al., 2007).

O objetivo do estudo é utilizar a análise de custo-efetividade na comparação dos tratamentos angioplastia, revascularização do miocárdio e uso de medicamentos, em pacientes estáveis, portadores de doença da artéria coronária.

2. Descrição do estudo

Foram recrutados, para o presente estudo, pacientes com multiartéria coronária apresentando mais de 70% de estreitamento anormal, verificado visualmente por angiografia, e com isquemia evidenciada por teste de estresse ou por angina (dor no peito) típica estável comprovada. Os pacientes foram aleatorizados para receber um dos três tipos de intervenções e obtiveram a aprovação dos médicos na realização da revascularização, caso esse fosse o tratamento sorteado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo. Critérios de exclusão incluíram dores instáveis, pacientes que sofreram com a revascularização emergencial, aneurisma ventricular com reparação cirúrgica, baixa fração de ejeção (menor do que 40%) e indivíduos submetidos à revascularização e/ou angioplastia. Pacientes com doença cardíaca congênita ou em qualquer condição que não permitisse a realização dos procedimentos também foram excluídos desse estudo. Num total de 20.769 pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, apenas 611 apresentaram todos os requisitos de inclusão/exclusão e aceitaram participar do estudo. Após a aleatorização, foi obtida a seguinte segmentação: 203 pacientes receberam tratamento medicamentoso, 205 se submeteram ao procedimento de angioplastia e 203 foram tratados com a cirurgia de revascularização.

Após a intervenção, os pacientes foram acompanhados durante 5 anos, entre maio de 1995 e maio de 2000, sendo o custo dos tratamentos avaliado de acordo com valores reembolsados pelo Ministério da Saúde, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Os resultados analisados para a composição do custo total foram calculados a partir de valores associados a visitas ambulatoriais, hospitalização inicial ou subsequente (para os casos de angioplastia e revascularização), eventos cardiovasculares (angina instável ou derrame) como diagnóstico inicial para internação, exames e medicamentos cardiovasculares, e exames laboratoriais.

A metodologia utilizada para o cálculo da sobrevida ajustada pela qualidade de vida foi empregada pelos próprios pesquisadores, que forneceram, para a análise estatística, os valores resultantes.

3. Descrição das variáveis

As variáveis consideradas no estudo são apresentadas a seguir:

- **Sexo:** sexo do paciente (masculino ou feminino).
- **Idade:** idade do paciente (em anos).
- **Diabetes *mellitus*:** indica se o paciente apresenta ou não diabetes *mellitus* (sim ou não).
- **Número de artérias comprometidas:** número de artérias comprometidas na capacidade de vascularização cardíaca do paciente (2 ou 3).
- **Classe funcional de angina:** indica a classe funcional em que o paciente pertence com relação à ocorrência de dor no peito:
 Classe 1: angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.
 Classe 2: limitação moderada para atividades habituais.
 Classe 3: limitação séria para atividades habituais.
 Classe 4: incapacidade de realizar qualquer atividade habitual.
- **Tratamento:** tipo de tratamento ao qual o paciente foi aleatorizado (angioplastia, revascularização ou medicamentoso, este último considerado como tratamento padrão).
- **Censura:** indica se o evento de interesse, óbito, foi observado (1 se morte e 0 caso contrário) durante os 5 anos de acompanhamento.

- **Tempo de sobrevida:** para os pacientes que apresentaram o evento de interesse, indica o número de meses decorridos entre a entrada do paciente no protocolo e o óbito. Para aqueles que não apresentaram o evento de interesse, indica o tempo de acompanhamento em meses (60 meses neste caso).
- **Custo:** custo total do tratamento pago pelo SUS (em US\$).
- **QALY:** medida que combina ganhos ou perdas em quantidade e qualidade de vida. Escores de qualidade de vida utilizados variam de 0 (morte) a 5 (condição de saúde perfeita). O cálculo dessa variável foi feito pelos pesquisadores, que forneceram apenas os valores finais.

4. Análise descritiva

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória unidimensional das variáveis do estudo com a intenção de caracterizar a amostra. Em seguida, foi feita uma comparação dessas variáveis segundo os tratamentos. Além disso, estimou-se as curvas de sobrevida dos pacientes utilizando técnicas de análise de sobrevivência (Colosimo e Giolo, 2006). Por fim, estudou-se a relação de custo-efetividade dos tratamentos utilizando-se uma reamostragem do tipo *bootstrap* (Efron and Tibshirani, 1993).

4.1. Caracterização da amostra

As Tabelas A.1 a A.8, Figuras B1.1 a B1.6, Figuras B2.1 e B2.2 apresentam medidas descritivas, tabelas de frequências, gráficos de setores e gráficos tipo *boxplot* (Bussab e Morettin, 2015) das variáveis consideradas no estudo. Nota-se que a distribuição dos pacientes nos três tratamentos foi homogênea, com predomínio do sexo masculino na amostra coletada. A maioria dos enfermos não é portadora de diabetes *mellitus*, apresenta três artérias comprometidas e pertence à classe funcional de angina 2. Devido ao pequeno número de observações nas categorias 1 e 4 da classe funcional de angina, juntou-se as faixas 1 e 2, 3 e 4 como mostra a Tabela A.6. A maior parte dos indivíduos não apresentou o evento de interesse (óbito) até o período final do estudo. Observa-se que a idade dos pacientes está compreendida entre 34 e 79 anos, com média e mediana de 60 anos. Em

relação às variáveis de custo-efetividade, o custo médio dos tratamentos é de U\$2.064,00 com alta variabilidade e altos valores discrepantes (Figura B2.2), enquanto que o QALY apresenta um valor médio de 3,63.

4.2. Caracterização da amostra segundo o tratamento

As Tabelas A.9 a A.11 apresentam as medidas descritivas das variáveis contínuas segundo os tipos de tratamento. Os correspondentes gráficos *boxplot* encontram-se nas Figuras B2.3 e B2.4. Observa-se certa homogeneidade na distribuição da idade, nos três tipos de intervenção. Além disso, nota-se que a revascularização possui o maior custo médio e mediano; entretanto, o QALY dos pacientes alocados para esse procedimento não apresenta valor superior ao observado para pacientes submetidos aos outros protocolos. Já o tratamento medicamentoso possui o menor custo médio e mediano, com valores de QALY inferior aos demais.

As Tabelas A.12 a A.17 e Figuras B1.7 a B1.11, mostram, respectivamente, distribuições de frequências e gráficos de barras (Bussab e Morettin, 2015) das variáveis qualitativas utilizadas no estudo. Observa-se a predominância de pacientes do sexo masculino nos três tratamentos. Cerca de um terço dos indivíduos apresenta diabetes *mellitus*, de forma razoavelmente consistente nos três procedimentos. A maioria dos enfermos pertencentes à classe funcional 1 ou 2 recebeu tratamento por meio de angioplastia. Além disso, os pacientes que realizaram tratamento medicamentoso e revascularização apresentam, na maior parte, três artérias comprometidas. Nota-se também que a incidência de observações censuradas (indivíduos vivos ao final do estudo) é aproximadamente igual nos três tratamentos.

4.3. Análise de sobrevida dos pacientes

Nas Figuras B3.1 a B3.7, são apresentados gráficos com curvas de sobrevivência, as quais descrevem a sobrevida dos pacientes por meio das estimativas de Kaplan-Meier (Colosimo e Giolo, 2006). Com o intuito de facilitar a interpretação, também foram incluídos os níveis descritivos do teste *log-rank*

(Colosimo e Giolo, 2006) nos gráficos com mais de um subgrupo, quantificando a intensidade das diferenças encontradas entre as categorias para cada variável.

Na Figura B3.1, apresenta-se a curva de Kaplan-Meier para todos os pacientes recrutados no estudo. Nota-se que aproximadamente 85% dos pacientes não apresentaram o óbito.

De acordo com as Figuras B3.2, B3.5 e B3.7, tem-se que as curvas de sobrevida das categorias de tratamento, sexo e classe funcional de angina agrupada apresentam comportamentos semelhantes entre si. Em relação à diabetes *mellitus* (Figura B3.3), percebe-se que a proporção de sobreviventes entre os pacientes portadores dessa doença é levemente inferior quando comparada aos não portadores.

A fim de avaliar a sobrevida dos pacientes de acordo com a idade, indivíduos maiores que 60 anos foram separados dos demais, formando, assim, dois subgrupos para essa variável. Na Figura B3.6, nota-se que as curvas de sobrevivência para essas categorias de idade estão de acordo com o esperado: pacientes mais velhos têm sobrevida menor em relação aos mais jovens. Resultados semelhantes foram obtidos para o número de artérias comprometidas, em que pacientes com três artérias comprometidas apresentaram uma proporção de sobreviventes inferior aos demais.

4.4. Análise de custo-efetividade

Os tratamentos foram comparados dois a dois levando-se em conta a correspondente composição de custos de cada um, conforme descrito anteriormente. Para a análise da efetividade, primeiramente foi considerado o cálculo de QALY fornecido pelos pesquisadores e, posteriormente, o tempo de sobrevida dos pacientes.

4.4.1. QALY

O comportamento dos valores associados ao custo e ao QALY foi avaliado com base na técnica *bootstrap* (Efron and Tibshirani, 1993), que consiste em reamostrar com reposição, a partir da amostra original, valores dos dados originais. Foram selecionadas 5000 sub-amostras aleatórias de mesmo tamanho que a

amostra original. Os correspondentes valores de custo e de QALY foram obtidos para cada um dos tratamentos (alternativo e padrão).

Inicialmente, considerou-se uma análise gráfica (Rocca et al., 2007), em que a diferença média da efetividade (média do QALY do tratamento alternativo subtraída pela média do QALY do tratamento padrão, calculadas com base nas amostras *bootstrap*) foi utilizada na abscissa e, na ordenada, considerou-se a diferença média dos custos (média do custo do tratamento alternativo subtraída pela média do custo do tratamento padrão, também baseadas nas amostras *bootstrap*).

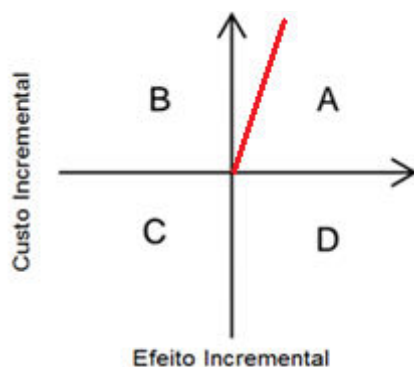


Figura 1. Plano de custo-efetividade.

A Figura 1 mostra as possíveis regiões em que os pontos podem se situar. Decorrem, então, as seguintes interpretações:

- Região A: o tratamento alternativo é mais efetivo, porém mais custoso;
- Região B: o tratamento alternativo é menos efetivo e mais caro;
- Região C: o tratamento alternativo é menos efetivo, porém mais barato;
- Região D: o tratamento alternativo é mais efetivo e econômico.

O segmento de reta em vermelho representa um limiar de valor adicional a pagar por unidade de efetividade adicional. Esse limiar é definido a priori, e diferentes valores são utilizados para a criação de curvas de aceitabilidade, construídas com base nos gráficos de dispersão das amostras *bootstrap*. Esse método, descrito em Rocca et al. (2007) e Usov (2013), baseia-se na proporção de réplicas *bootstrap* avaliadas como custo-efetivas, isto é, a proporção de pontos no gráfico que se situam abaixo de um dado limiar (linha em vermelho na Figura 1). O gráfico com a curva de aceitabilidade é construído utilizando-se, na abscissa, diferentes limiares, com as correspondentes proporções das amostras *bootstrap* (estimativas das probabilidades de melhor custo-efetividade do tratamento alternativo em relação ao procedimento padrão) na ordenada.

Angioplastia versus tratamento medicamentoso

A Figura B4.1.1 apresenta a análise de custo-efetividade de angioplastia versus tratamento medicamentoso, tomando-se como referência este último procedimento. Percebe-se a presença de 99% dos pontos na região A, indicando maior efetividade do tratamento alternativo, porém com maior custo. No entanto, ao traçar a reta do limiar de disposição a pagar de 3 PIB per capita (US\$23.349,87) por ganho de unidade de efetividade, vê-se que 99% dos pontos da região A concentram-se abaixo do limiar. Consequentemente, pode-se dizer que a angioplastia apresenta, em 99% dos casos, uma relação de custo-efetividade mais favorável do que o tratamento medicamentoso.

Nas Figuras B4.1.4 a B4.1.13, têm-se os gráficos de custo-efetividade para cada subgrupo de pacientes de interesse dos pesquisadores. Percebe-se uma semelhança entre o sexo masculino e feminino pelo alto percentual de pontos nas regiões A (abaixo do limiar). Para os subgrupos de indivíduos com maior comprometimento na condição de saúde (enfermos mais idosos, diabéticos, com três artérias comprometidas e pertencentes à classe funcional de angina 3 ou 4), o tratamento angioplastia é, de maneira geral, mais custo-efetivo comparativamente com os subgrupos de pacientes em condições mais favoráveis. Além disso, observa-se um maior número de pontos na região B dos gráficos de indivíduos em condição de menor comprometimento.

As curvas de aceitabilidade apresentadas na Figura B4.3.1 sugerem que a angioplastia é mais custo-efetiva em relação ao tratamento medicamentoso, para todos os subgrupos de pacientes.

Com o objetivo de realizar uma análise de sensibilidade, a Figura B4.3.2 apresenta as curvas de aceitabilidade para diferentes cenários especificados pelos pesquisadores. A seguir, estão apresentadas as interpretações das legendas deste gráfico:

- **Pior Cenário:** apenas o valor do tratamento alternativo é multiplicado por 10;
- **Preço x 10:** preço de ambos os tratamentos é multiplicado por 10;
- **Preço x 15:** preço de ambos os tratamentos é multiplicado por 15;
- **Overall:** custos dos tratamentos não são modificados;

- Valor sem SUS: custo de todos os procedimentos realizados pelos pacientes, incluindo aqueles que não são pagos pelo SUS.

Observa-se que as estimativas das probabilidades da angioplastia ser custo-efetiva em relação ao tratamento medicamentoso são semelhantes para o caso geral e o valor sem SUS. Para o pior cenário, nota-se que essas estimativas são baixas, ou seja, em termos de custo-benefício, não é interessante trocar o procedimento padrão pelo tratamento alternativo, se este último for 10 vezes mais caro.

Revascularização versus tratamento medicamentoso

Pela Figura B4.1.2, nota-se que, comparando-se o custo-efetividade de revascularização com o tratamento medicamentoso (tomado como padrão), 99% dos pontos situam-se na região A, apontando um alto custo do tratamento alternativo, porém com maior efetividade. Por meio da reta do limiar, no entanto, observa-se que 97% dos casos da região A apresentam-se abaixo da reta, mostrando maior custo-efetividade da revascularização em relação ao tratamento medicamentoso.

Nas Figuras B4.1.14 a B4.1.23, nota-se que o tratamento alternativo é mais custo-efetivo para os subgrupos de pacientes portadores de diabetes, com idade superior a 60 anos e do sexo masculino quando comparados às demais categorias dessas mesmas variáveis. Já em relação às outras variáveis, a revascularização possui maior custo-efetividade para os subgrupos de indivíduos com condição mais favorável frente às categorias de maior comprometimento.

Pela Figura B4.3.3, é possível observar que o tratamento alternativo possui maior custo-efetividade do que o tratamento medicamentoso para todos os subgrupos de pacientes.

Na Figura B4.3.4, percebe-se que as estimativas das probabilidades da revascularização ser custo-efetiva são semelhantes para caso geral (*overall*) e para o valor sem SUS. Além disso, essas estimativas são baixas para o pior cenário.

Revascularização versus angioplastia

A Figura B4.1.3 apresenta o gráfico de custo-efetividade de revascularização versus angioplastia, tomando-se como padrão este último

procedimento. Observa-se que 71% dos pontos localizam-se na região B, indicando um alto custo do tratamento alternativo, além de uma menor efetividade. Ao considerar a reta do limiar, nota-se que, em apenas 24% dos casos, a revascularização é mais custo-efetiva do que a angioplastia.

Nas Figuras B4.1.24 a B4.1.33, considerando o limiar de disposição a pagar, o tratamento alternativo é mais custo-efetivo em apenas 32% dos casos para pacientes do sexo masculino e 23% em relação ao sexo feminino. Além disso, percebe-se que a revascularização, em geral, apresenta maior custo-efetividade para indivíduos com saúde menos prejudicada na comparação com os subgrupos em condição mais comprometida, com exceção da idade dos pacientes, em que o procedimento alternativo possui maior custo-efetividade para indivíduos de maior idade em relação aos de menor.

As curvas de aceitabilidade apresentadas na Figura B4.3.5 mostram que, nos subgrupos de pacientes do sexo feminino e com duas artérias comprometidas, o tratamento alternativo apresenta-se mais custo-efetivo frente ao procedimento padrão, enquanto que, para os demais subgrupos, a angioplastia se sobressai em termos do custo-efetividade.

Diferente das demais comparações, o pior cenário apresentado na Figura B4.3.6 representa o custo do tratamento padrão multiplicado por 10, ao invés do procedimento alternativo. Percebe-se que as estimativas das probabilidades da revascularização ser custo-efetiva não ultrapassam 0,4, uma vez que, como mostrado na Figura B4.1.3, o tratamento alternativo, em geral, é menos custo-efetivo em relação à angioplastia.

Razão de custo-efetividade incremental

As análises realizadas anteriormente também foram consideradas utilizando-se a razão de custo-efetividade incremental (ICER), calculada para cada uma das três comparações dois a dois. Nas Tabela A.18 e Figura B2.5, estão representados, respectivamente, as medidas descritivas e o gráfico *boxplot* para cada caso. Nota-se que o ICER das sub-amostras de revascularização versus angioplastia apresenta altos valores discrepantes contribuindo, dessa forma, para maior variabilidade dos dados. Além disso, essa razão possui menor média e mediana em relação ao ICER das demais comparações, devido à grande diferença,

em termos absolutos, entre os custos médios desses dois tratamentos. Observa-se também que, para revascularização versus angioplastia, o ICER das sub-amostras apresenta menor média e mediana, enquanto que, para angioplastia versus procedimento medicamentoso, ocorrem valores médio e mediano intermediários.

4.4.2. Tempo de sobrevida

Para a avaliação da variabilidade e distribuição dos valores de custo e de tempo de sobrevida, foi utilizado o mesmo método de reamostragem descrito anteriormente, considerando-se a efetividade por meio do tempo de sobrevivência.

A análise gráfica de custo-efetividade foi realizada considerando, na abscissa, a diferença média da efetividade (média do tempo de sobrevida do tratamento alternativo subtraída pela média do tempo de sobrevivência do tratamento padrão - ambas as médias calculadas derivadas do estimador Kaplan-Meier) e, na ordenada, a diferença média dos custos, conforme mencionado anteriormente.

Angioplastia versus tratamento medicamentoso

A Figura B4.2.1 apresenta a análise de custo-efetividade de angioplastia versus tratamento medicamentoso, tomando-se como referência este último procedimento. Percebe-se a presença de 66% dos pontos na região A, indicando maior efetividade do tratamento alternativo, porém com um maior custo. No entanto, ao traçar a reta do limiar, vê-se que 58% dos casos concentram-se abaixo desse limiar. Consequentemente, pode-se dizer que a angioplastia apresenta, em 58% dos casos, uma relação de custo-efetividade mais favorável do que o tratamento medicamentoso.

Das Figuras B4.2.4 a B4.2.13 percebe-se que, ao considerar a reta do limiar, a angioplastia apresenta, em geral, maior custo-efetividade para indivíduos com saúde menos favorável na comparação com os subgrupos em condição menos prejudicada, com exceção da quantidade de artérias comprometidas dos pacientes. Além disso, o tratamento alternativo é mais custo-efetivo para homens em comparação com mulheres.

Pela Figura B4.4.1, é possível notar que a angioplastia possui maior custo-efetividade do que o tratamento medicamentoso para pacientes portadores de diabetes, com duas artérias comprometidas, idade superior a 60 anos e do sexo masculino. Para as demais categorias, o tratamento padrão sobressai-se em termos de custo-efetividade.

Na Figura B4.4.2, observa-se que o tratamento alternativo é custo-efetivo apenas no caso geral (*overall*) e no valor sem SUS. Para os demais cenários, as estimativas das probabilidades de maior custo-efetividade da angioplastia são baixas.

Revascularização versus tratamento medicamentoso

Pela Figura B4.2.2, nota-se que, ao comparar o custo-efetividade de revascularização com o tratamento medicamentoso (tomado como padrão), aproximadamente metade dos pontos encontram-se na região A (54%) e, os demais, na região B (46%). Isso representa um alto custo do tratamento alternativo, porém sua efetividade varia entre os casos. Por meio da reta do limiar, observa-se que apenas 40% dos pontos da região A apresentam-se abaixo da reta, indicando maior custo-efetividade da revascularização em relação ao tratamento padrão em apenas 40% dos casos.

Nas Figuras B4.2.14 a B4.2.23, nota-se que o procedimento alternativo apresenta maior custo-efetividade para os subgrupos compostos por pacientes diabéticos, com idade superior a 60 anos e do sexo masculino quando comparados às demais categorias dessas mesmas variáveis. Já em relação às outras variáveis, a revascularização possui maior custo-efetividade para os subgrupos de indivíduos em condição mais favorável, frente às categorias de maior comprometimento.

Na Figura B4.4.3, é possível observar que o procedimento alternativo possui maior custo-efetividade do que o tratamento medicamentoso para os pacientes pertencentes aos seguintes subgrupos: portadores de diabetes, duas artérias comprometidas, classe funcional 1 ou 2, idade maior que 60 anos e sexo masculino. Para os demais subgrupos, o tratamento padrão sobressai-se em termos de custo-efetividade.

Na Figura B4.4.4, percebe-se que a revascularização é custo-efetiva apenas no caso geral (*overall*) e no valor sem SUS. Para os demais cenários, as

estimativas das probabilidades de maior custo-efetividade do tratamento alternativo são baixas.

Revascularização versus angioplastia

A Figura B4.2.3 apresenta o gráfico de custo-efetividade de revascularização versus angioplastia, tomando-se como padrão este último procedimento. Observa-se que 62% dos pontos localizam-se na região B, indicando alto custo do tratamento alternativo, além de menor efetividade. Ao considerar a reta do limiar, nota-se que, em apenas 32% dos casos, a revascularização é mais custo-efetiva do que a angioplastia.

Ao traçar o limiar de disposição a pagar, nas Figuras B4.2.24 a B4.2.33, percebe-se que o tratamento alternativo é mais custo-efetivo para subgrupos de pacientes portadores de diabetes e idade superior a 60 anos comparativamente às demais categorias dessas mesmas variáveis. Já em relação às outras características, a revascularização possui maior custo-efetividade para os subgrupos de indivíduos em condição mais favorável frente às categorias de maior comprometimento. Além disso, nota-se que o procedimento alternativo possui maior custo-efetividade em apenas 31% dos casos para pacientes do sexo masculino e 47% em relação ao sexo feminino.

As curvas de aceitabilidade apresentadas na Figura B4.4.5 mostram que a revascularização é mais custo-efetiva do que a angioplastia para os pacientes pertencentes aos seguintes subgrupos: portadores de diabetes, duas artérias comprometidas, classe funcional 1 ou 2 e idade superior a 60 anos. Para os demais subgrupos, o tratamento padrão apresenta melhor custo-efetividade.

Diferente das demais comparações, o pior cenário apresentado na Figura B4.4.6 representa o custo do tratamento padrão multiplicado por 10, ao invés do procedimento alternativo. Percebe-se que as estimativas das probabilidades da revascularização ser custo-efetiva não ultrapassam 0,5, uma vez que, como mostrado na Figura B4.2.3, o tratamento alternativo é menos custo-efetivo em relação à angioplastia em geral.

Razão de custo-efetividade incremental

Além das análises gráficas realizadas anteriormente, também foi calculada a razão de custo-efetividade incremental (ICER) para cada uma das comparações dois a dois. Nas Tabela A.19 e Figura B2.6, são apresentadas, respectivamente, as medidas descritivas e o gráfico *boxplot* para cada caso. Percebe-se que o ICER das sub-amostras de revascularização versus tratamento medicamentoso apresenta vários valores discrepantes nas extremidades do gráfico, contribuindo, dessa forma, para maior variabilidade dos dados. Além disso, essa razão possui maior média e mediana em relação ao ICER das demais comparações. Isso pode ser explicado pelo alto valor da diferença entre os custos médios desses dois procedimentos. Nota-se também que, para revascularização versus angioplastia, o ICER das sub-amostras apresenta menor mediana, enquanto que, para angioplastia versus tratamento medicamentoso, apresenta valor mediano intermediário.

5. Intervalos de confiança

As Tabelas A.20 até A.27 mostram os intervalos com 95% de confiança para a diferença das médias de custo e a diferença das médias de efetividade, além da estimativa pontual do ICER. Esses intervalos, construídos com base na técnica de *bootstrap* (Efron and Tibshirani, 1993), foram obtidos utilizando as médias de QALY e de tempo de sobrevida, as quais foram geradas por meio do estimador de Kaplan-Meier (Colosimo e Giolo, 2006). Para a obtenção das médias de QALY, as censuras foram substituídas por falhas (Zhao and Tsiats, 1997).

5.1. QALY

Nas Tabelas A.20 até A.23, são apresentados os intervalos de confiança para as diferenças das médias de custo e diferenças das médias de QALY dos tratamentos, as quais são interpretadas a seguir. A Tabela A.20 mostra que os procedimentos angioplastia e revascularização são mais caros quando comparados com o tratamento medicamentoso; entretanto, são mais efetivos. Já para revascularização versus angioplastia, percebe-se que o procedimento alternativo é

mais custoso do que o tratamento padrão. Além disso, parece não haver diferença de efetividade entre eles.

Pela Tabela A.21 nota-se que não há diferença na média de custo dos tratamentos angioplastia e medicamentoso para indivíduos com duas artérias comprometidas. Para os demais subgrupos, vê-se que o procedimento alternativo é mais caro do que o tratamento padrão. Além disso, percebe-se que não há diferença de efetividade média para os subgrupos formados por mulheres, com idade menor ou igual a 60 anos, não portadores de diabetes *mellitus*, classe funcional 1 ou 2 e duas artérias comprometidas. Para os demais pacientes, a angioplastia mostrou-se mais efetiva, em média, do que o tratamento medicamentoso.

A Tabela A.22 indica que a revascularização é mais custosa do que o tratamento medicamentoso para todos os subgrupos considerados. Além disso, para os subgrupos de pacientes com idade superior a 60 anos, portadores de diabetes *mellitus* e apresentando duas artérias comprometidas, a revascularização apresenta-se mais efetiva do que o tratamento medicamentoso. Já para os demais subgrupos, parece não haver diferença na média de efetividade entre estes dois tratamentos.

Na Tabela A.23, observa-se que não há diferença média de custo entre os tratamentos revascularização e angioplastia para os subgrupos de pacientes portadores de diabetes *mellitus*, classe funcional 3 ou 4 e com três artérias comprometidas. A revascularização mostrou-se mais custosa para os demais subgrupos. Em relação à efetividade, parece não haver diferença de QALY médio em todos os subgrupos.

5.2. Tempo de sobrevida

Nas Tabelas A.24 até A.27, são apresentados os intervalos de confiança para as diferenças das médias de custo e das médias de tempo de sobrevida (em anos). As diferenças das médias de custo foram discutidas na Subseção 5.1. Desta forma, serão abordados apenas os intervalos para a diferença de efetividade. Pela Tabela A.24 é possível notar que não há diferença entre os tempos médios de sobrevida para os tratamentos alternativos e os procedimentos padrões.

As Tabelas A.25 até A.27 mostram que, para todos os subgrupos, não existem diferenças de tempo de sobrevida considerando-se todas as comparações de tratamentos.

6. Conclusões

A análise descritiva sugere que a distribuição dos pacientes nos três tratamentos considerados é homogênea. As análises das quantidades associadas ao custo-efetividade sugerem que o tratamento por revascularização possui maior custo médio e mediano; entretanto, o QALY de pacientes alocados para esse procedimento não é o mais elevado. Já o tratamento medicamentoso apresenta menor custo médio e mediano, com os pacientes apresentando QALY inferior aos demais.

As curvas de sobrevida estimadas para cada tratamento, sexo e classe funcional de angina agrupada apresentam comportamentos semelhantes entre si. Pacientes em faixa etária mais alta têm sobrevida menor em relação aos mais jovens. Resultados semelhantes foram obtidos para o número de artérias comprometidas, em que pacientes com três artérias comprometidas apresentam estimativas da probabilidade de sobrevivência inferior aos demais indivíduos.

Ao considerar o limiar de disposição a pagar de 3 PIB per capita, nota-se que os tratamentos por angioplastia e por revascularização possuem maior custo-efetividade quando comparados ao tratamento medicamentoso.

Na comparação dos tratamentos por angioplastia e por medicamentos, não parecem existir diferença na média de custos para indivíduos com duas artérias comprometidas. Já a comparação entre os tratamentos por revascularização e por medicamentos indica maior custo do primeiro em todos os subgrupos estudados. Além disso, não são observadas diferenças importantes das médias de custo entre os tratamentos por revascularização e por angioplastia quando considerados pacientes portadores de diabetes *mellitus*, classe funcional 3 ou 4 e com três artérias comprometidas.

Ao utilizar QALY como medida de efetividade, observa-se a existência de diferenças nas médias de efetividade para alguns subgrupos em todas as comparações de tratamentos. Em contraste, tomando-se o tempo de sobrevida como indicador de efetividade, não é possível detectar diferenças nos subgrupos em nenhum dos tratamentos. Conclui-se que a medida QALY pode ser mais eficiente na identificação de diferenças de efetividade para tratamentos distintos.

Apêndice A - Tabelas

Legenda das tabelas

- NA: número de dados faltantes na variável.
- Média: média da variável.
- DP: desvio-padrão da variável.
- Mínimo: valor mínimo da variável.
- Q1: valor do primeiro quartil (25%) da variável.
- Mediana: valor da mediana da variável.
- Q3: valor do terceiro quartil (75%) da variável.
- Máximo: valor máximo da variável.

Tabela A.1. Medidas descritivas das variáveis contínuas.

Variável	NA	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Idade (em anos)	0	60	9	34	52	60	67	79
Custo (em US\$)	0	2.064,00	1.120,00	268,00	1.230,00	2.209,00	2.619,00	14.061,00
QALY	32	3,63	1,16	0,00	3,61	3,93	4,25	5,00

Tabela A.2. Distribuição de frequência dos pacientes segundo o sexo.

Sexo	Quantidade	Frequência
Masculino	423	69%
Feminino	188	31%
Total	611	100%

Tabela A.3. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a presença de diabetes *mellitus*.

Diabetes <i>mellitus</i>	Quantidade	Frequência
Sim	209	34%
Não	402	66%
Total	611	100%

Tabela A.4. Distribuição de frequência dos pacientes segundo o número de artérias comprometidas.

Número de artérias comprometidas	Quantidade	Frequência
2	271	44%
3	340	56%
Total	611	100%

Tabela A.5. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a classe funcional de angina.

Classe funcional de angina	Quantidade	Frequência
1	36	6%
2	334	55%
3	156	26%
4	8	1%
NA	77	13%
Total	611	100%

Tabela A.6. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a classe funcional de angina agrupada.

Classe funcional de angina	Quantidade	Frequência
1 ou 2	370	61%
3 ou 4	164	27%
NA	77	13%
Total	611	100%

Tabela A.7. Distribuição de frequência dos pacientes segundo o tratamento.

Tratamento	Quantidade	Frequência
Angioplastia	205	34%
Medicamentoso	203	33%
Revascularização	203	33%
Total	611	100%

Tabela A.8. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a ocorrência de censura.

Censura	Quantidade	Frequência
Sim	95	16%
Não	516	84%
Total	611	100%

Tabela A.9. Medidas descritivas da idade (em anos) segundo o tratamento.

Tratamento	NA	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Angioplastia	0	60	9,4	38	52	60	67	78
Medicamentoso	0	60	9,5	34	53	60	68	79
Revascularização	0	60	8,6	38	53	60	66	78

Tabela A.10. Medidas descritivas do custo (em US\$) segundo o tratamento.

Tratamento	NA	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Angioplastia	0	2.127,00	1.090,00	496,00	1.370,00	1.760,00	2.673,00	6969,00
Medicamentoso	0	1.550,00	1.358,00	268,00	712,00	1.054,00	2.348,00	14.061,00
Revascularização	0	2.515,00	522,00	692,00	2.270,00	2.468,00	2.669,00	6.390,00

Tabela A.11. Medidas descritivas do QALY segundo o tratamento.

Tratamento	NA	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Angioplastia	11	3,76	1,07	0	3,7	4,02	4,28	5
Medicamentoso	6	3,43	1,28	0	3,53	3,83	4,14	4,85
Revascularização	15	3,7	1,1	0	3,6	3,98	4,28	4,93

Tabela A.12. Distribuição de frequência dos pacientes segundo o sexo e o tratamento.

Tratamento	Sexo	
	Masculino	Feminino
Angioplastia	136 (66%)	69 (34%)
Medicamentoso	140 (69%)	63 (31%)
Revascularização	147 (72%)	56 (28%)

Tabela A.13. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a presença de diabetes *mellitus* e o tratamento.

Tratamento	Diabetes Mellitus	
	Sim	Não
Angioplastia	54 (26%)	151 (74%)
Medicamentoso	83 (41%)	120 (59%)
Revascularização	72 (35%)	131 (65%)

Tabela A.14. Distribuição de frequência dos pacientes segundo o número de artérias comprometidas e o tratamento.

Tratamento	Número de artérias comprometidas	
	2	3
Angioplastia	103 (17%)	102 (17%)
Medicamentoso	83 (14%)	120 (20%)
Revascularização	85 (14%)	118 (19%)

Tabela A.15. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a classe funcional de angina e o tratamento.

Tratamento	Classe funcional de angina				NA
	1	2	3	4	
Angioplastia	27 (13%)	121 (59%)	38 (19%)	4 (2%)	15 (7%)
Medicamentoso	6 (3%)	114 (56%)	45 (22%)	1 (1%)	37 (18%)
Revascularização	3 (1%)	99 (49%)	73 (36%)	3 (1%)	25 (13%)

Tabela A.16. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a classe funcional de angina agrupada e o tratamento.

Tratamento	Classe funcional de angina agrupada		NA
	1 ou 2	3 ou 4	
Angioplastia	148 (72%)	42 (21%)	15 (7%)
Medicamentoso	120 (59%)	46 (23%)	37 (18%)
Revascularização	102 (50%)	76 (37%)	25 (13%)

Tabela A.17. Distribuição de frequência dos pacientes segundo a ocorrência de censura e o tratamento.

Tratamento	Censura	
	Sim	Não
Angioplastia	28 (14%)	177 (86%)
Medicamentoso	35 (17%)	168 (83%)
Revascularização	32 (16%)	171 (84%)

Tabela A.18. Medidas descritivas dos ICERs, considerando QALY como medida de efetividade.

ICER	N	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Angioplastia vs Medicamentoso	5.000	1.646	14.321	-842.386	1.121	1.456	2.022	412.421
Revascularização vs Medicamentoso	5.000	2.952	52.595	-3.101.940	2.208	2.909	4.180	1.156.877
Revascularização vs Angioplastia	5.000	896	195.231	-4.104.708	-4.242	-1.945	2.376	12.102.412

Tabela A.19. Medidas descritivas dos ICERs, considerando tempo de sobrevida como medida de efetividade.

ICER	N	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Angioplastia vs Medicamentoso	5.000	-682	954.850	-25.408.451	-4.959	3.578	8.074	52.235.576
Revascularização vs Medicamentoso	5.000	8.129	1.241.971	-31.235.195	-11.360	4.721	12.931	752.000.997
Revascularização vs Angioplastia	5.000	1.081	307.275	-15.143.479	-4.771	-1.875	4.118	13.261.630

Tabela A.20. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade dos tratamentos, considerando QALY como medida de efetividade.

	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de QALY	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Angioplastia vs Medicamentoso	577,71	333,37	818,10	0,33	0,09	0,57	1.750,64
Revascularização vs Medicamentoso	964,88	757,50	1.157,62	0,28	0,04	0,51	3.446,00
Revascularização vs Angioplastia	387,17	218,43	553,84	-0,06	-0,28	0,17	-6.452,83

Tabela A.21. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para angioplastia versus tratamento medicamentoso, considerando QALY como medida de efetividade.

Angioplastia versus tratamento medicamentoso							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de QALY	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	689,69	268,41	1.110,07	0,32	-0,05	0,69	2.155,28
Sexo masculino	518,47	217,55	790,06	0,34	0,05	0,63	1.524,91
Idade ≤ 60 anos	500,79	210,17	797,99	0,20	-0,04	0,46	2.503,95
Idade > 60 anos	645,76	221,58	1.009,53	0,50	0,11	0,90	1.291,52
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	592,34	53,92	1.097,92	0,64	0,22	1,08	925,53
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	666,82	431,76	898,53	0,13	-0,15	0,41	5.129,38
Classe funcional 1 ou 2	530,95	140,59	881,21	0,21	-0,14	0,56	2.528,33
Classe funcional 3 ou 4	490,35	43,45	946,21	0,47	0,19	0,78	1.043,30
2 artérias comprometidas	292,43	-8,11	592,56	0,23	-0,07	0,53	1.271,43
3 artérias comprometidas	811,93	429,04	1.158,25	0,40	0,04	0,74	2.029,83

Tabela A.22. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para revascularização versus tratamento medicamentoso, considerando QALY como medida de efetividade.

Revascularização versus tratamento medicamentoso							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de QALY	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	1.060,12	713,74	1.393,78	0,20	-0,17	0,59	5.300,60
Sexo masculino	928,84	662,78	1.158,75	0,30	-0,01	0,60	3.096,13
Idade ≤ 60 anos	1.000,98	774,96	1.219,39	0,06	-0,21	0,33	16.683,00
Idade > 60 anos	926,99	549,52	1.218,43	0,50	0,13	0,89	1.853,98
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	740,49	267,67	1.126,46	0,50	0,04	0,96	1.480,98
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	1.129,40	936,12	1.312,28	0,11	-0,16	0,38	10.267,27
Classe funcional 1 ou 2	953,94	607,15	1.234,81	0,32	-0,03	0,66	2.981,06
Classe funcional 3 ou 4	769,21	402,68	1.109,99	0,05	-0,40	0,46	15.384,20
2 artérias comprometidas	834,02	590,38	1.072,79	0,32	0,07	0,59	2.606,31
3 artérias comprometidas	1.055,10	719,81	1.330,79	0,23	-0,15	0,60	4.587,39

Tabela A.23. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para revascularização versus angioplastia, considerando QALY como medida de efetividade.

Revascularização versus angioplastia							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de QALY	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	370,42	11,72	717,46	-0,12	-0,48	0,23	-3.086,83
Sexo masculino	410,37	221,02	591,20	-0,04	-0,32	0,23	-10.259,25
Idade ≤ 60 anos	500,20	253,28	731,90	-0,14	-0,41	0,11	-3.572,86
Idade > 60 anos	281,23	42,68	515,20	-0,01	-0,34	0,33	-28.123,00
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	148,14	-185,87	465,03	-0,13	-0,50	0,21	-1.139,54
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	462,58	262,69	662,23	-0,02	-0,29	0,26	-23.129,00
Classe funcional 1 ou 2	422,99	174,94	654,90	0,11	-0,21	0,44	3.845,36
Classe funcional 3 ou 4	278,86	-76,84	594,28	-0,42	-0,80	-0,08	-663,95
2 artérias comprometidas	541,59	334,54	744,49	0,09	-0,14	0,34	6.017,67
3 artérias comprometidas	243,17	-20,72	489,59	-0,17	-0,51	0,19	-1.430,41

Tabela A.24. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade dos tratamentos, considerando tempo de sobrevida como medida de efetividade.

	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de tempo de sobrevida	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Angioplastia vs Medicamentoso	576,30	335,80	808,58	0,05	-0,19	0,27	11.526,00
Revascularização vs Medicamentoso	964,81	750,59	1.154,82	0,01	-0,21	0,25	96.481,00
Revascularização vs Angioplastia	388,51	226,41	548,77	-0,03	-0,27	0,21	-12.950,33

Tabela A.25. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para angioplastia versus tratamento medicamentoso, considerando tempo de sobrevida como medida de efetividade.

Angioplastia versus tratamento medicamentoso							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de tempo de sobrevida	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	689,69	268,41	1.110,07	-0,07	-0,48	0,31	-9.852,71
Sexo masculino	518,47	217,55	790,06	0,10	-0,19	0,39	5.184,70
Idade ≤ 60 anos	500,79	210,17	797,99	0,01	-0,22	0,22	50.079,00
Idade > 60 anos	645,76	221,58	1.009,53	0,12	-0,28	0,52	5.381,33
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	592,34	53,92	1.097,92	0,25	-0,20	0,70	2.369,36
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	666,82	431,76	898,53	-0,11	-0,38	0,13	-6.062,00
Classe funcional 1 ou 2	530,95	140,59	881,21	-0,02	-0,36	0,32	-26.547,50
Classe funcional 3 ou 4	490,35	43,45	946,21	0,01	-0,35	0,35	49.035,00
2 artérias comprometidas	292,43	-8,11	592,56	0,06	-0,24	0,34	4.873,83
3 artérias comprometidas	811,93	429,04	1.158,25	0,01	-0,33	0,34	81.193,00

Tabela A.26. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para revascularização versus tratamento medicamentoso, considerando tempo de sobrevida como medida de efetividade.

Revascularização versus tratamento medicamentoso							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de tempo de sobrevida	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	1.060,12	713,74	1.393,78	-0,07	-0,48	0,30	-15.144,57
Sexo masculino	928,84	662,78	1.158,75	0,05	-0,23	0,33	18.576,80
Idade ≤ 60 anos	1.000,98	774,96	1.219,39	-0,13	-0,39	0,11	-7.699,85
Idade > 60 anos	926,99	549,52	1.218,43	0,18	-0,19	0,56	5.149,94
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	740,49	267,67	1.126,46	0,23	-0,23	0,68	3.219,52
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	1.129,40	936,12	1.312,28	-0,14	-0,40	0,10	-8.067,14
Classe funcional 1 ou 2	953,94	607,15	1.234,81	0,07	-0,25	0,39	13.627,71
Classe funcional 3 ou 4	769,21	402,68	1.109,99	-0,24	-0,70	0,17	-3.205,04
2 artérias comprometidas	834,02	590,38	1.072,79	0,17	-0,06	0,42	4.906,00
3 artérias comprometidas	1.055,10	719,81	1.330,79	-0,11	-0,46	0,23	-9.591,82

Tabela A.27. Intervalo de confiança para diferença da média de custo e diferença da média de efetividade, para revascularização versus angioplastia, considerando tempo de sobrevida como medida de efetividade.

Revascularização versus angioplastia							
Subgrupo	Diferença média de custo	IC com 95% de confiança		Diferença média de tempo de sobrevida	IC com 95% de confiança		ICER
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior	
Sexo feminino	370,42	11,72	717,46	-0,01	-0,47	0,44	-37.042,00
Sexo masculino	410,37	221,02	591,20	-0,05	-0,32	0,24	-8.207,40
Idade ≤ 60 anos	500,20	253,28	731,90	-0,14	-0,42	0,13	-3.572,86
Idade > 60 anos	281,23	42,68	515,20	0,06	-0,32	0,45	4.687,17
Portador de diabetes <i>mellitus</i>	148,14	-185,87	465,03	-0,02	-0,45	0,41	-7.407,00
Não portador de diabetes <i>mellitus</i>	462,58	262,69	662,23	-0,03	-0,33	0,26	-15.419,33
Classe funcional 1 ou 2	422,99	174,94	654,90	0,09	-0,25	0,42	4.699,89
Classe funcional 3 ou 4	278,86	-76,84	594,28	-0,26	-0,72	0,21	-1.072,54
2 artérias comprometidas	541,59	334,54	744,49	0,12	-0,13	0,38	4.513,25
3 artérias comprometidas	243,17	-20,72	489,59	-0,11	-0,49	0,26	-2.210,64

Apêndice B - Figuras

Apêndice B1 - Gráficos de setores e gráficos de barras

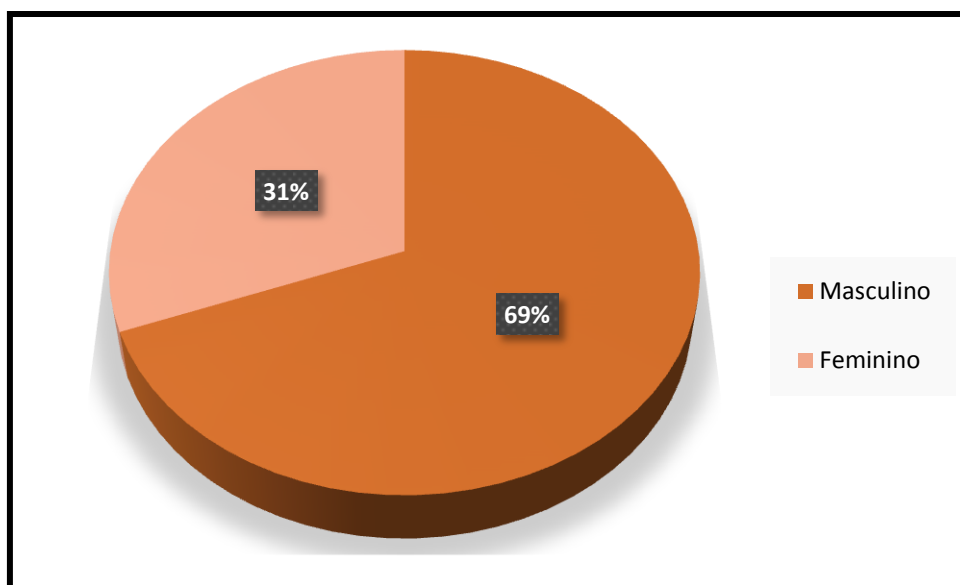


Figura B1.1. Gráfico de setores segundo o sexo.

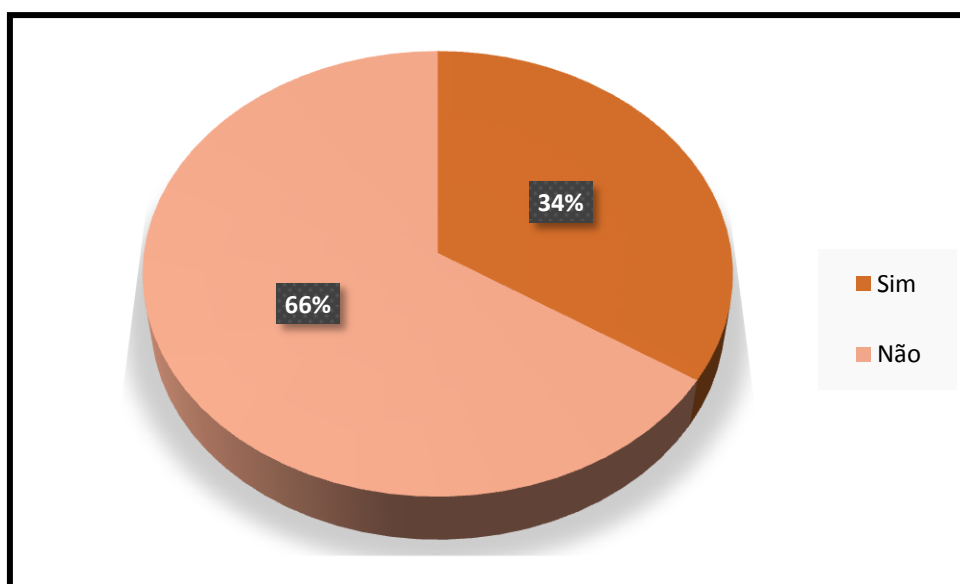


Figura B1.2. Gráfico de setores segundo a presença de diabetes *mellitus*.

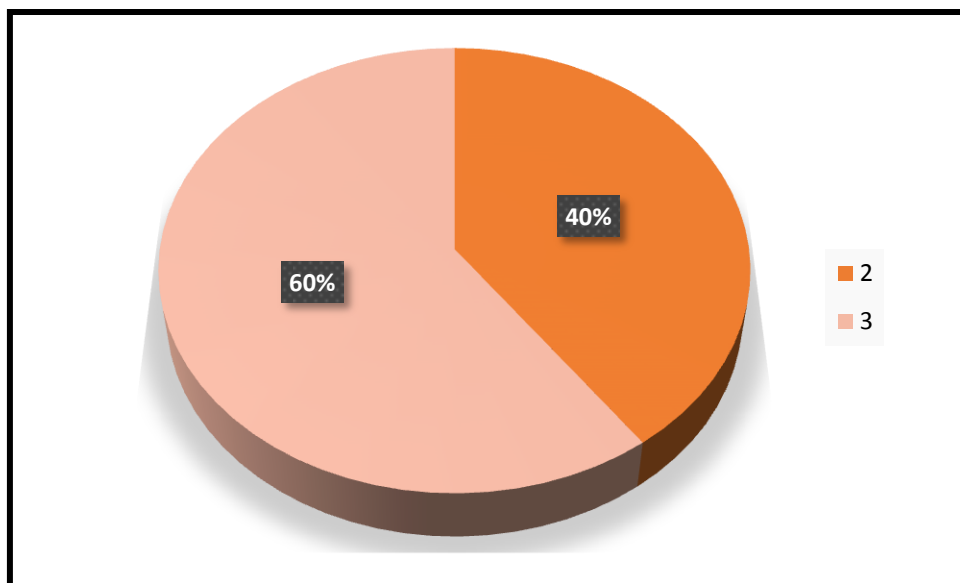


Figura B1.3. Gráfico de setores segundo o número de artérias comprometidas.

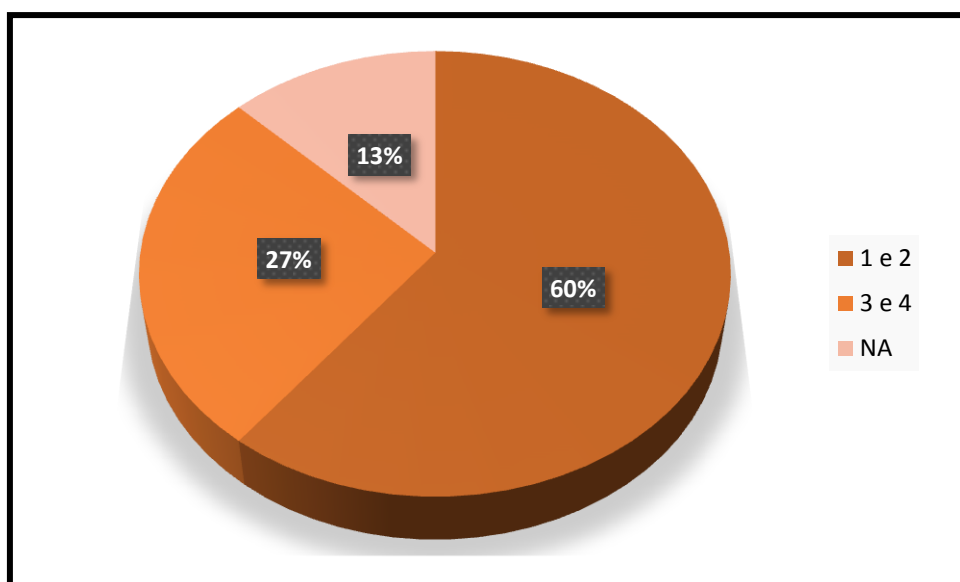


Figura B1.4. Gráfico de setores segundo a classe funcional de angina agrupada.

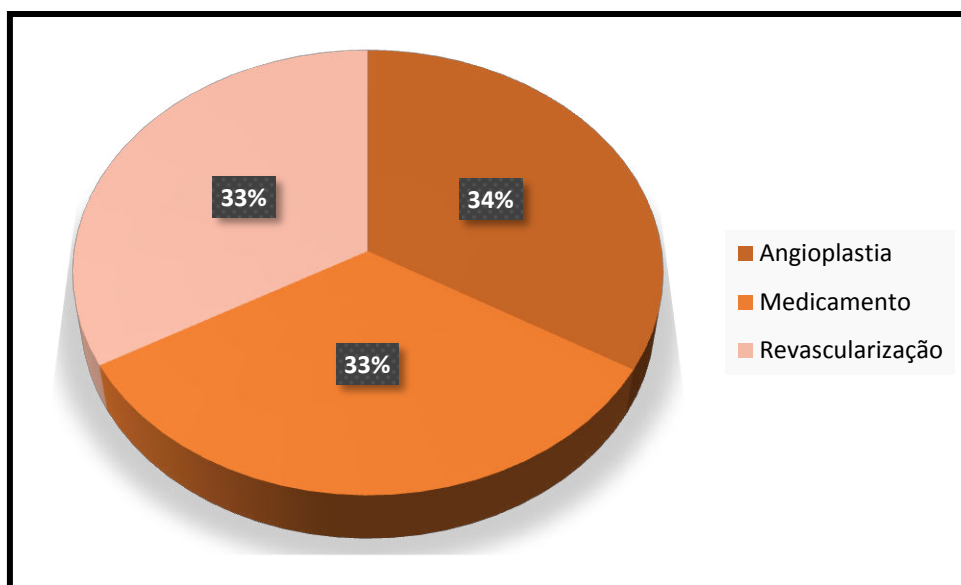


Figura B1.5. Gráfico de setores da segundo o tratamento.

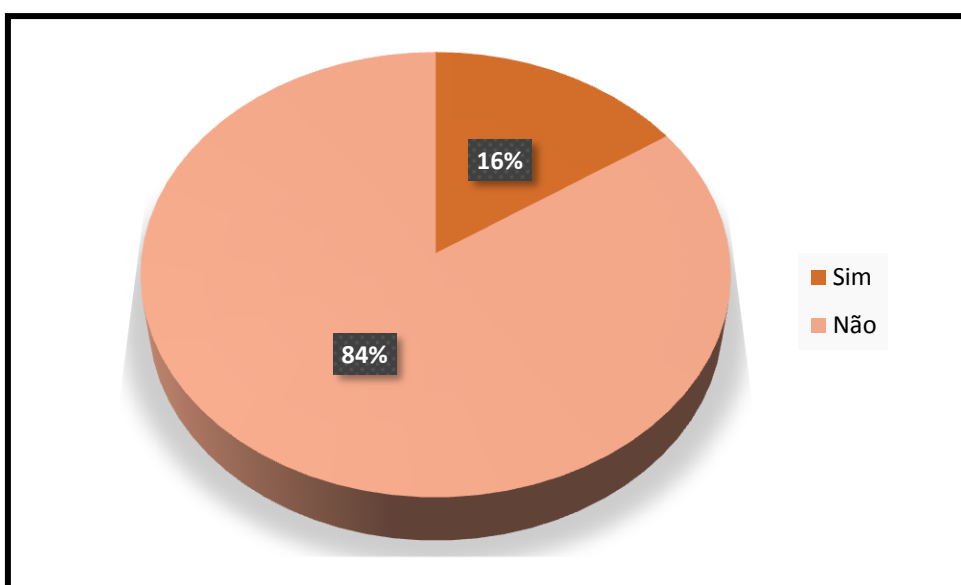


Figura B1.6. Gráfico de setores segundo a ocorrência de censura.

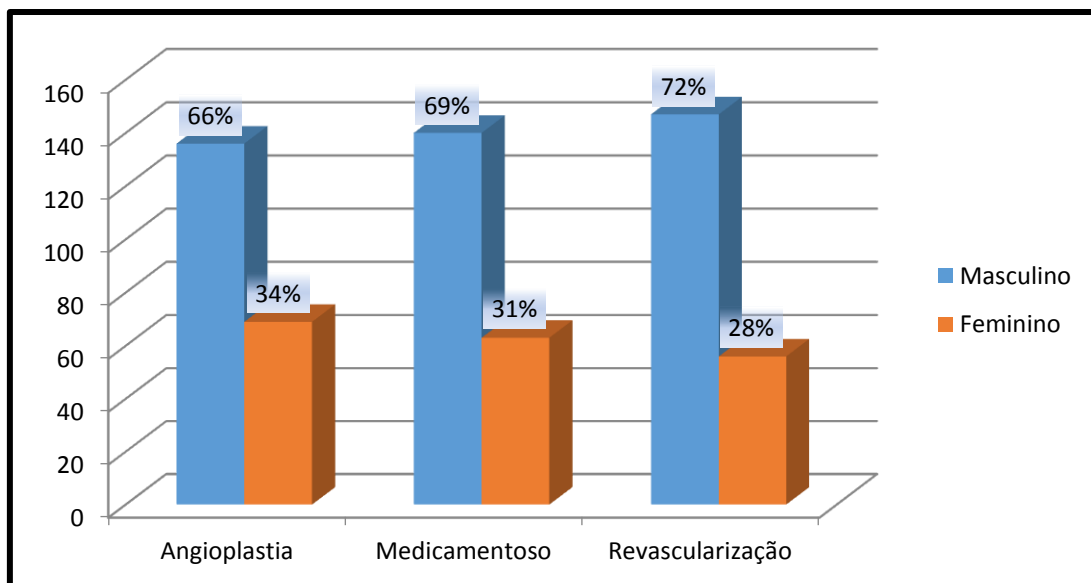


Figura B1.7. Gráfico de barras para o sexo segundo o tratamento.

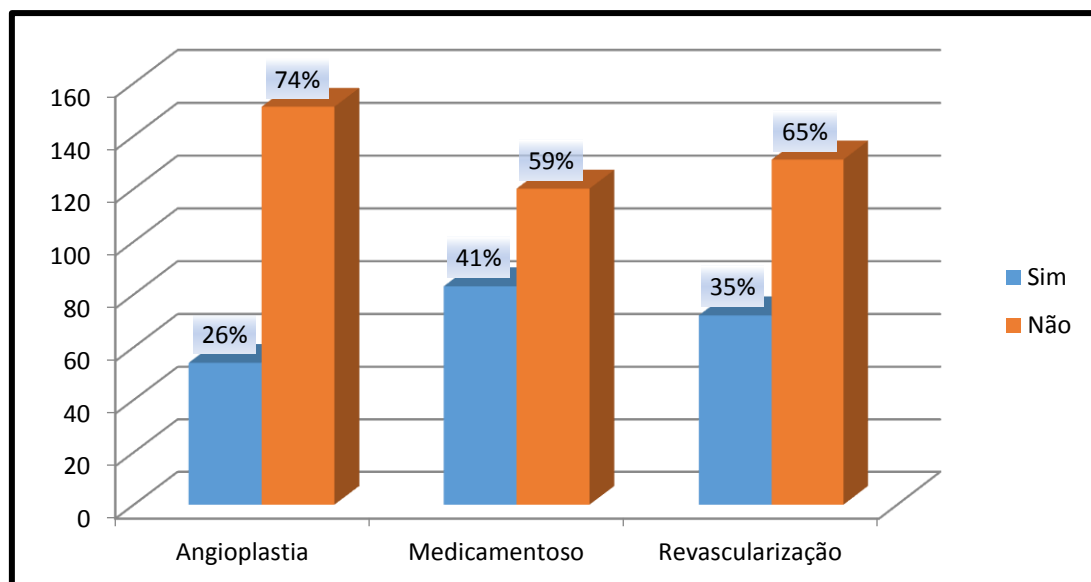


Figura B1.8. Gráfico de barras para a presença de diabetes *mellitus* segundo o tratamento.

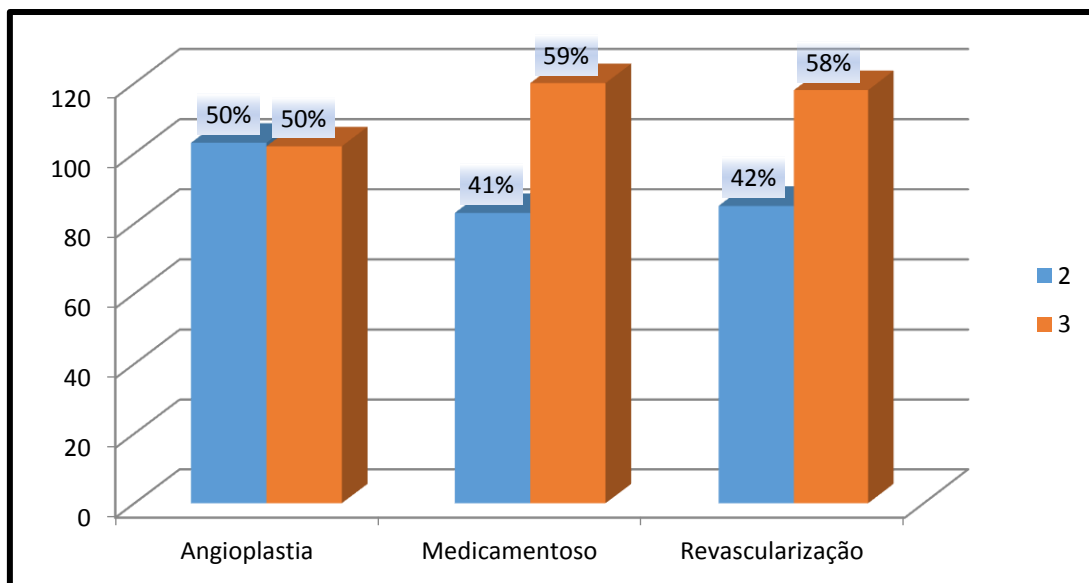


Figura B1.9. Gráfico de barras para o número de artérias comprometidas segundo o tratamento.

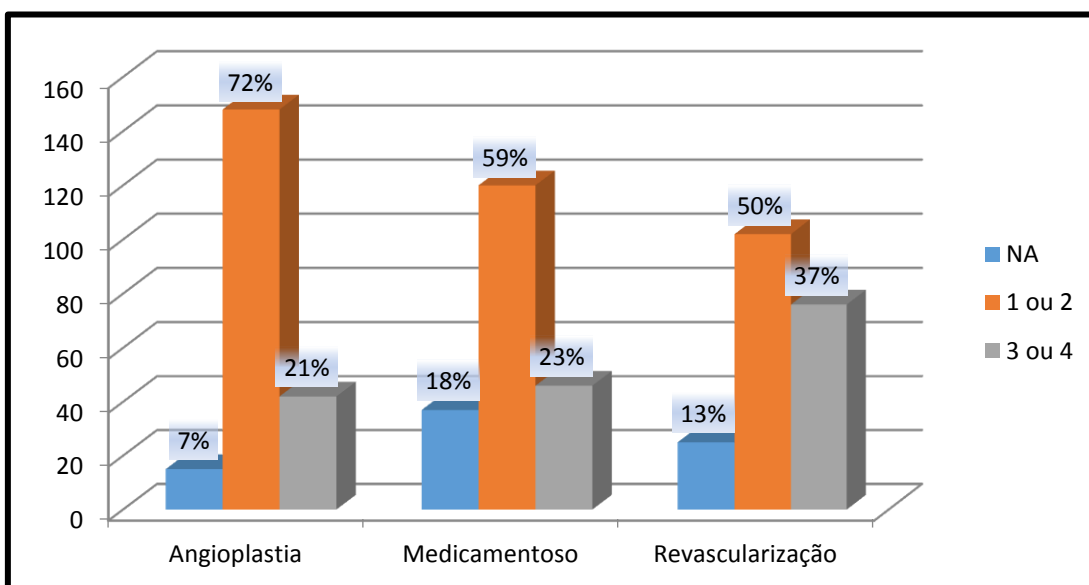


Figura B1.10. Gráfico de barras para a classe funcional de angina agrupada segundo o tratamento.

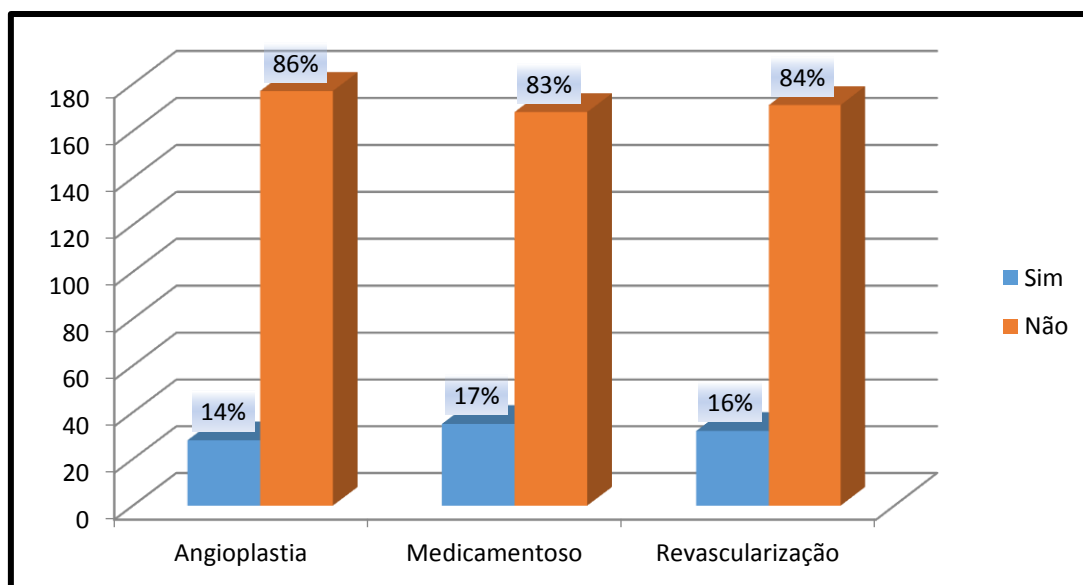


Figura B1.11. Gráfico de barras para a ocorrência de censura segundo o tratamento.

Apêndice B2 -Gráficos *boxplot*

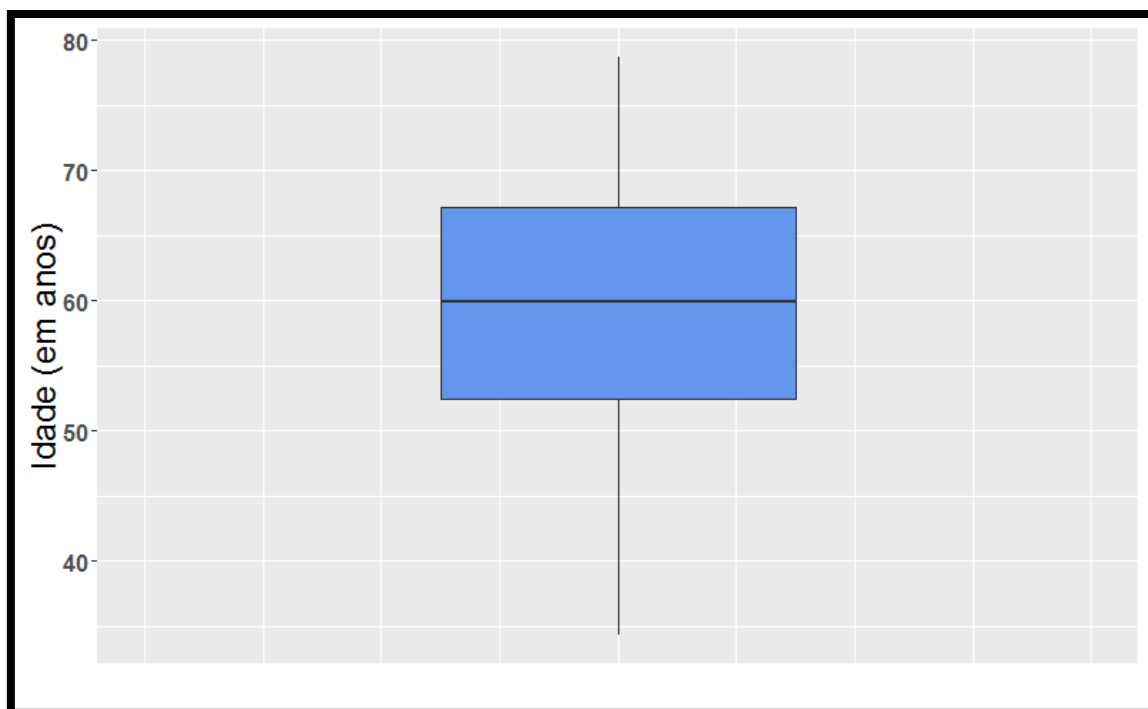


Figura B2.1. Boxplot para a idade (em anos).

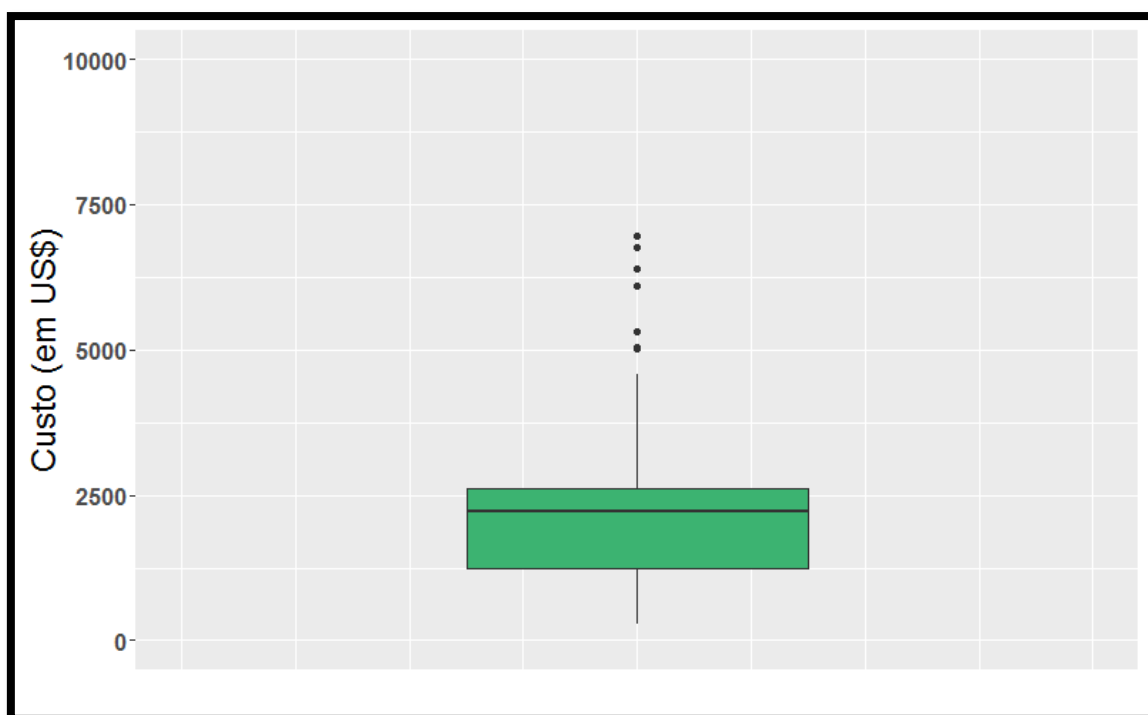


Figura B2.2. Boxplot para o custo (em US\$).

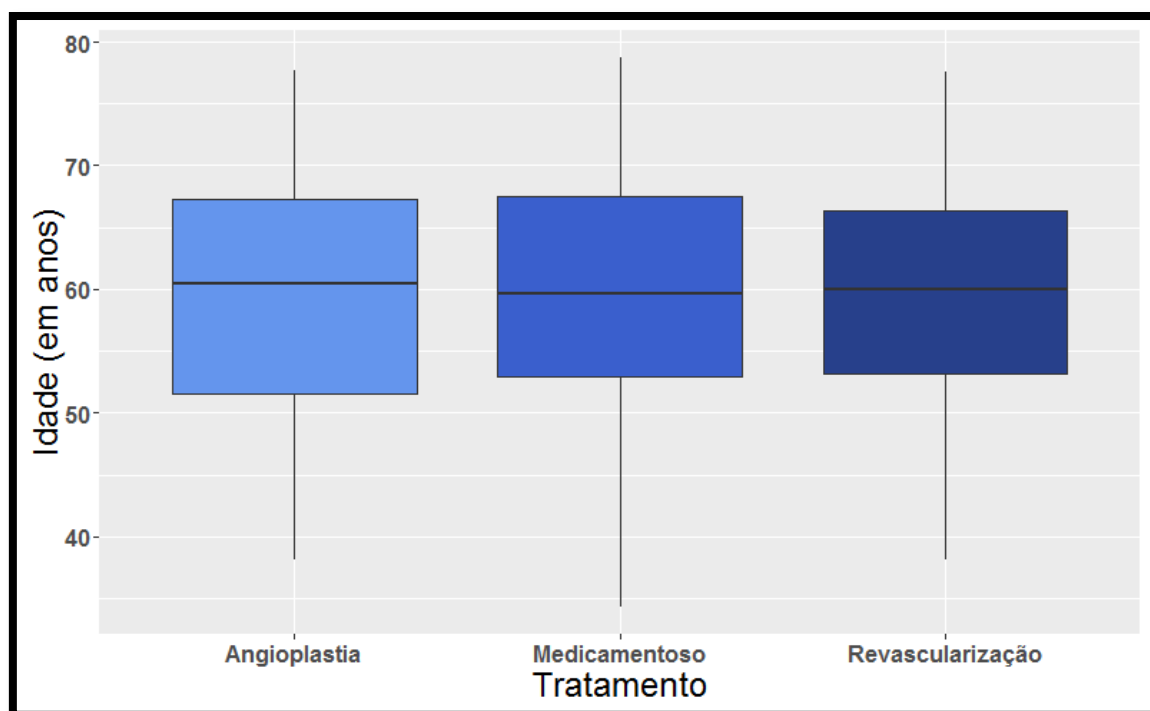


Figura B2.3. Boxplot para a idade (em anos) segundo o tratamento.

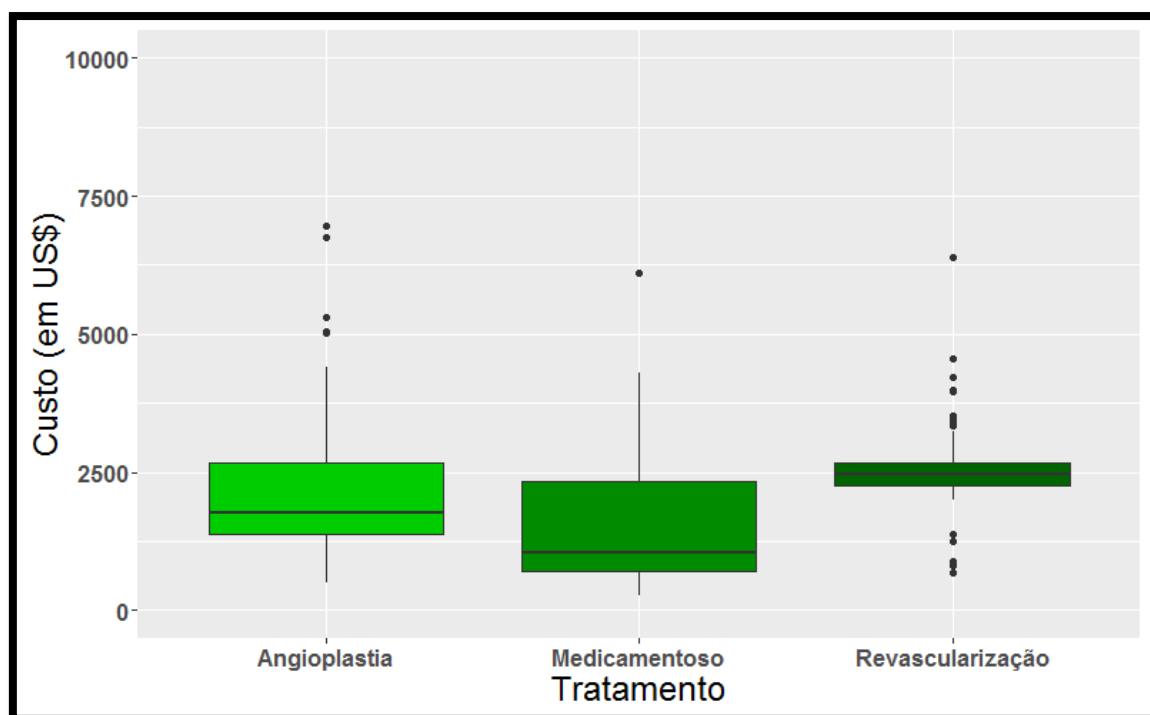


Figura B2.4. Boxplot para o custo (em US\$) segundo o tratamento.

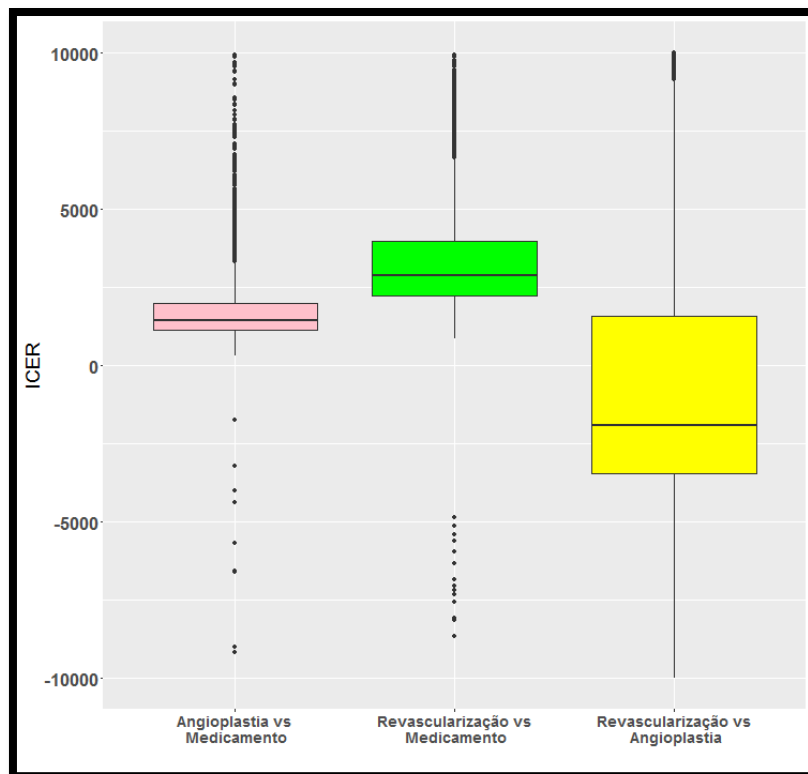


Figura B2.5. Boxplot para ICER segundo as comparações de interesse, considerando QALY como medida de efetividade.

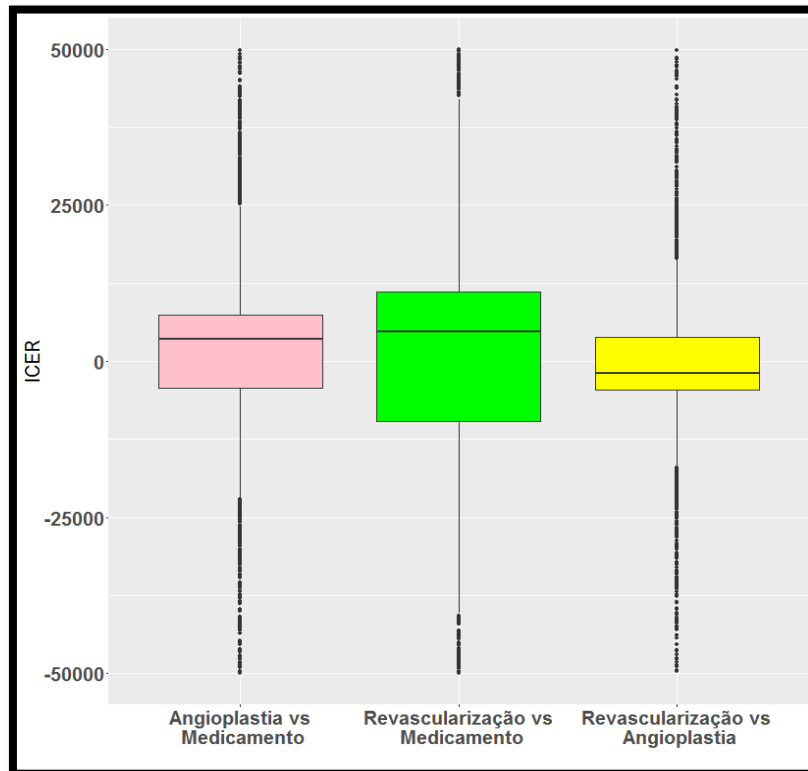


Figura B2.6. Boxplot para ICER segundo as comparações de interesse, considerando tempo de sobrevivência como medida de efetividade.

Apêndice B3 - Gráficos com estimativas de sobrevida dos pacientes

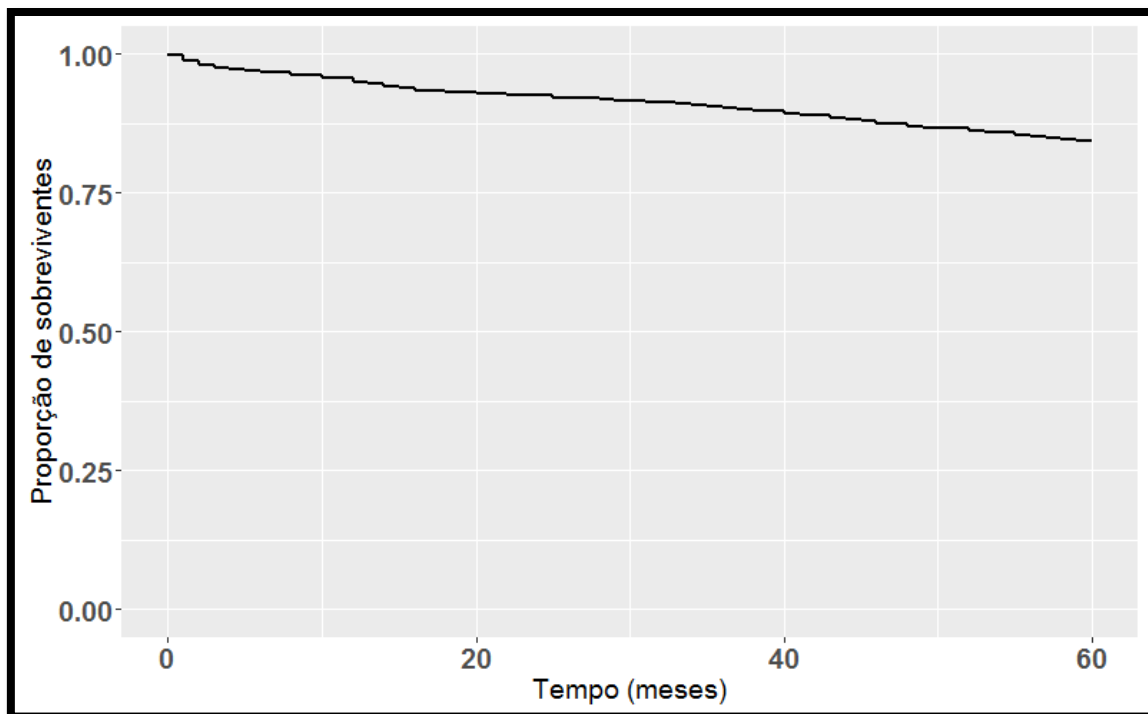


Figura B3.1. Curva de Kaplan-Meier para todos os pacientes do estudo.

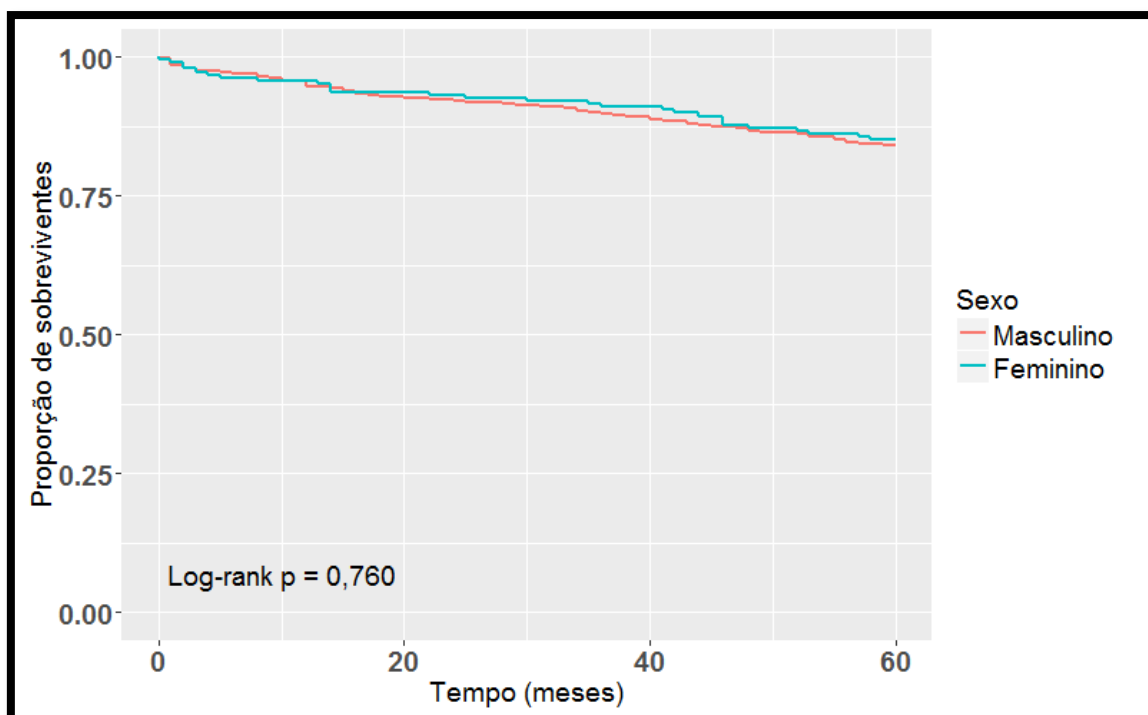


Figura B3.2. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo o sexo.

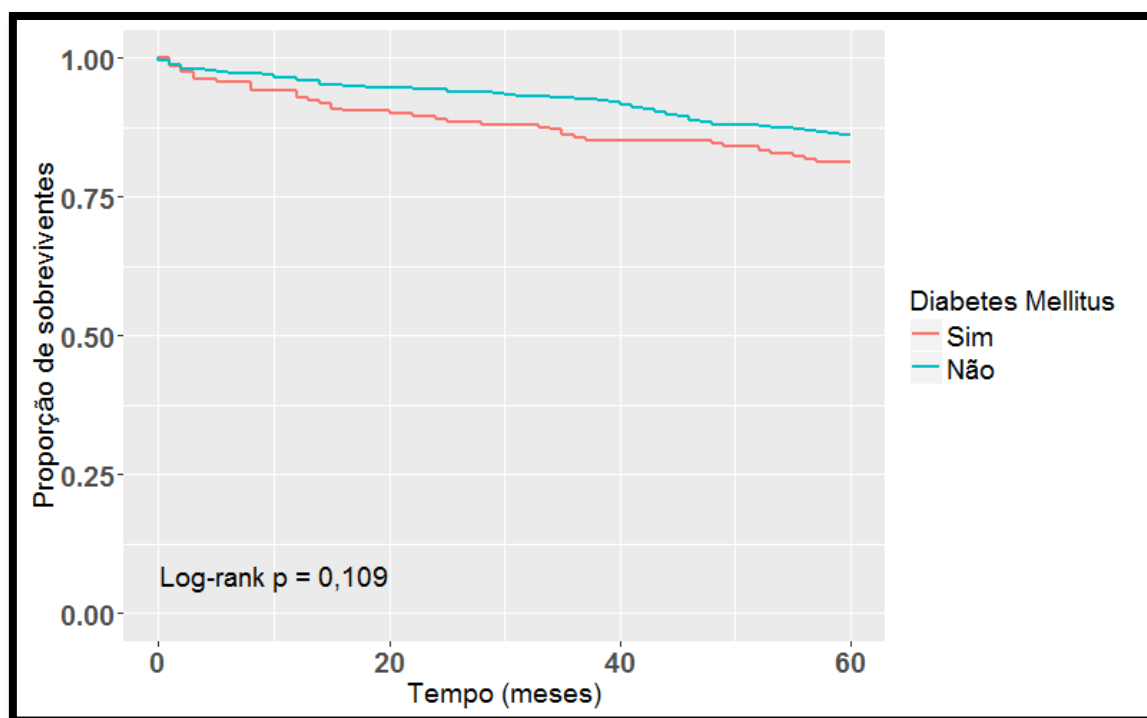


Figura B3.3. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo a ocorrência de diabetes *mellitus*.

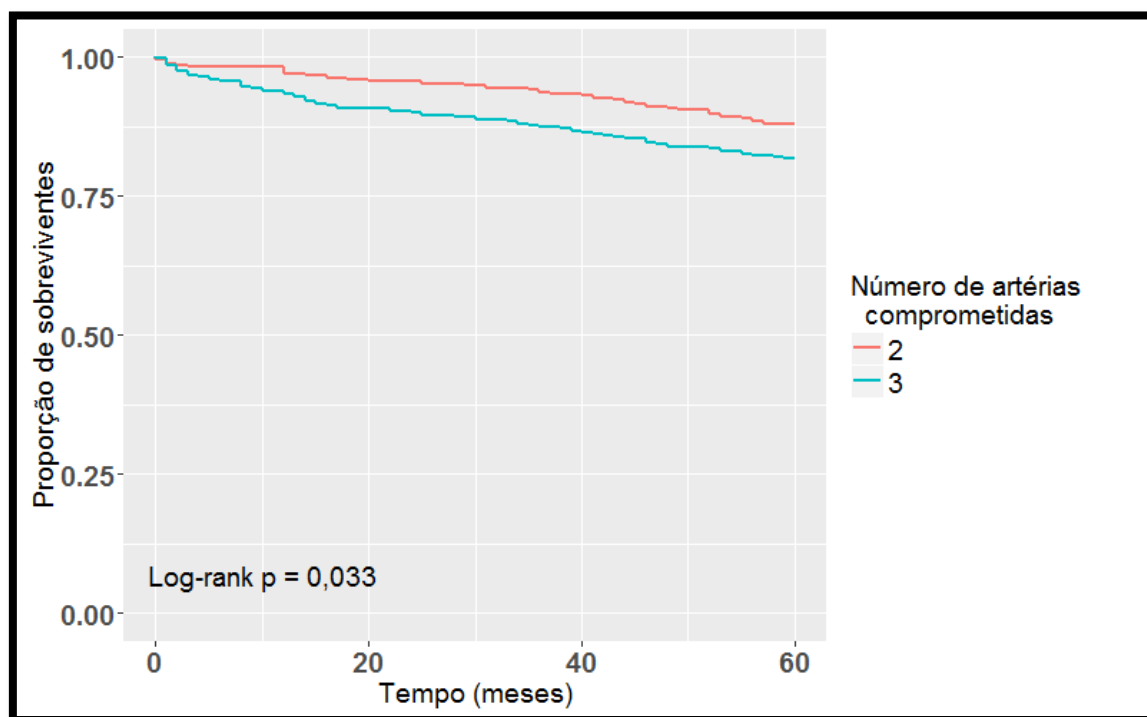


Figura B3.4. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo o número de artérias comprometidas.

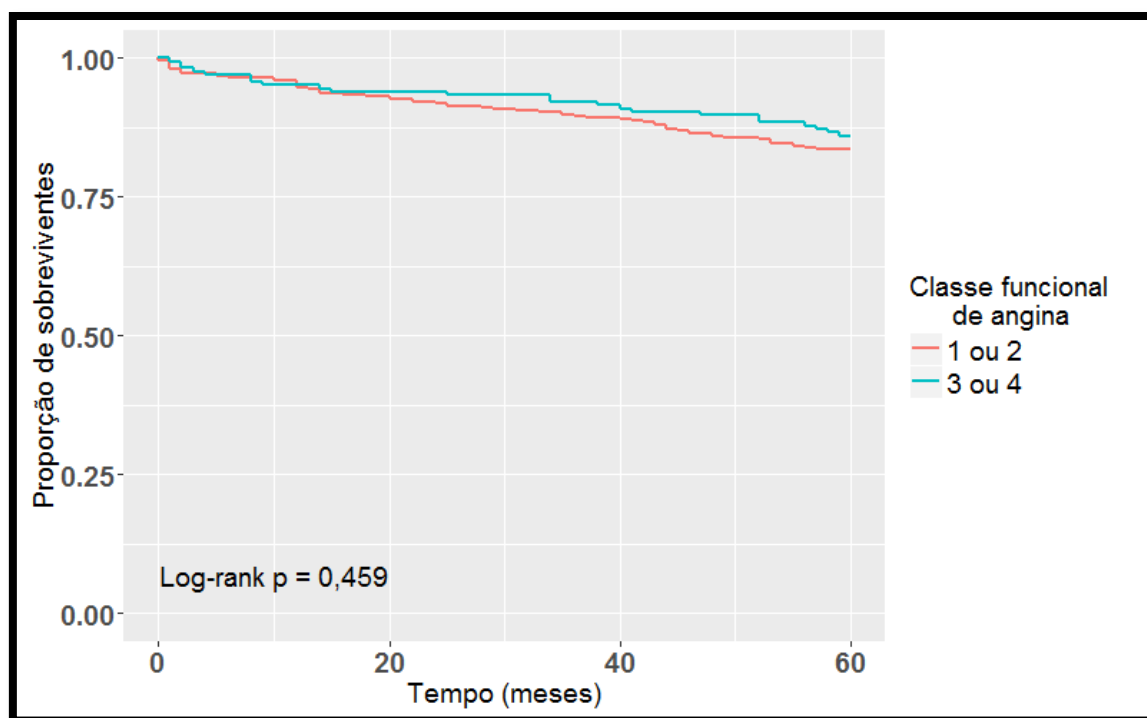


Figura B3.5. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo a classe funcional de angina agrupada.

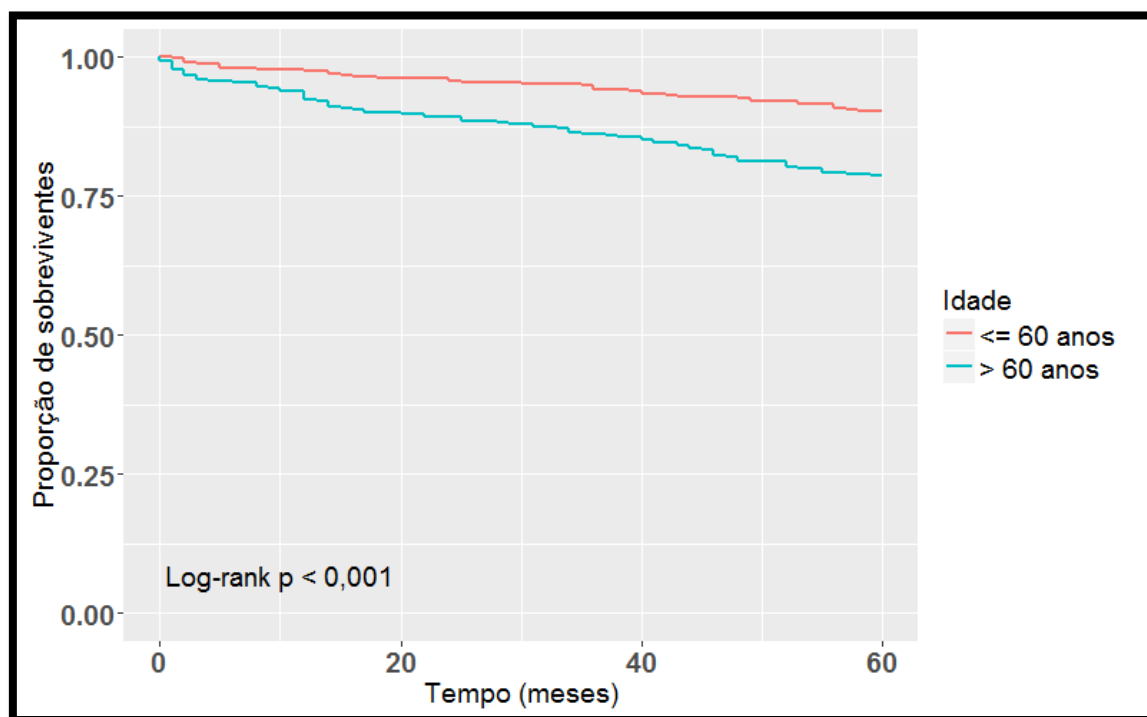


Figura B3.6. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo as categorias de idade.

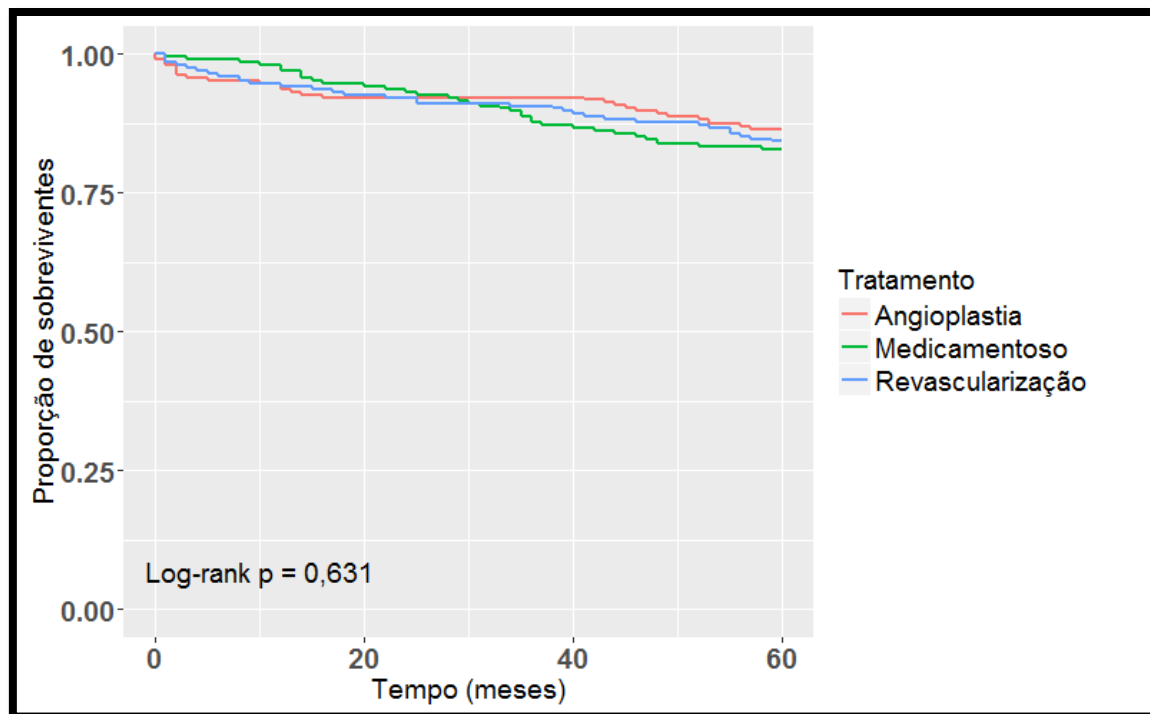


Figura B3.7. Curvas de Kaplan-Meier dos pacientes segundo o tratamento.

Apêndice B4 - Análise gráfica de custo-efetividade

Apêndice B4.1 - Gráficos de dispersão (amostras *bootstrap*) - QALY

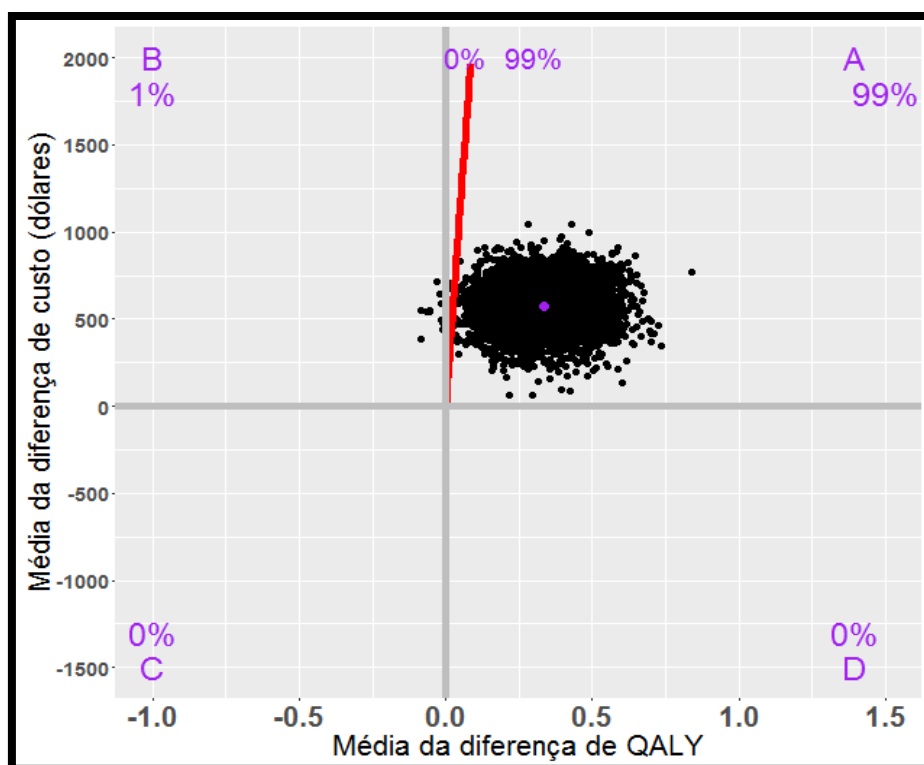


Figura B4.1.1. Angioplastia versus tratamento medicamentoso.

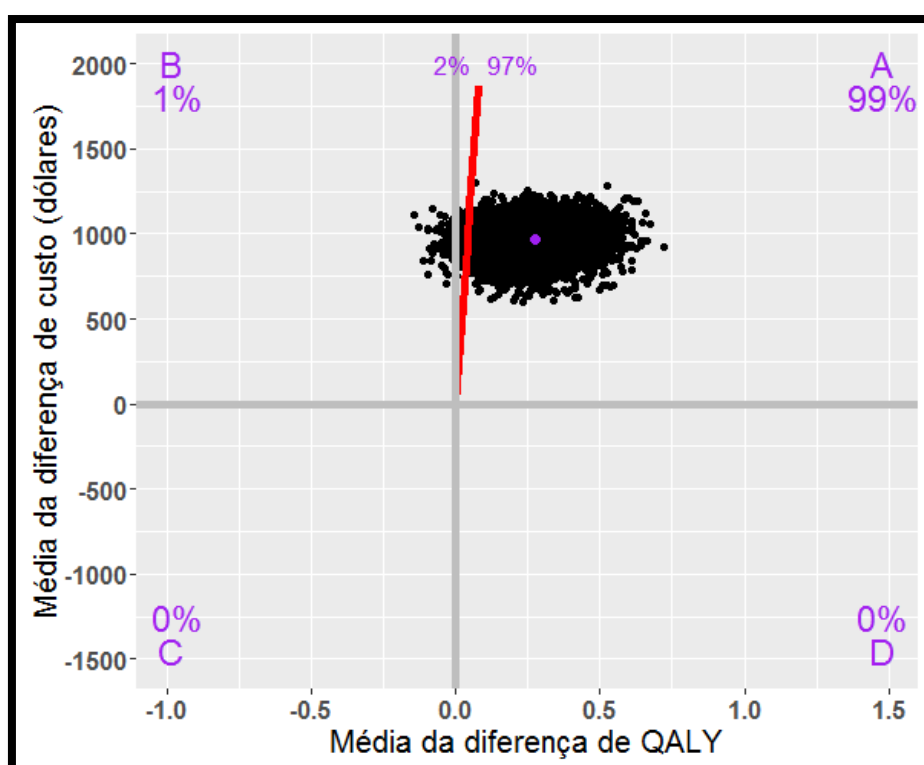


Figura B4.1.2. Revascularização versus tratamento medicamentoso.

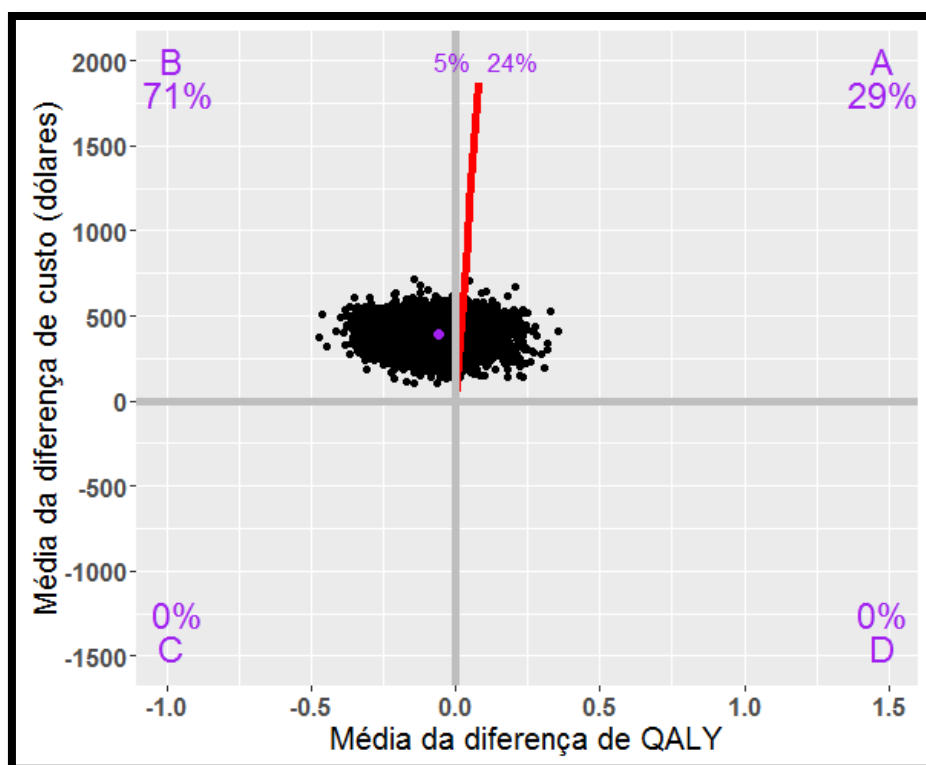


Figura B4.1.3. Revascularização versus angioplastia.

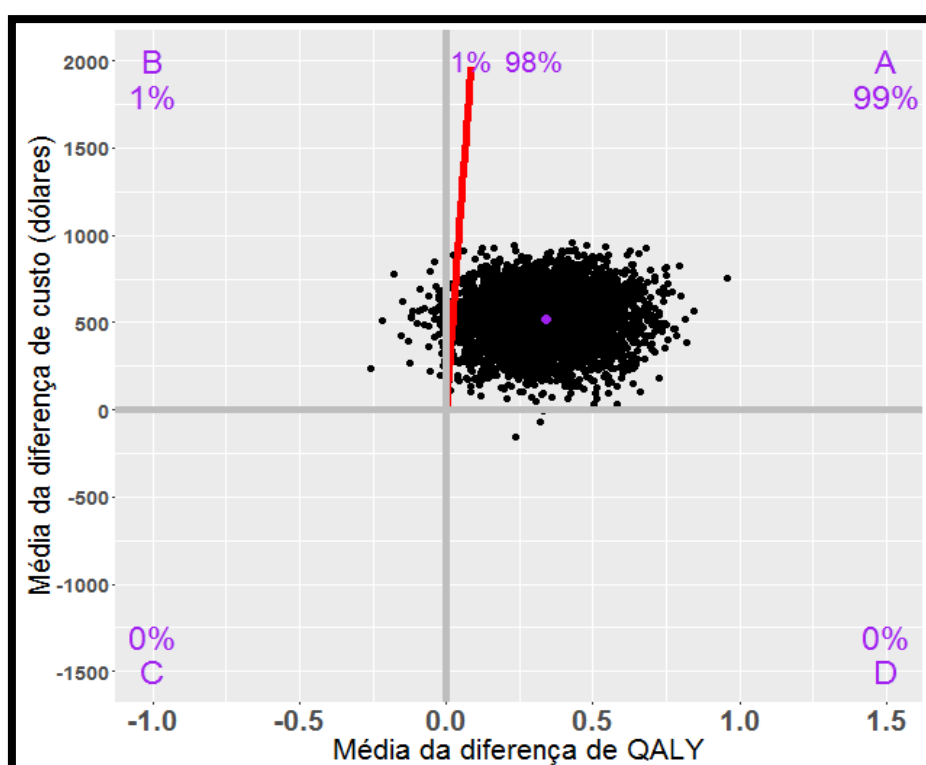


Figura B4.1.4. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo masculino.

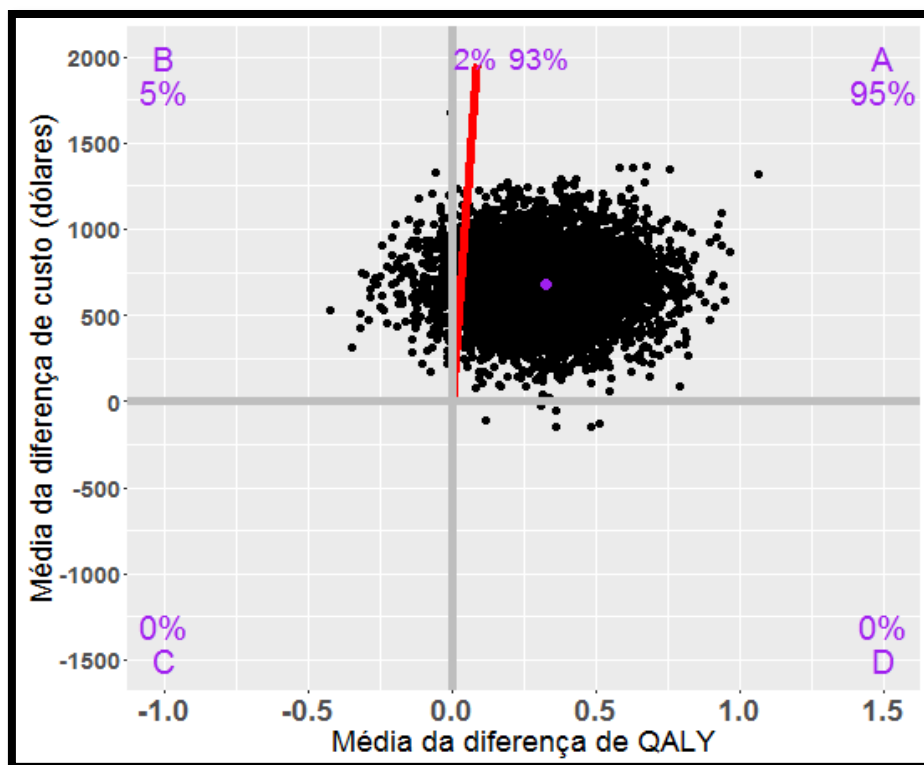


Figura B4.1.5. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo feminino.

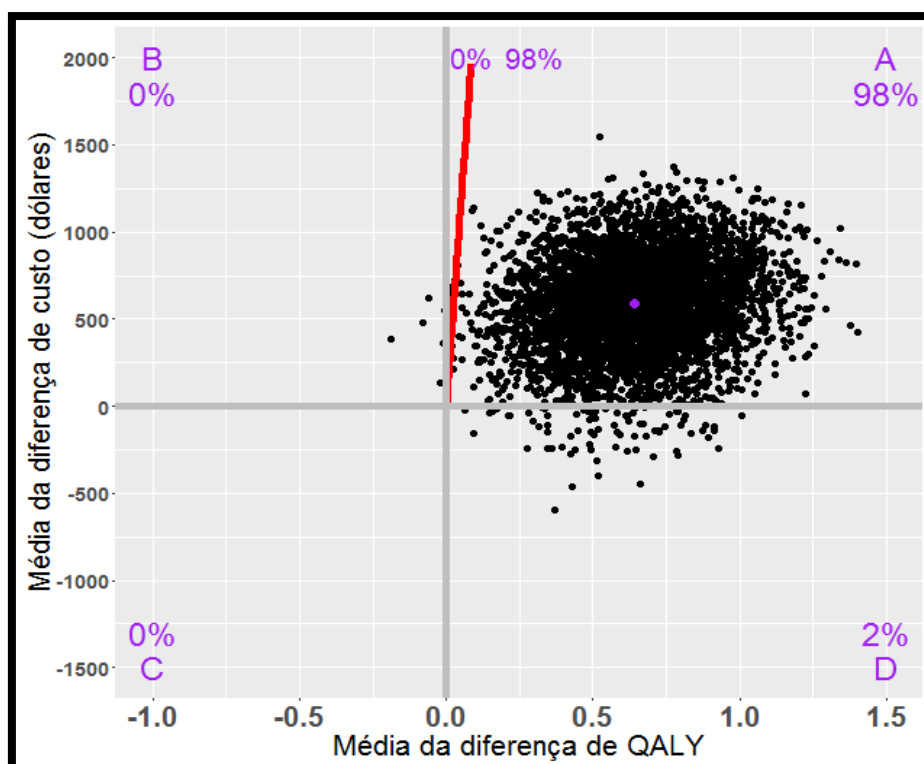


Figura B4.1.6. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

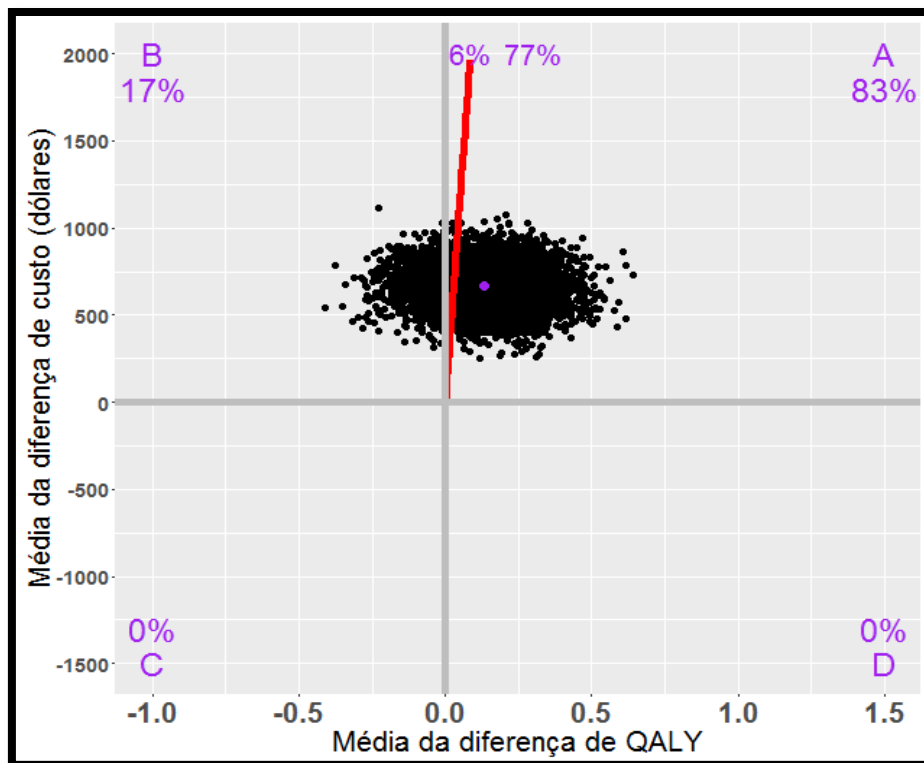


Figura B4.1.7. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

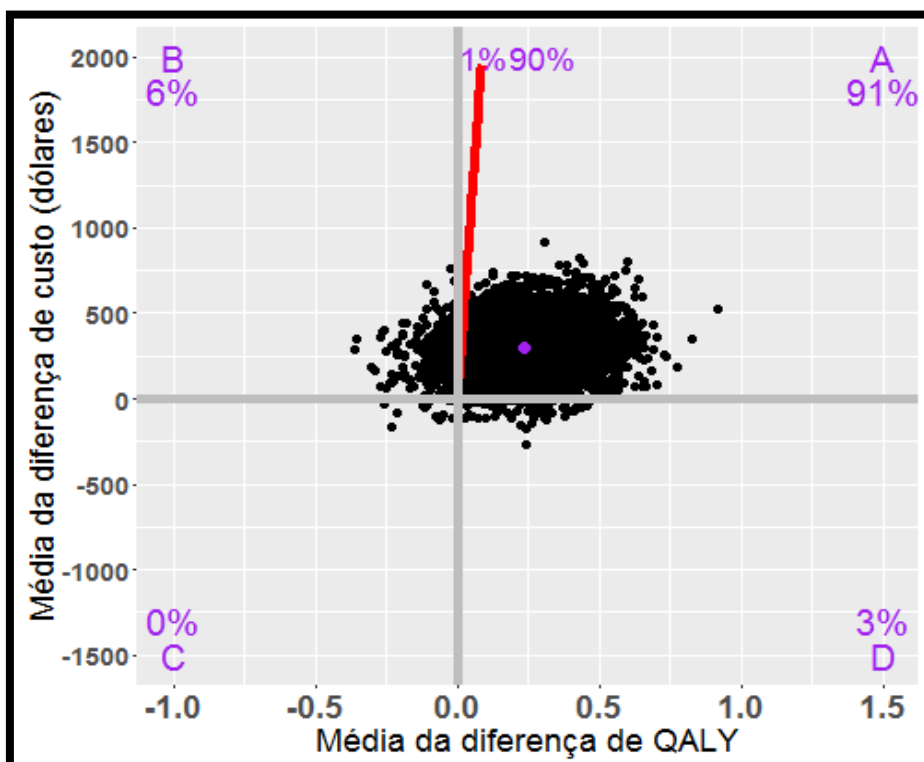


Figura B4.1.8. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com duas artérias comprometidas.

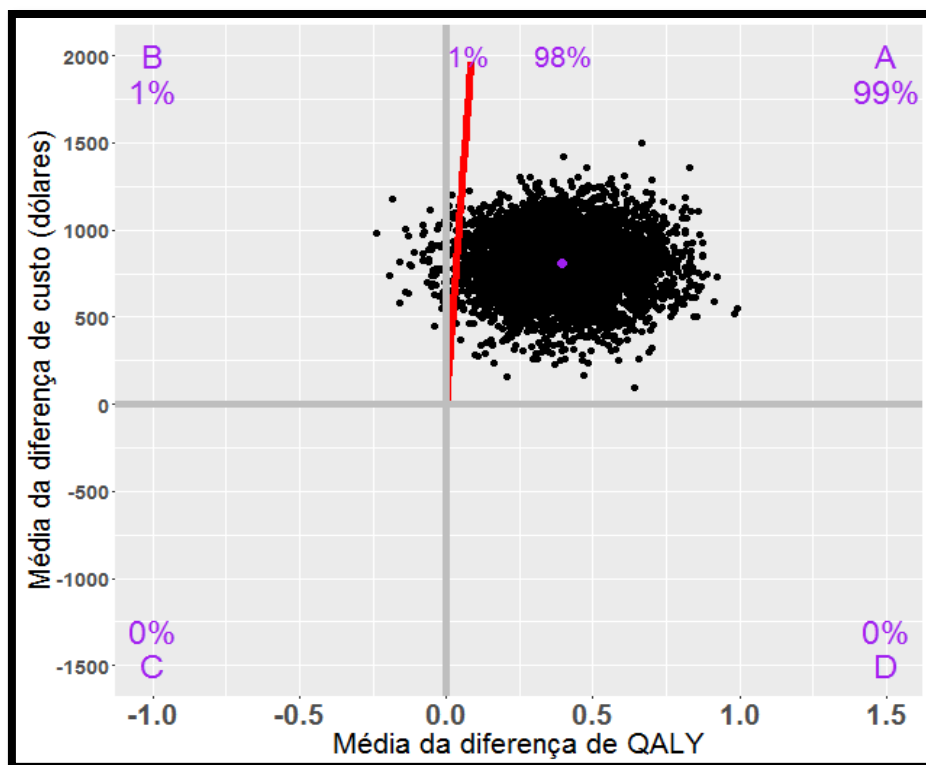


Figura B4.1.9. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com três artérias comprometidas.

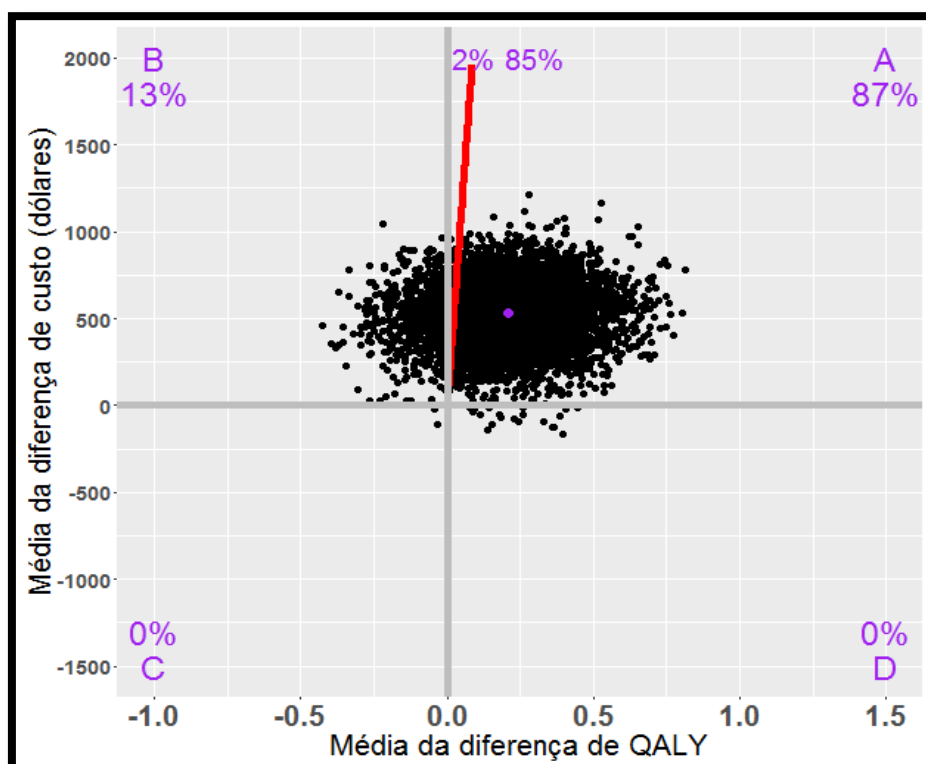


Figura B4.1.10. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

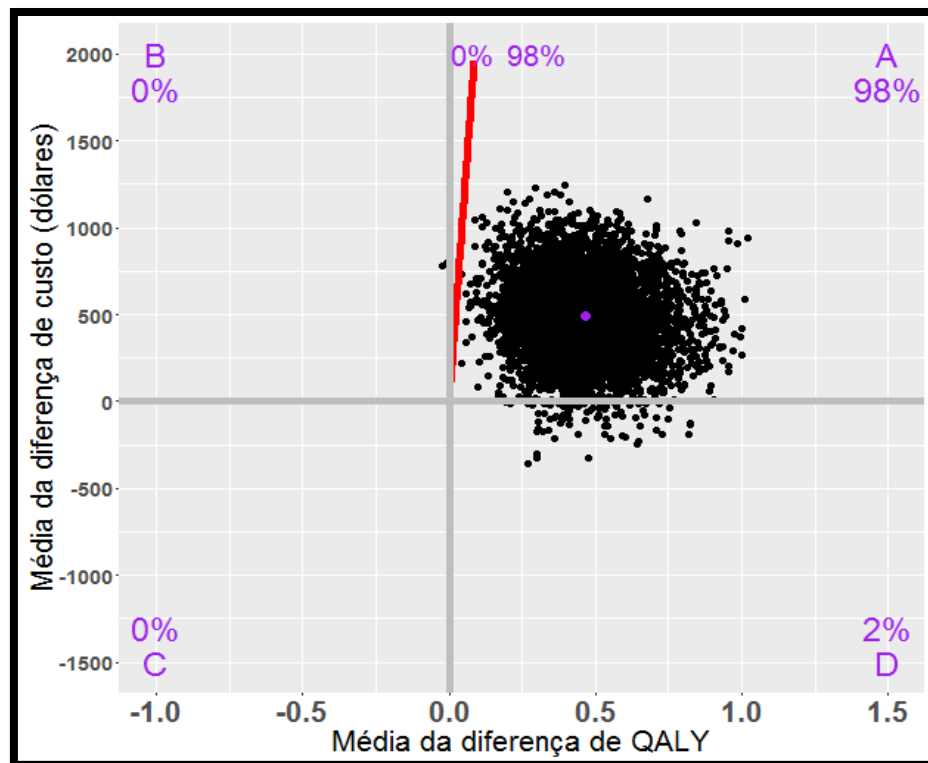


Figura B4.1.11. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

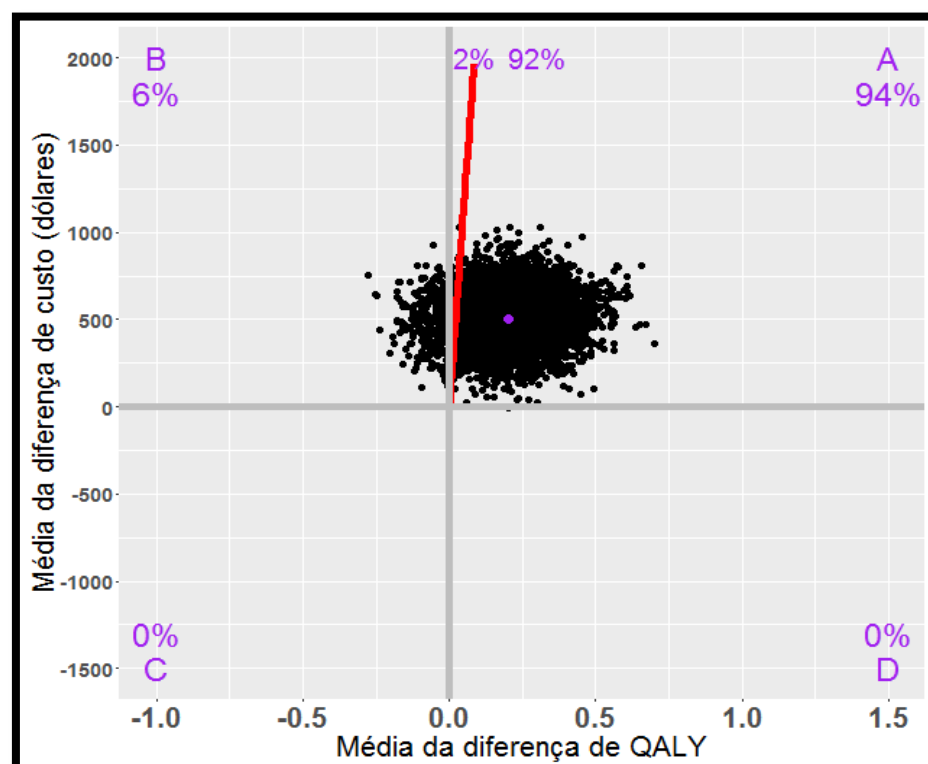


Figura B4.1.12. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com até 60 anos.

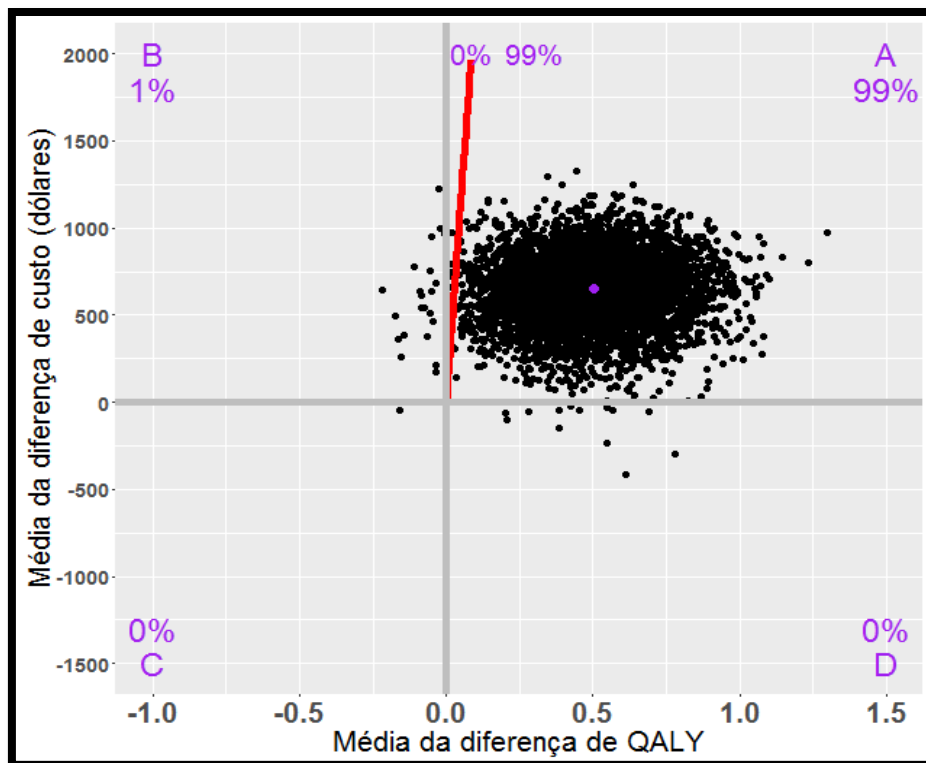


Figura B4.1.13. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com mais de 60 anos.

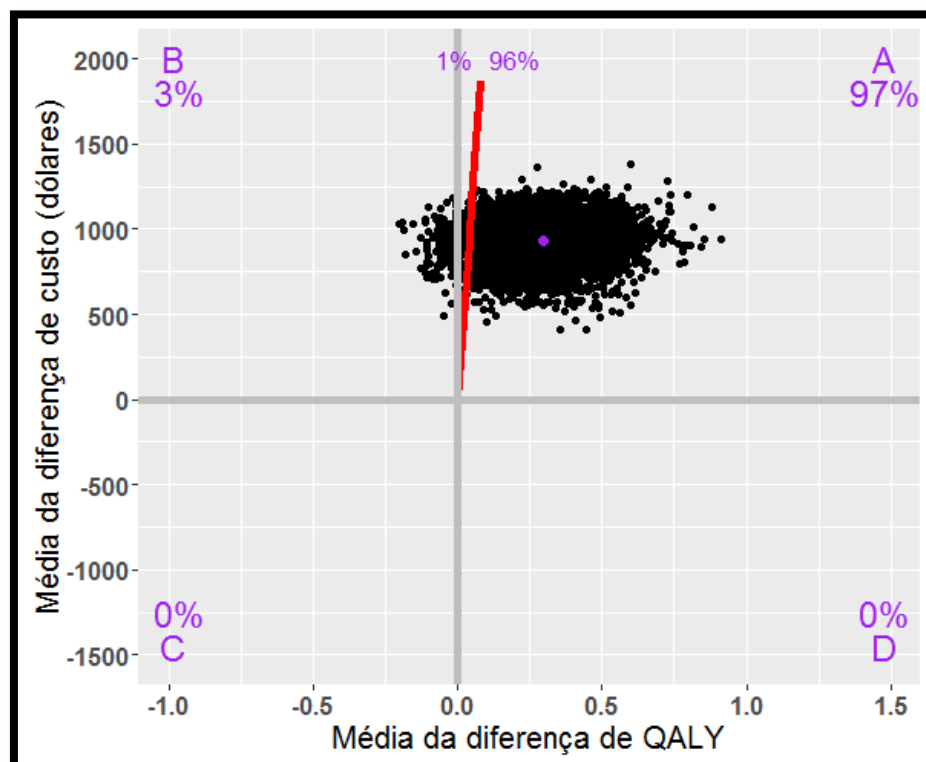


Figura B4.1.14. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo masculino.

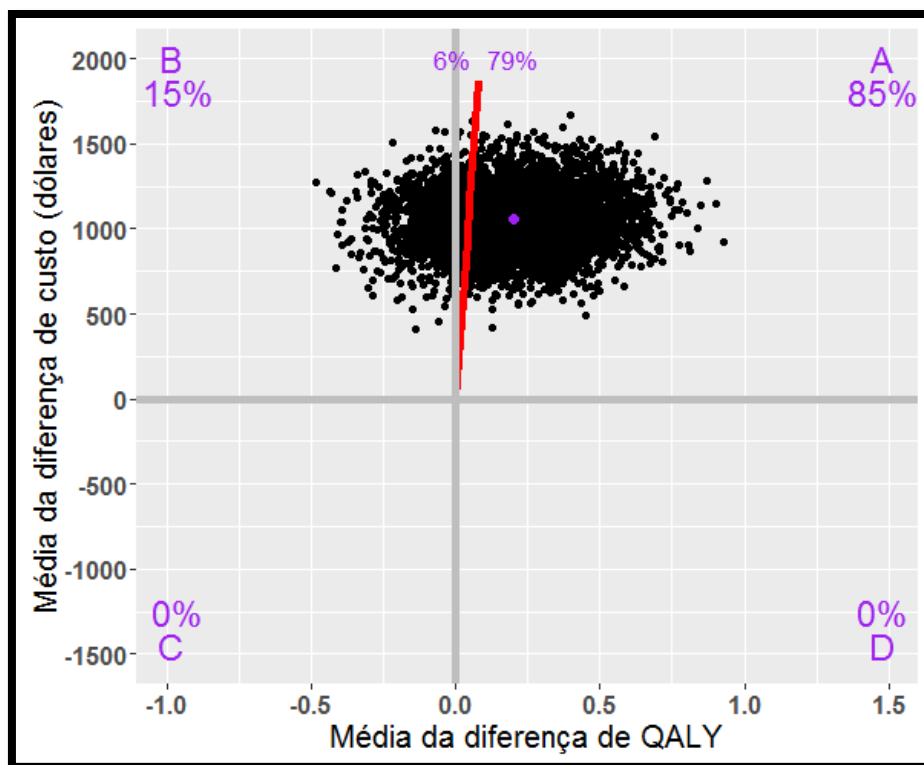


Figura B4.1.15. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo feminino.

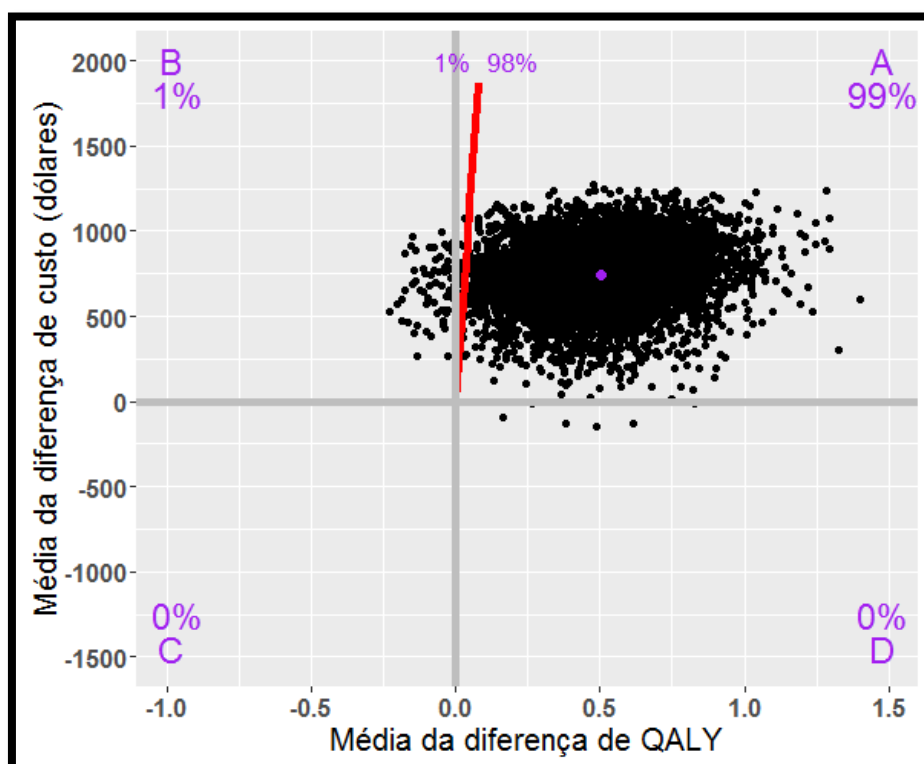


Figura B4.1.16. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

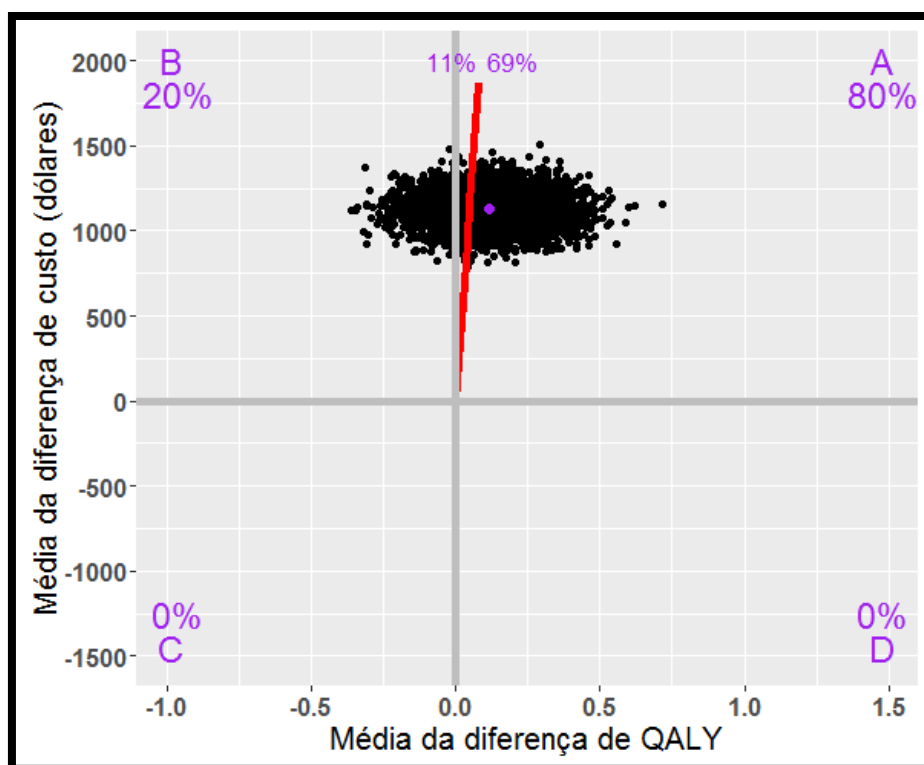


Figura B4.1.17. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

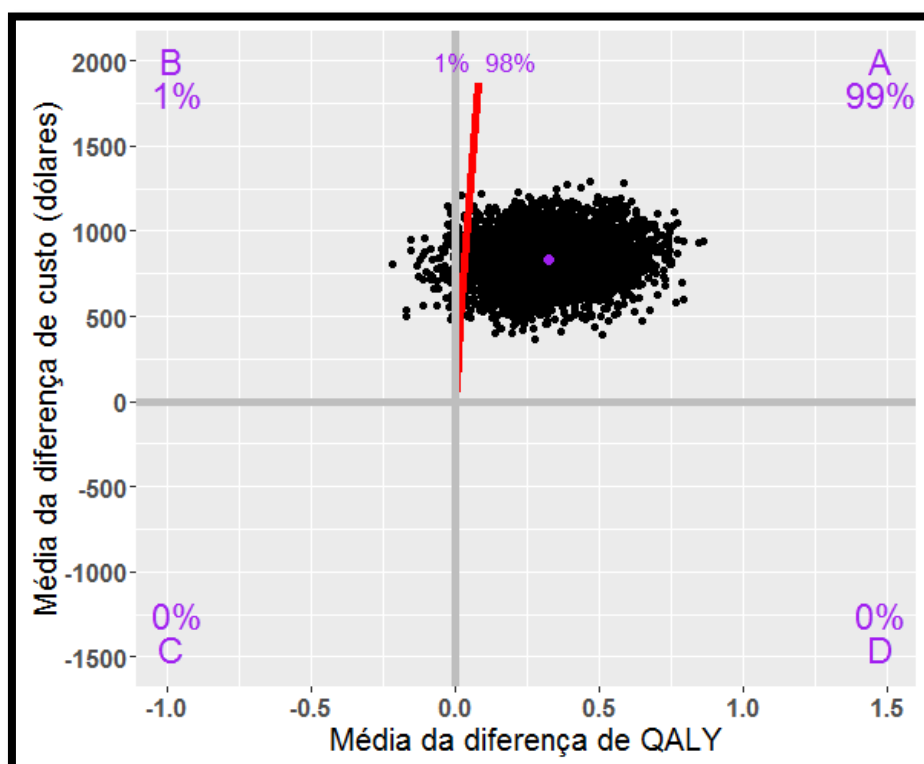


Figura B4.1.18. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com duas artérias comprometidas.

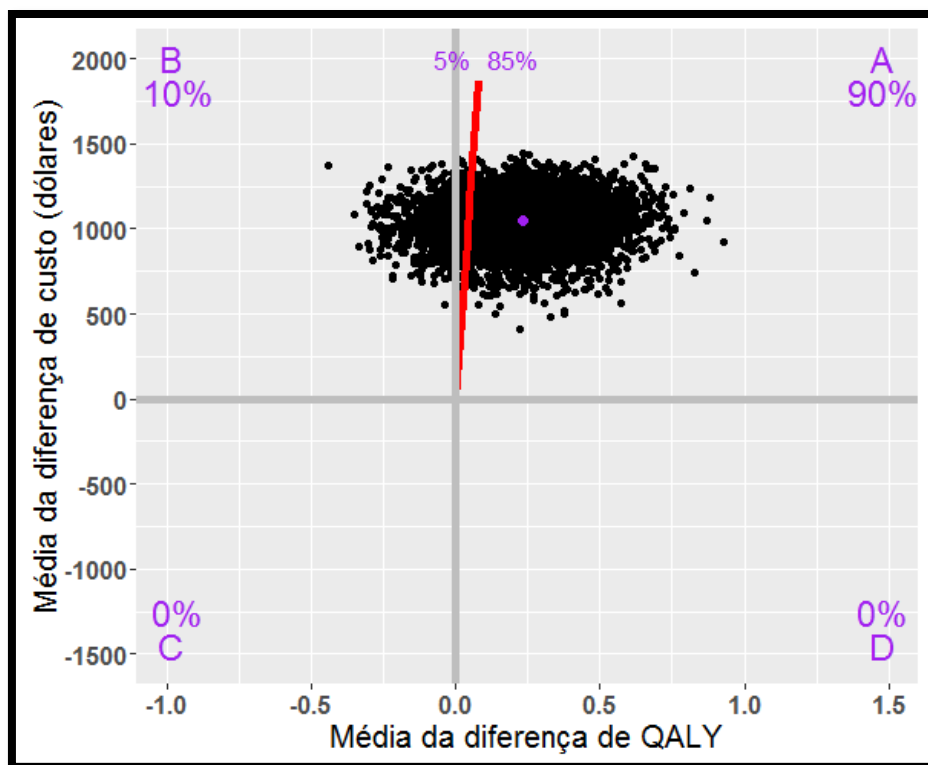


Figura B4.1.19. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com três artérias comprometidas.

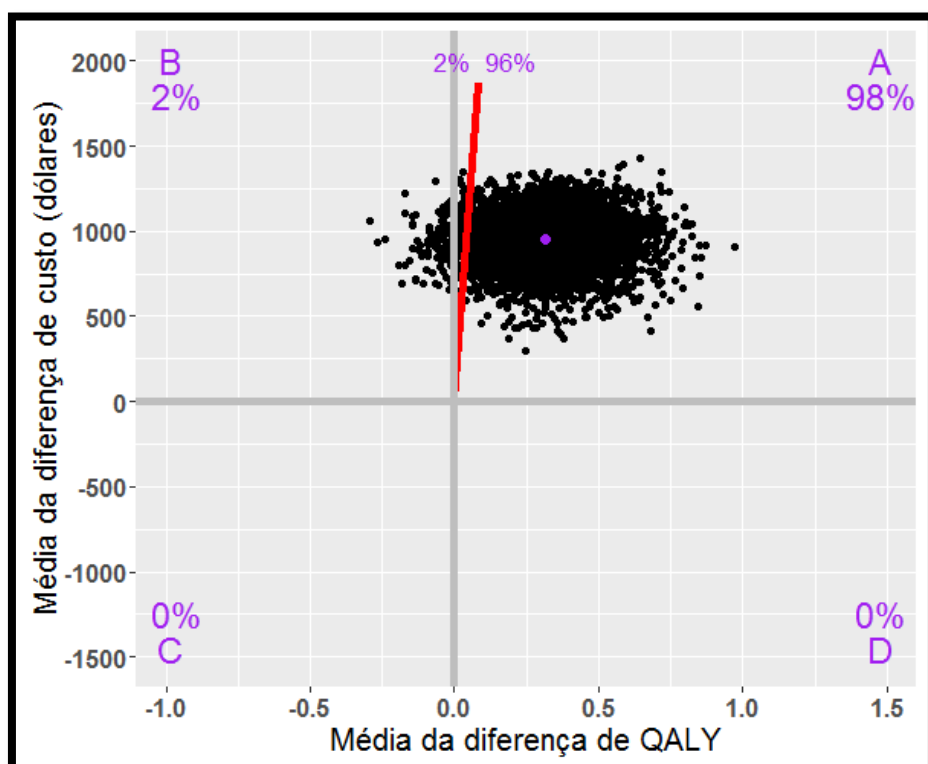


Figura B4.1.20. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

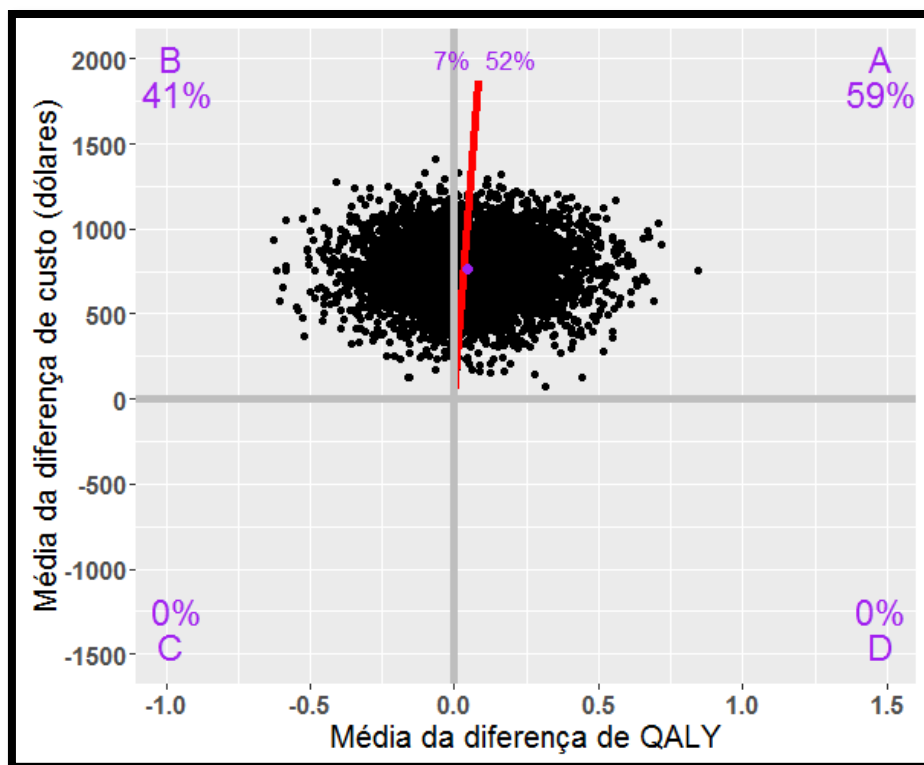


Figura B4.1.21. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

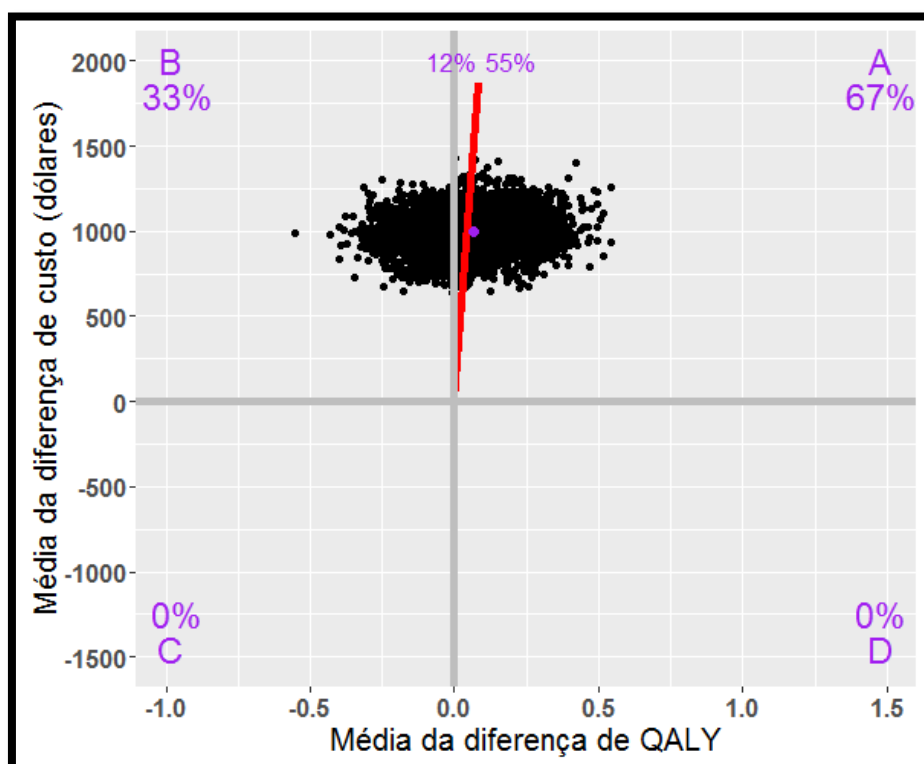


Figura B4.1.22. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com até 60 anos.

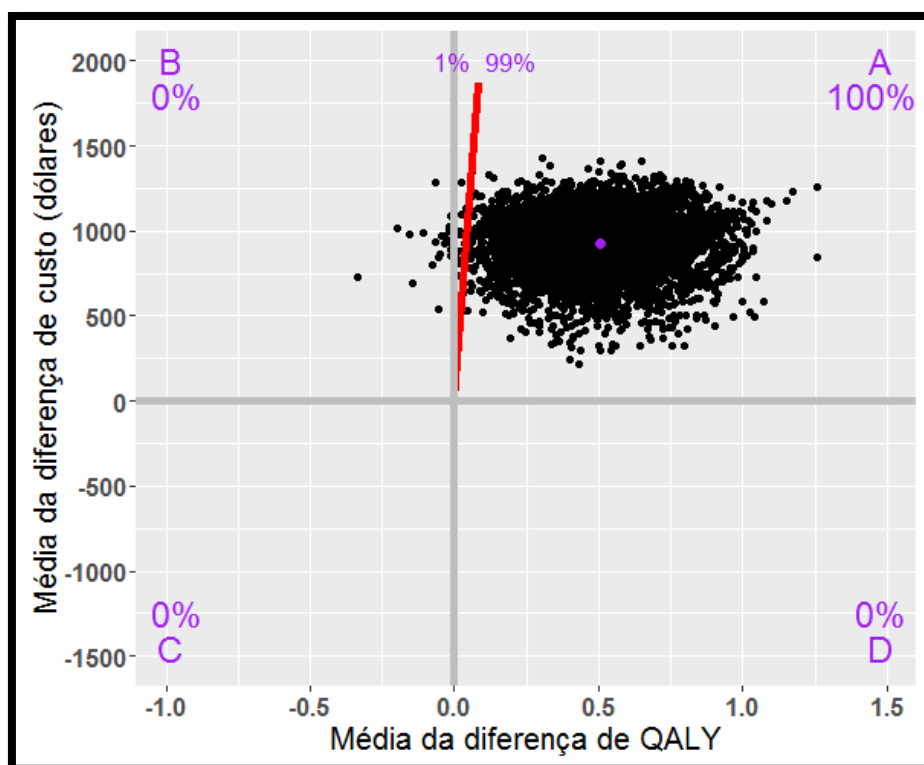


Figura B4.1.23. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com mais de 60 anos.

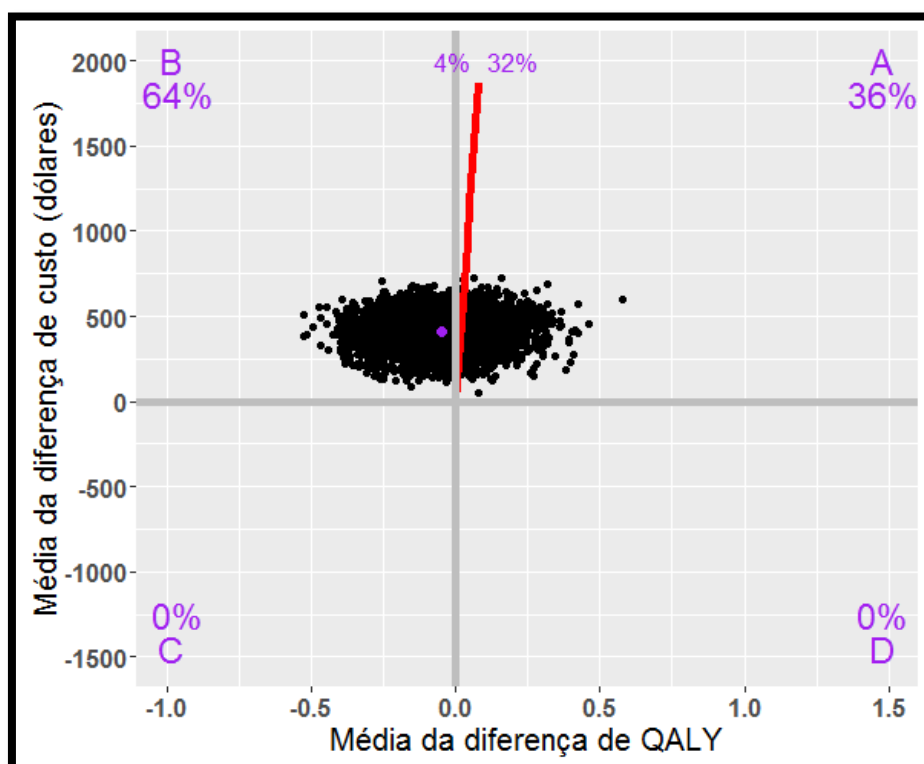


Figura B4.1.24. Revascularização versus angioplastia para pacientes do sexo masculino.

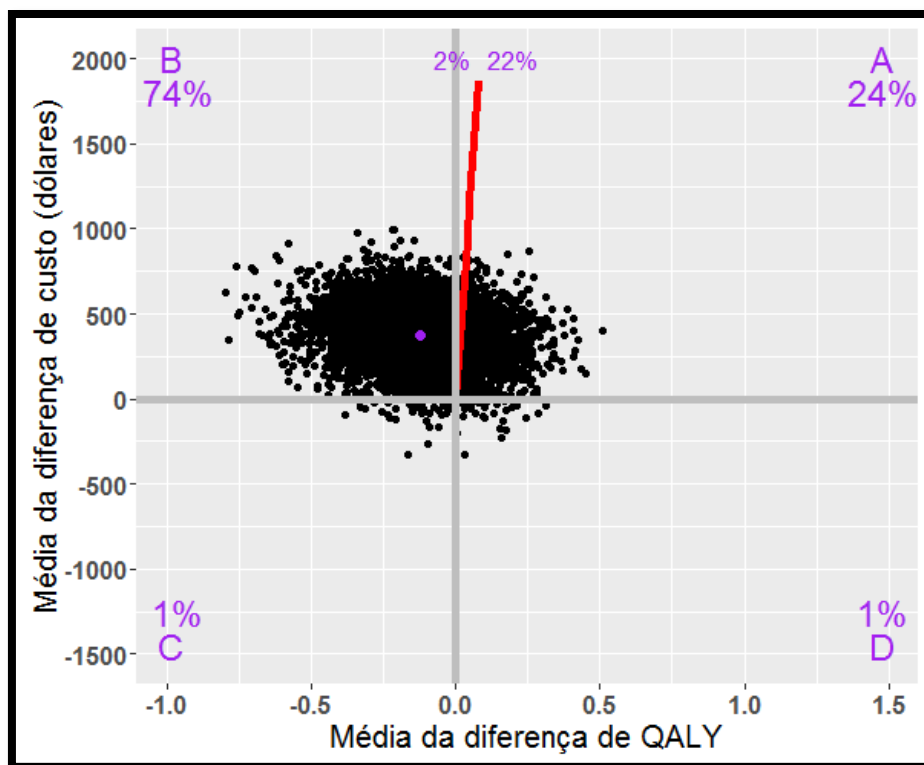


Figura B4.1.25. Revascularização versus angioplastia para pacientes do sexo feminino.

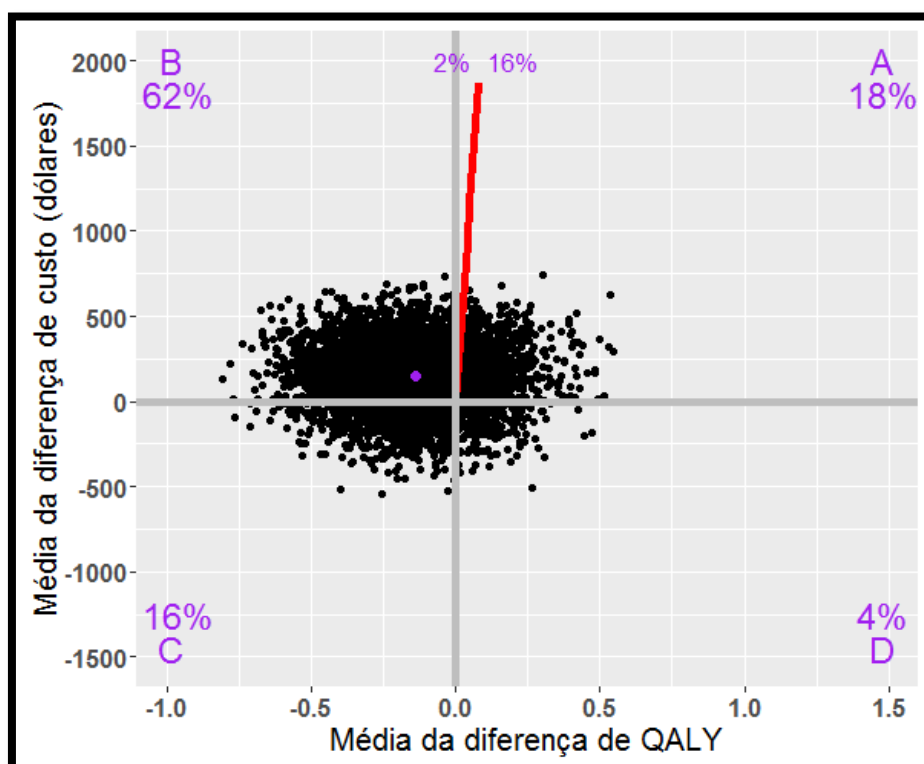


Figura B4.1.26. Revascularização versus angioplastia pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

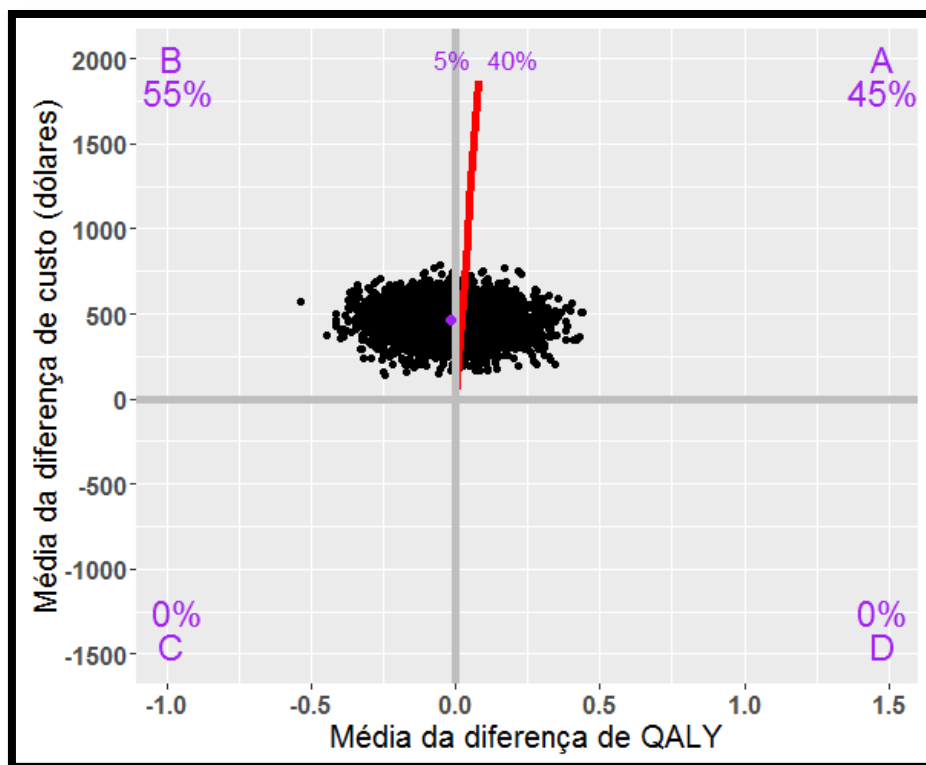


Figura B4.1.27. Revascularização versus angioplastia pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

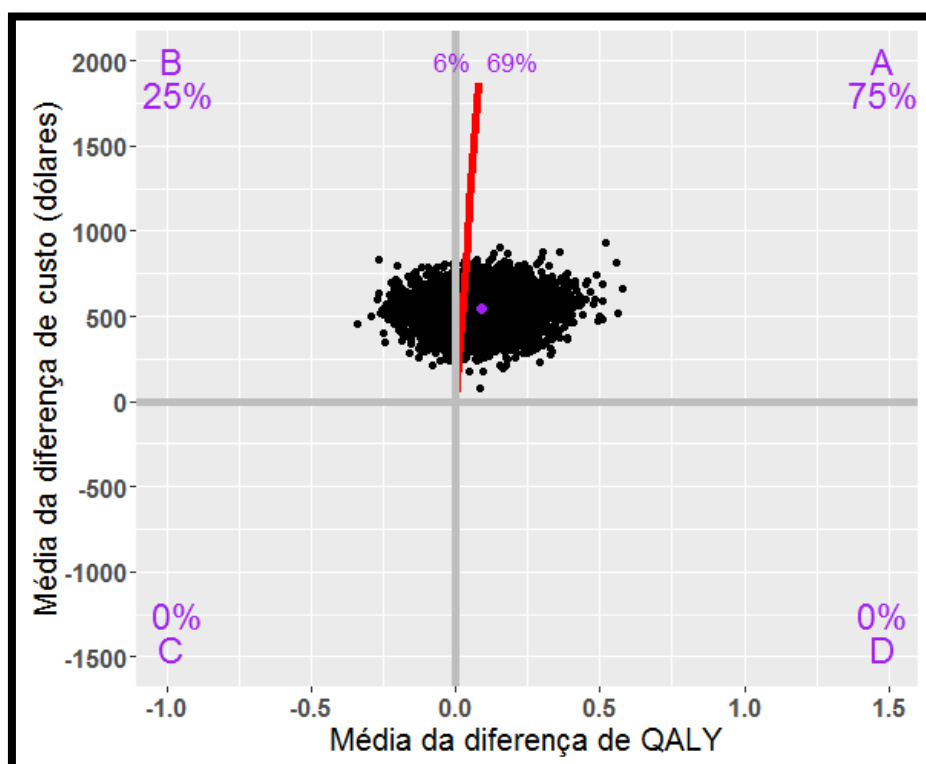


Figura B4.1.28. Revascularização versus angioplastia para pacientes com duas artérias comprometidas.

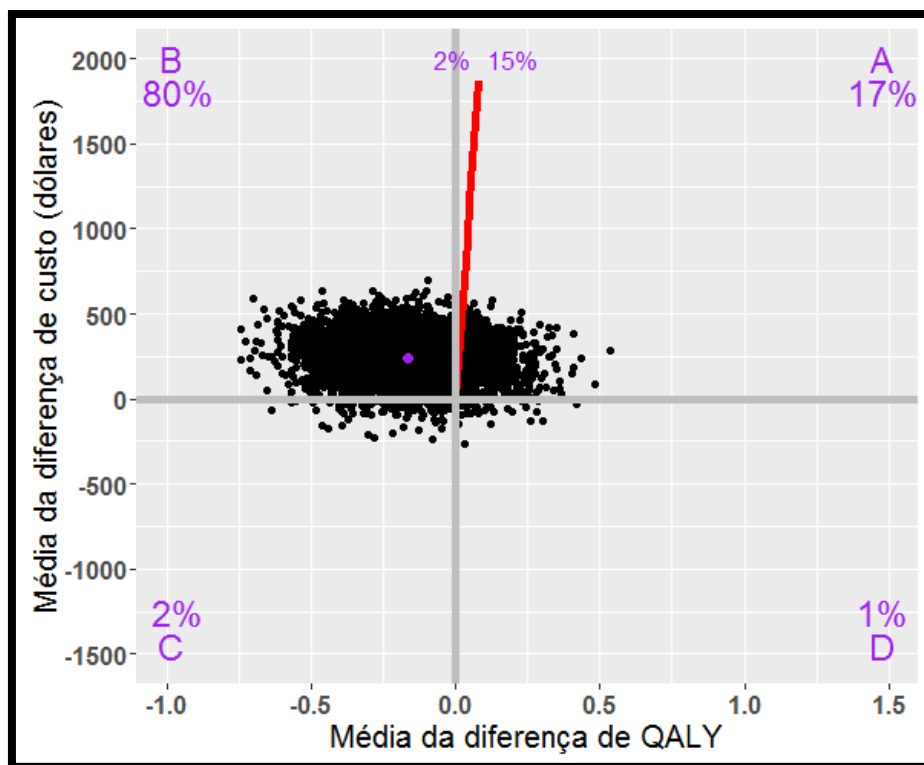


Figura B4.1.29. Revascularização versus angioplastia para pacientes com três artérias comprometidas.

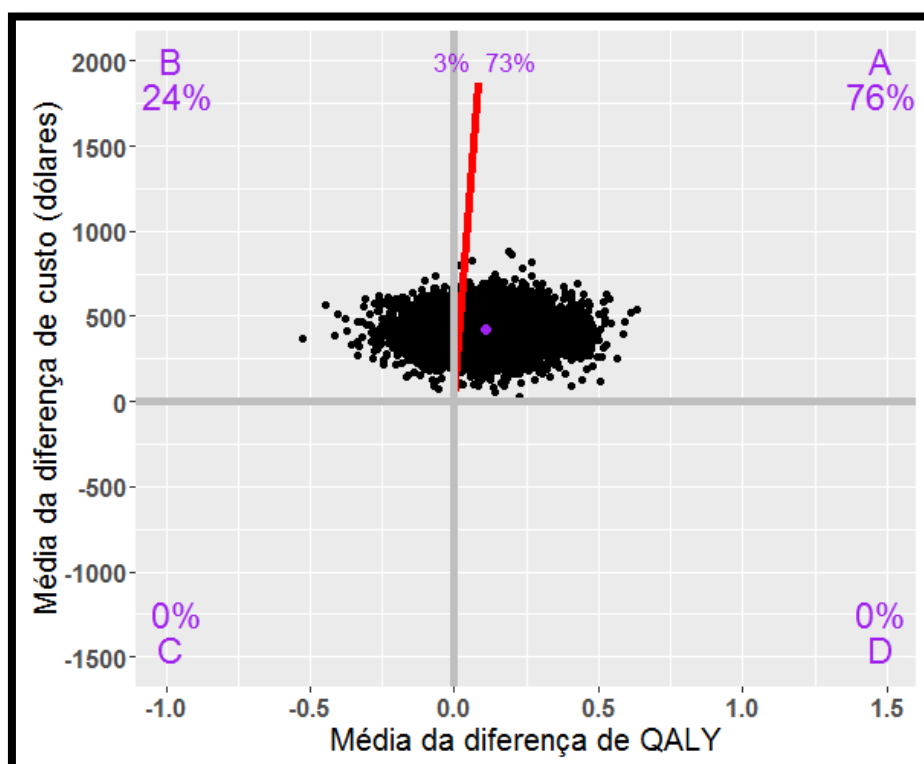


Figura B4.1.30. Revascularização versus angioplastia para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

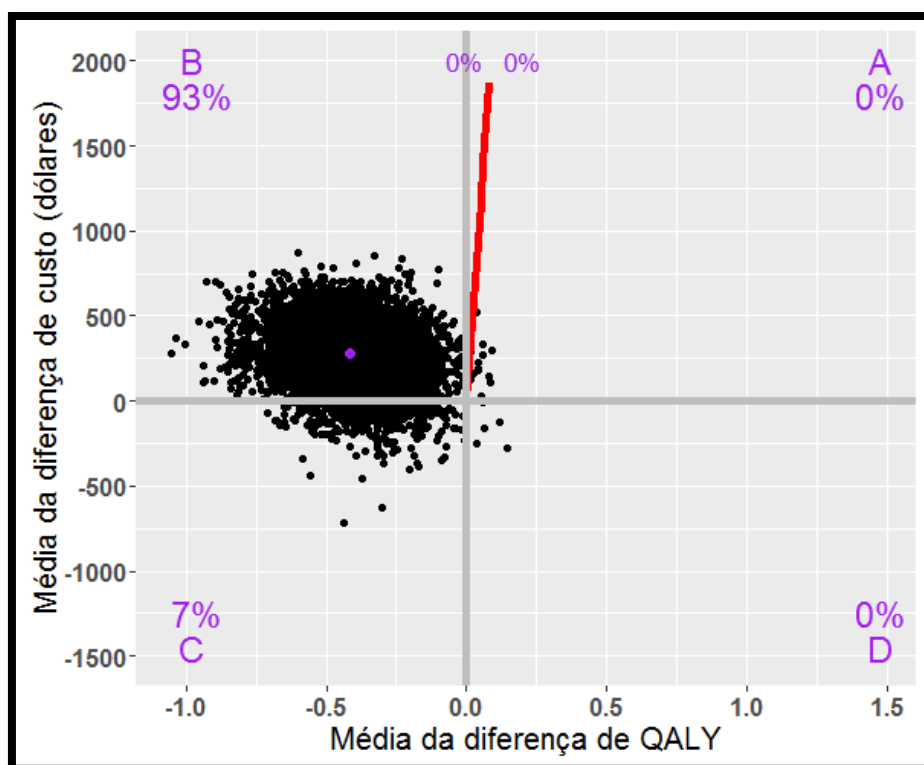


Figura B4.1.31. Revascularização versus angioplastia para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

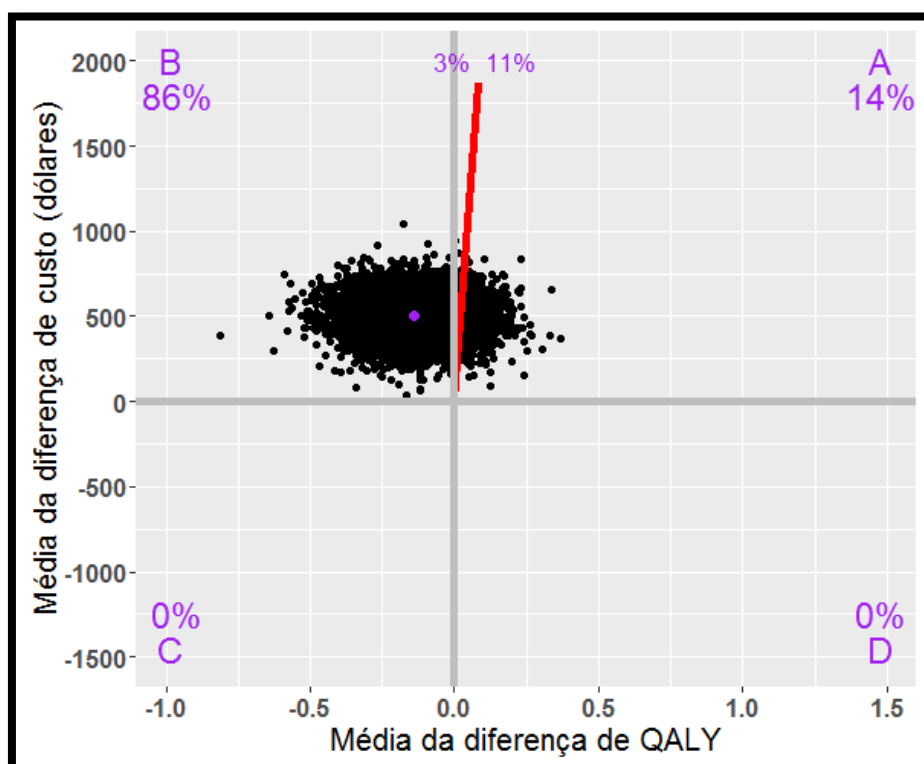


Figura B4.1.32. Revascularização versus angioplastia para pacientes com até 60 anos.

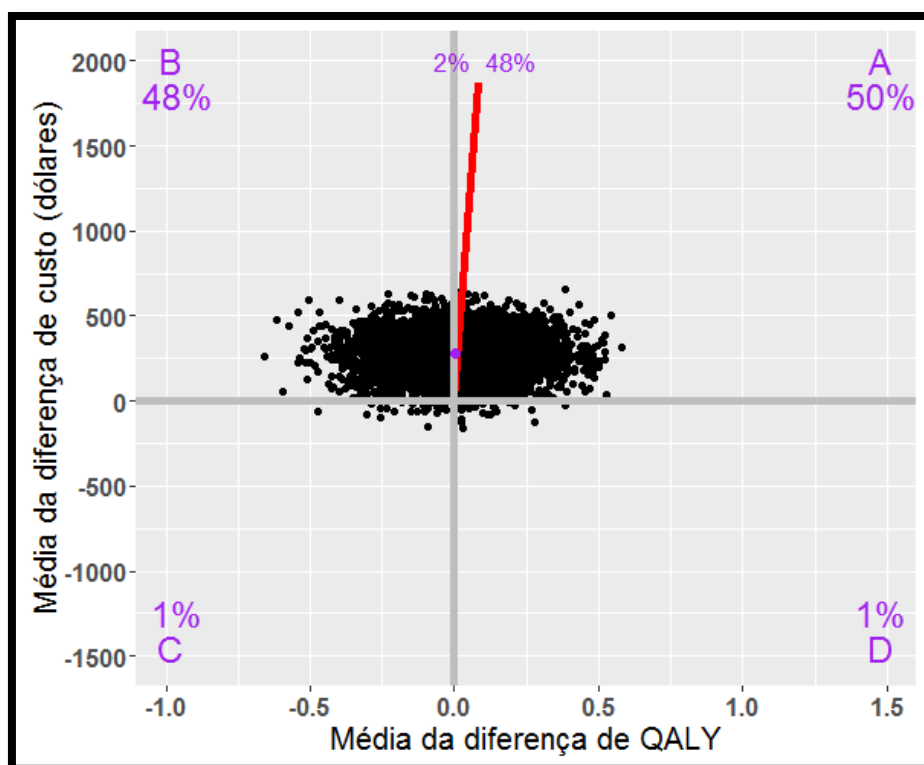


Figura B4.1.33. Revascularização versus angioplastia para pacientes com mais de 60 anos.

**Apêndice B4.2 - Gráficos de dispersão (amostras *bootstrap*) - Tempo de
sobrevida**

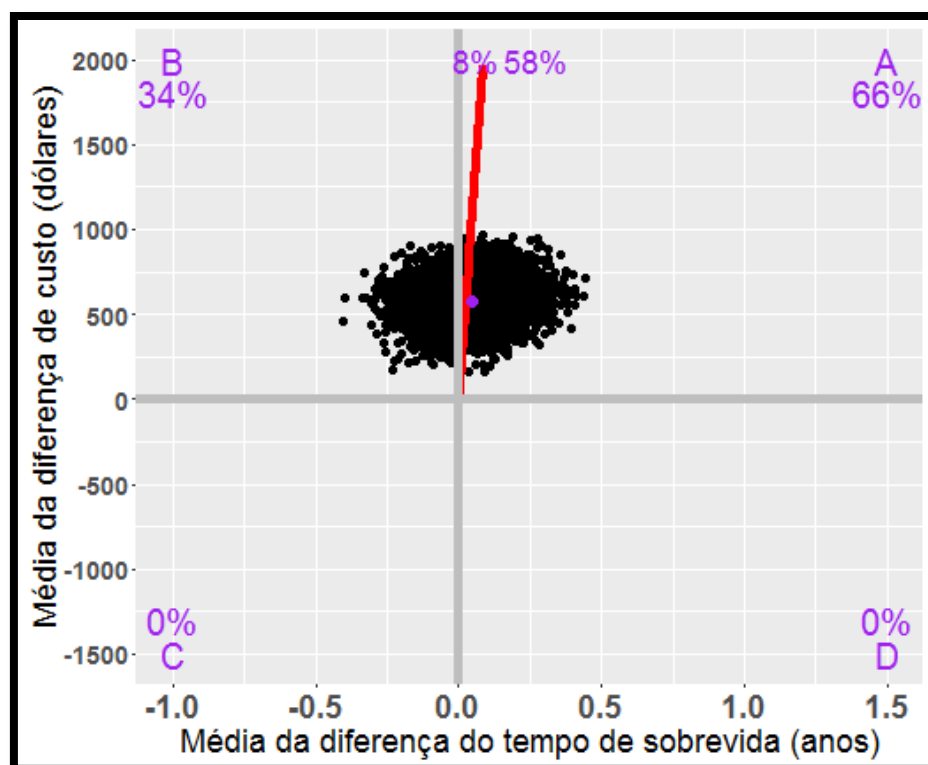


Figura B4.2.1. Angioplastia versus tratamento medicamentoso.

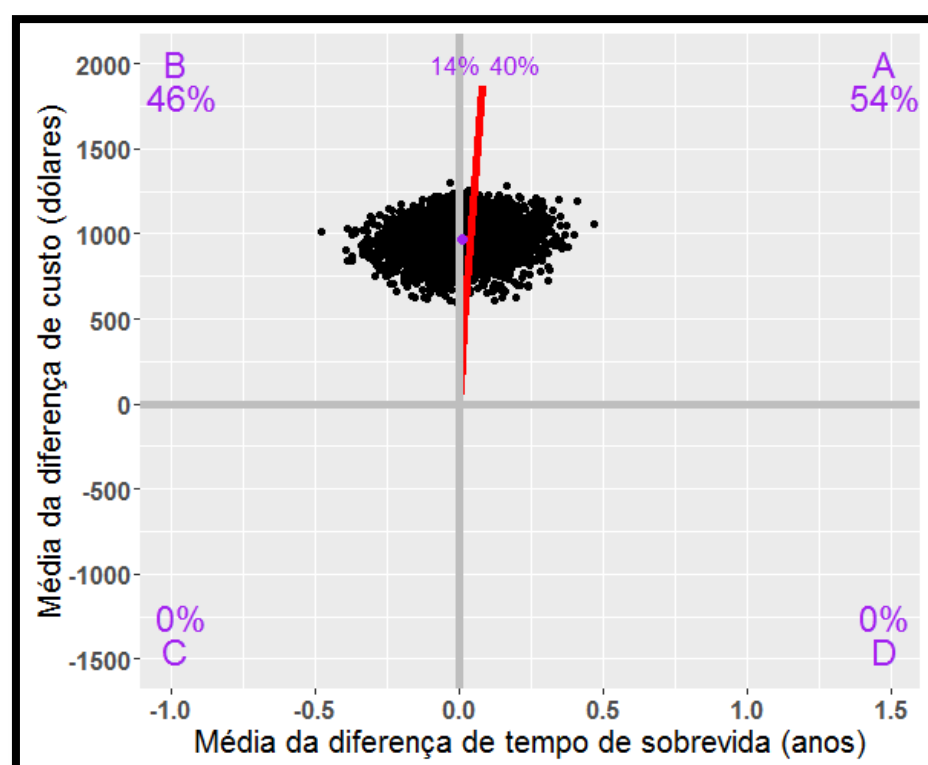


Figura B4.2.2. Revascularização versus tratamento medicamentoso.

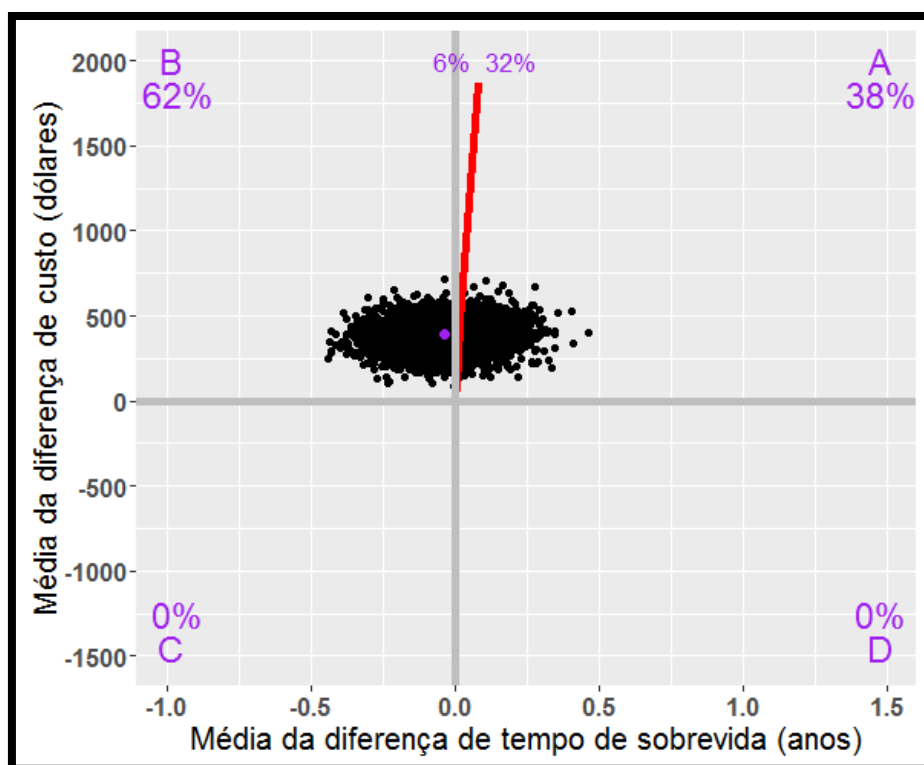


Figura B4.2.3. Revascularização versus angioplastia.

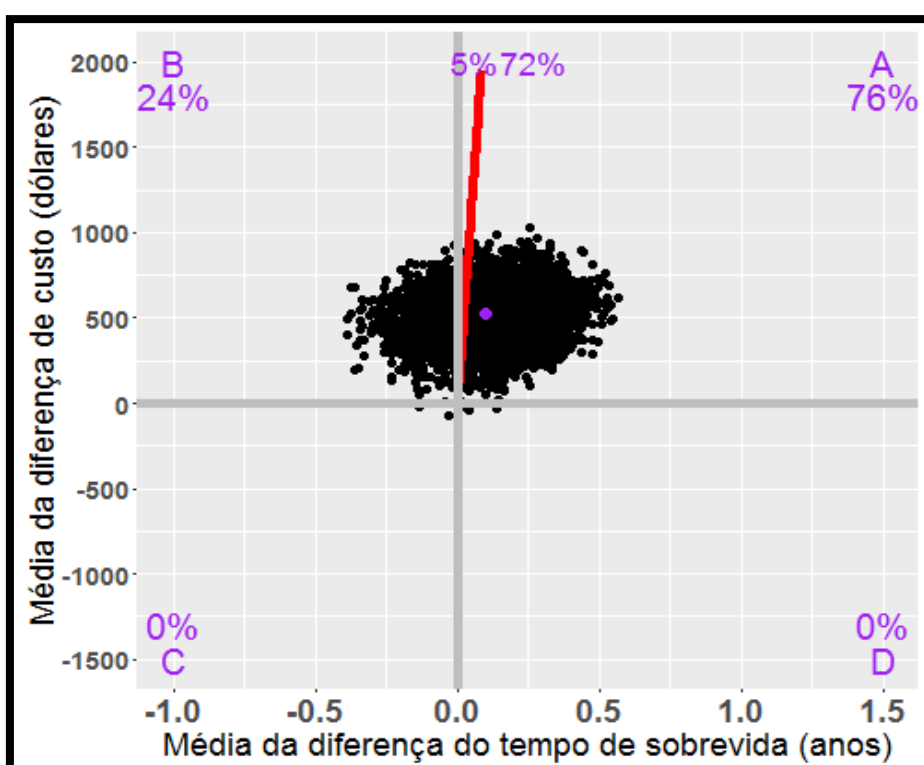


Figura B4.2.4. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo masculino.

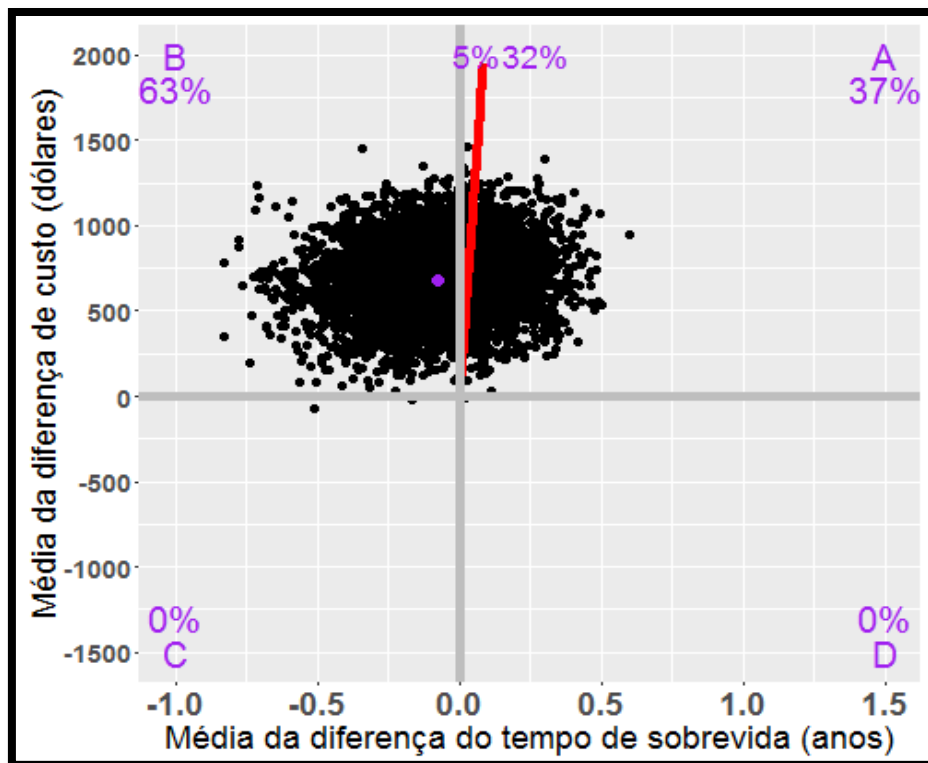


Figura B4.2.5. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo feminino.

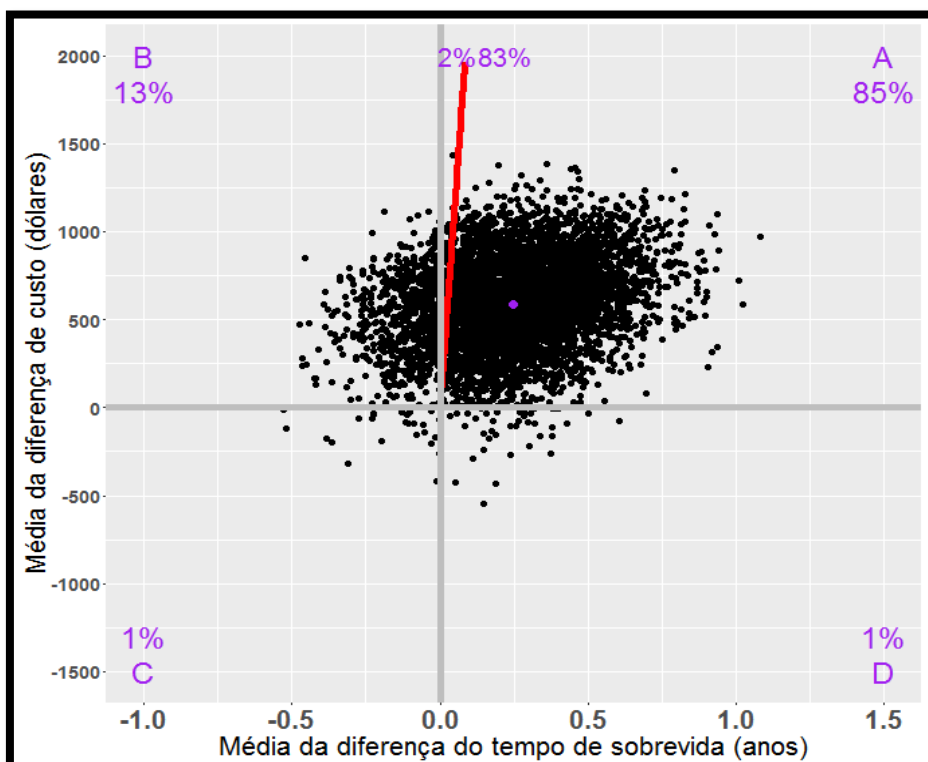


Figura B4.2.6. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

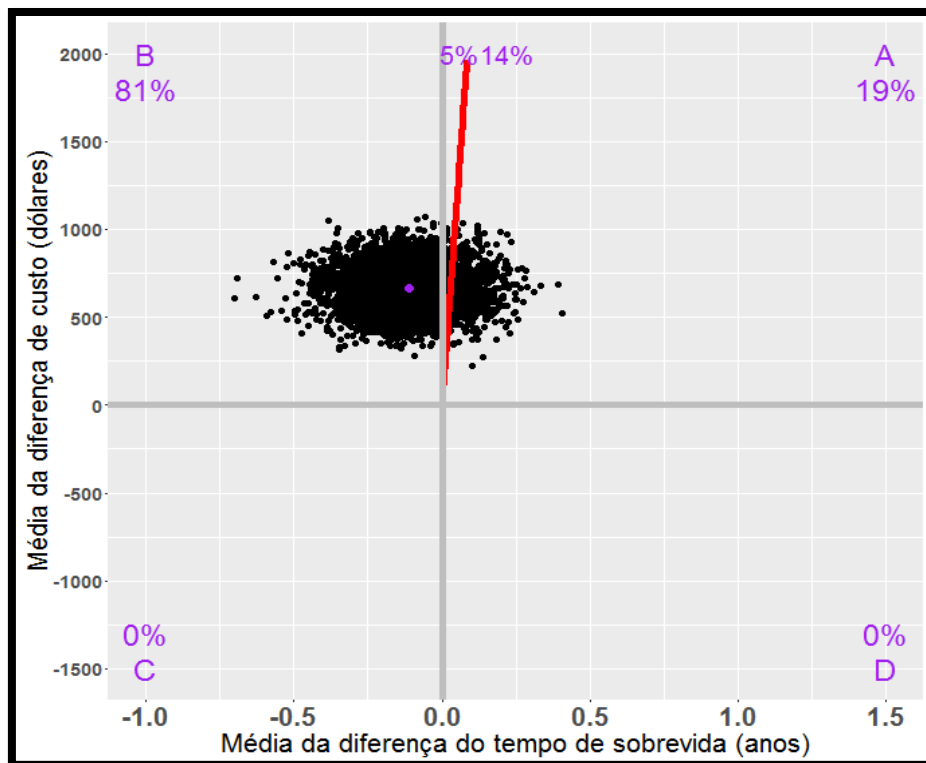


Figura B4.2.7. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

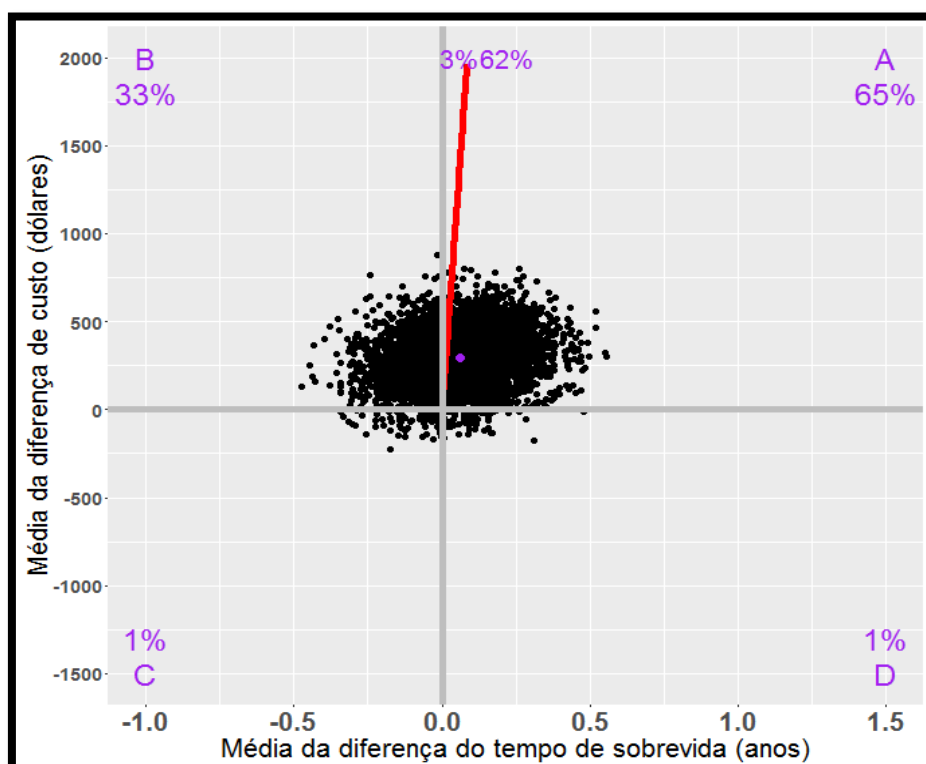


Figura B4.2.8. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com duas artérias comprometidas.

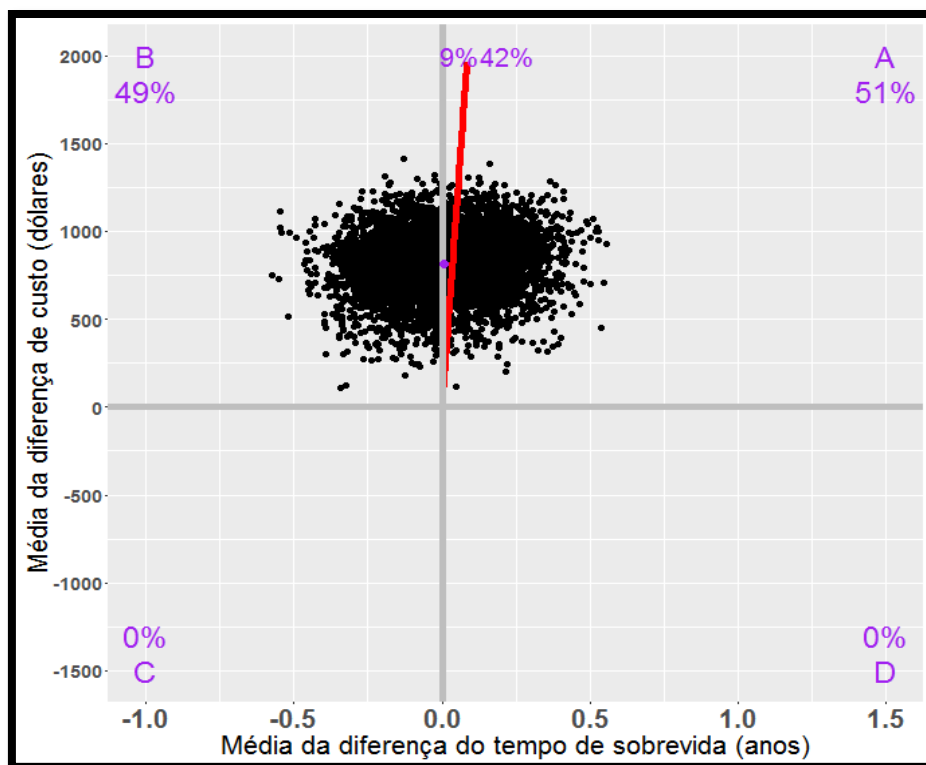


Figura B4.2.9. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com três artérias comprometidas.

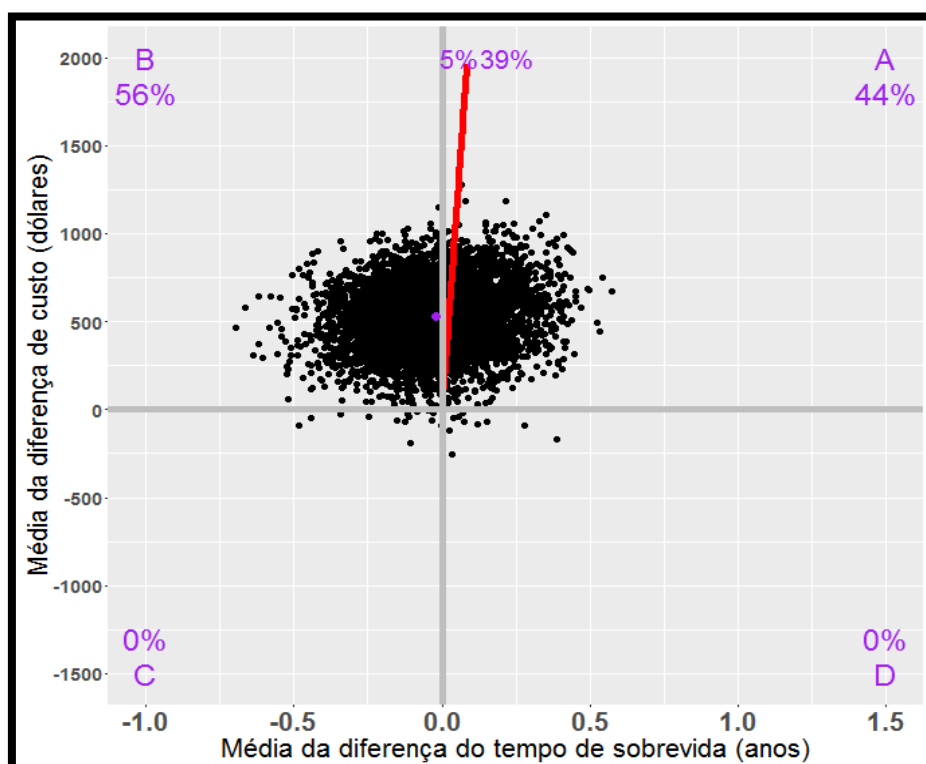


Figura B4.2.10. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

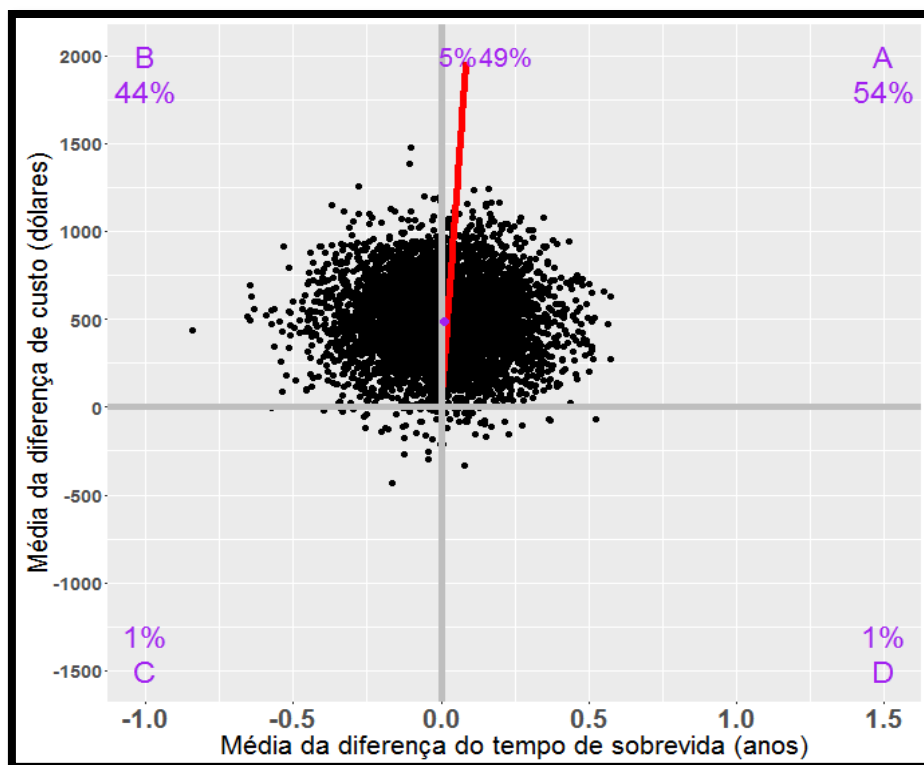


Figura B4.2.11. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

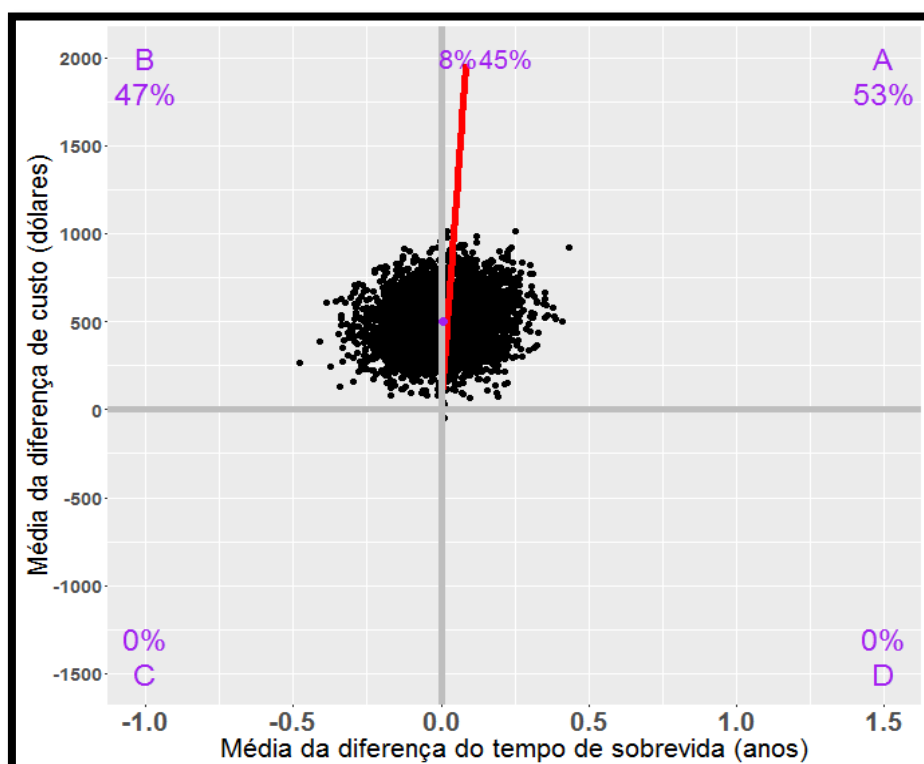


Figura B4.2.12. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com até 60 anos.

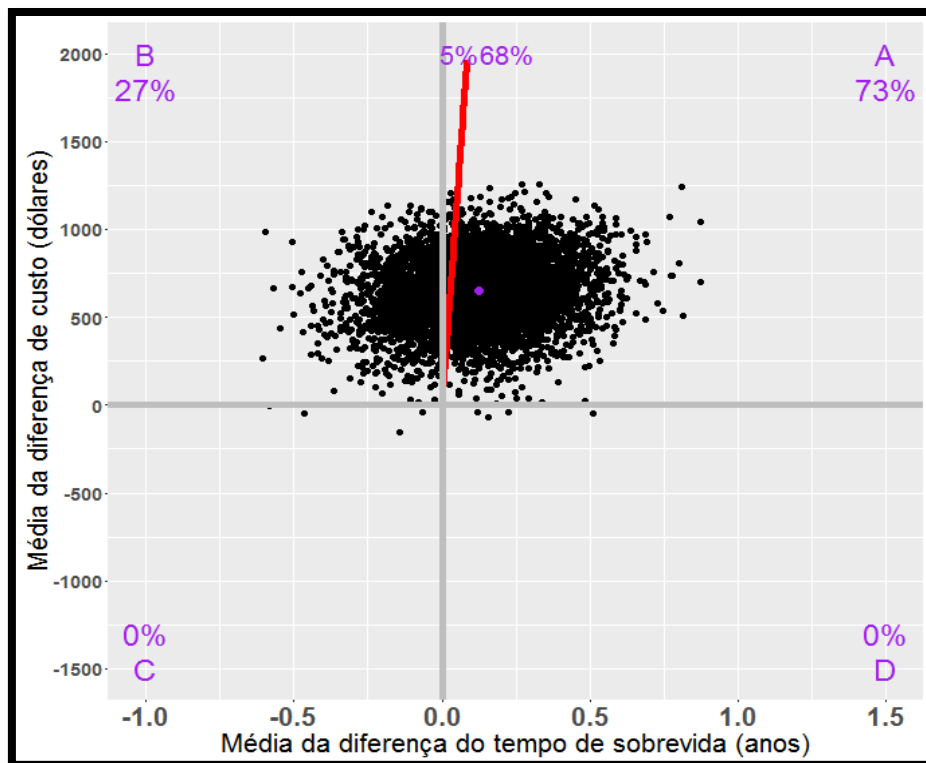


Figura B4.2.13. Angioplastia versus tratamento medicamentoso para pacientes com mais de 60 anos.

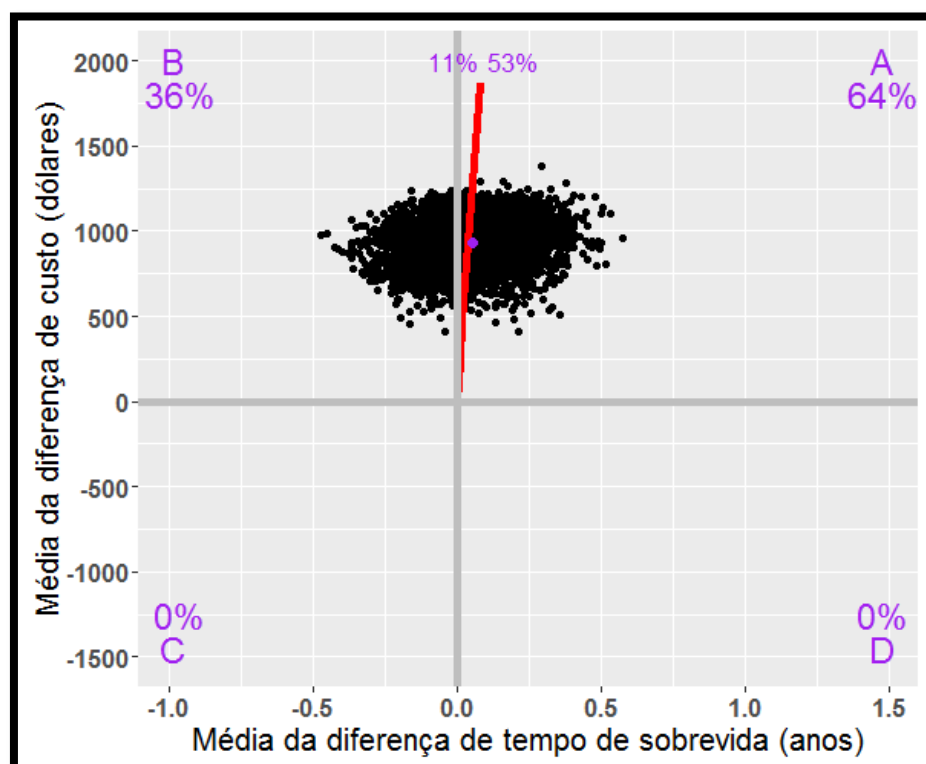


Figura B4.2.14. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo masculino.

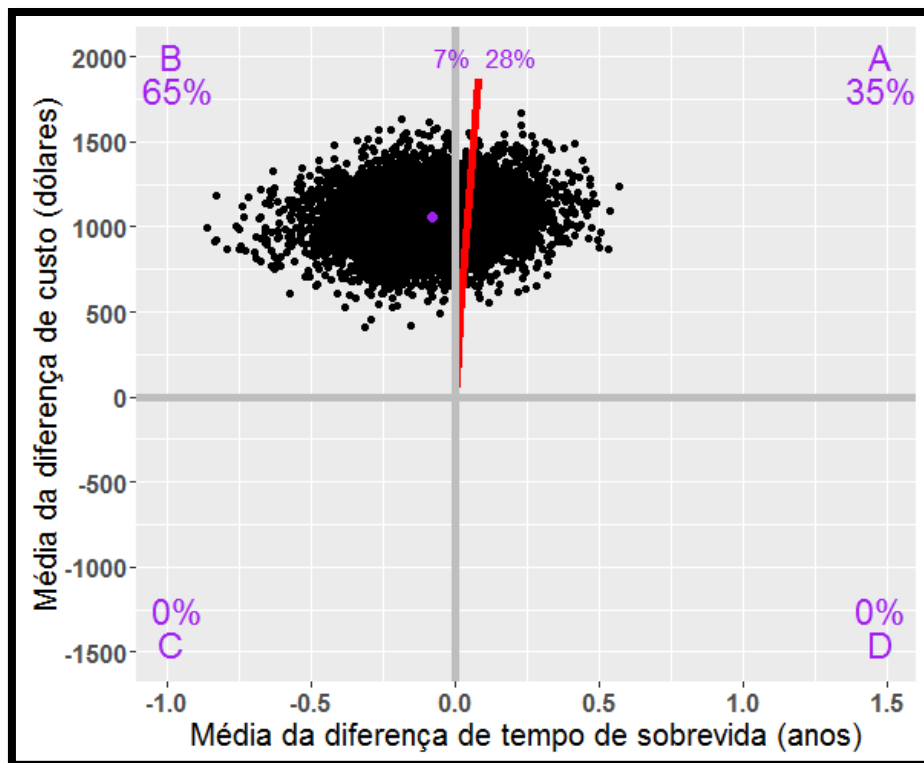


Figura B4.2.15. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes do sexo feminino.

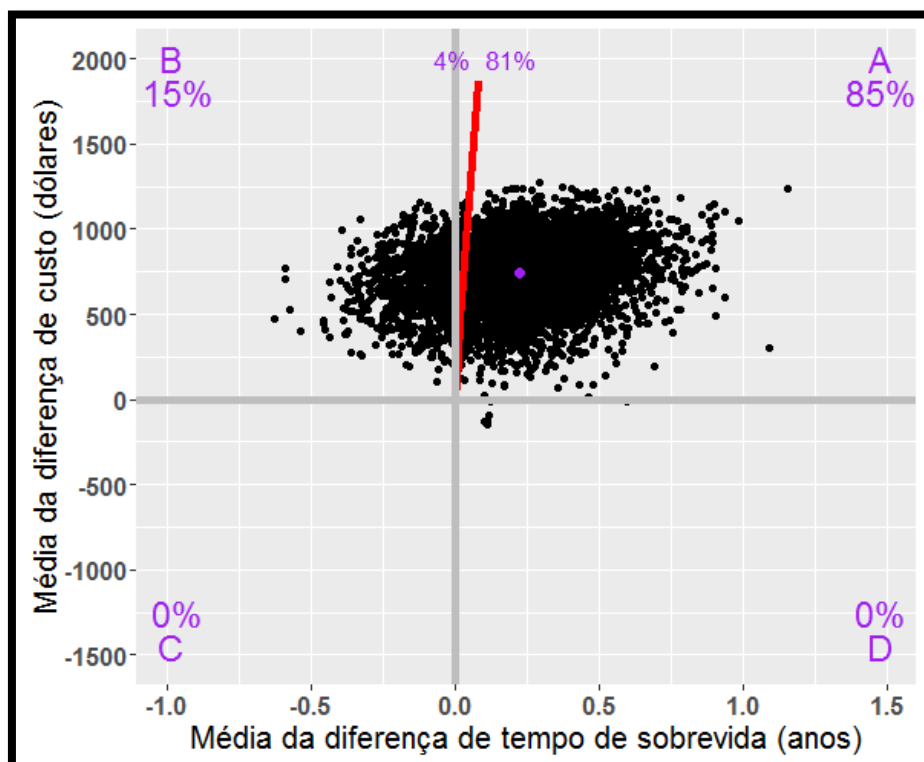


Figura B4.2.16. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

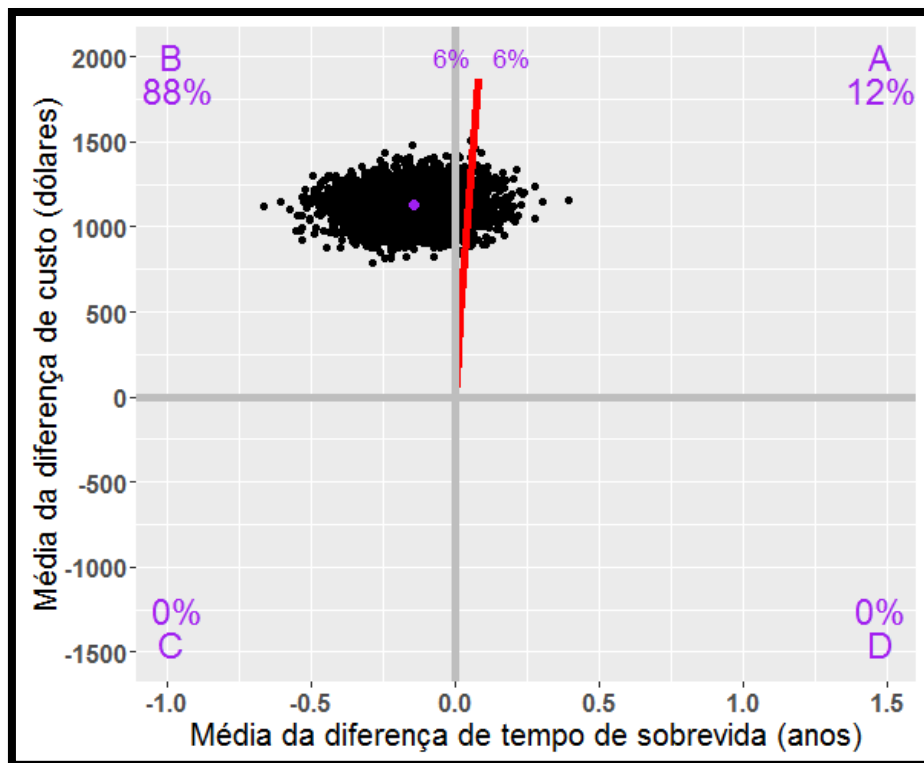


Figura B4.2.17. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

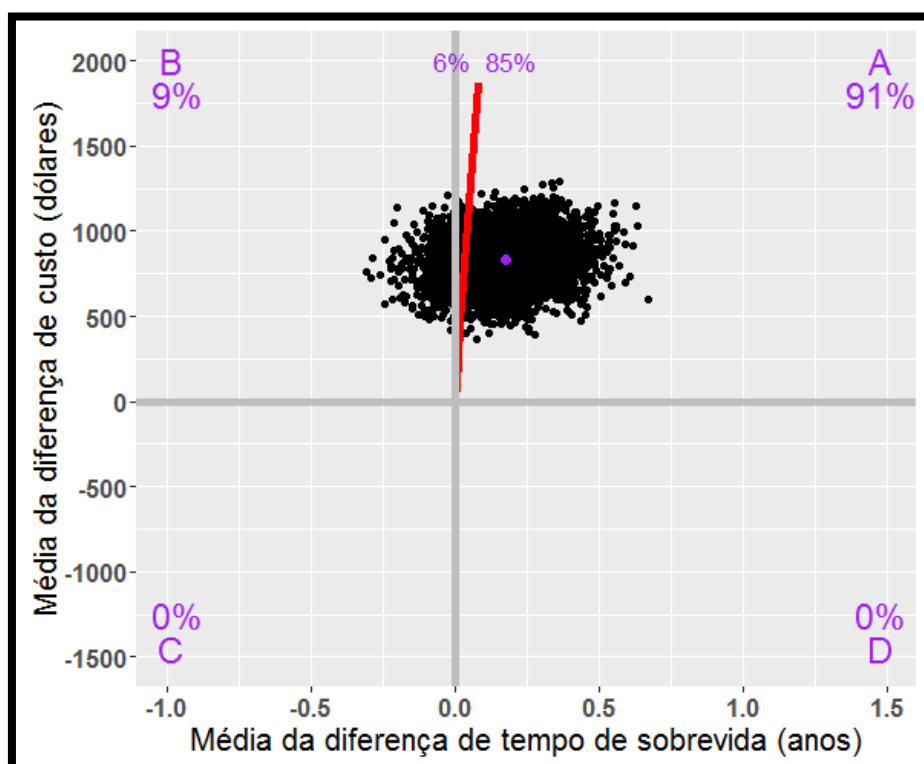


Figura B4.2.18. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com duas artérias comprometidas.

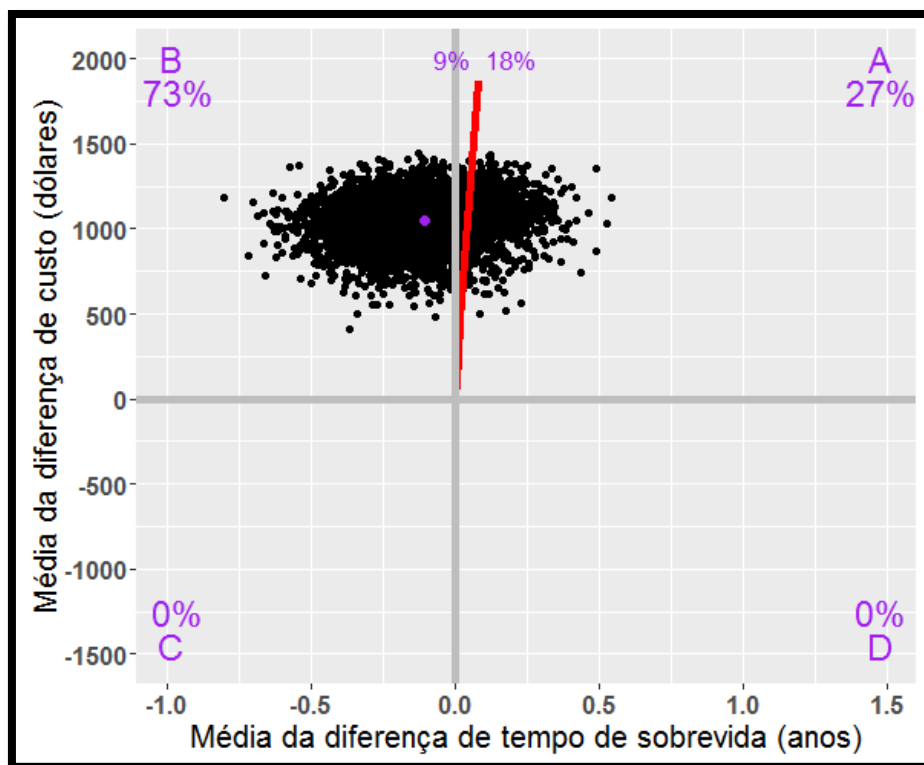


Figura B4.2.19. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com três artérias comprometidas.

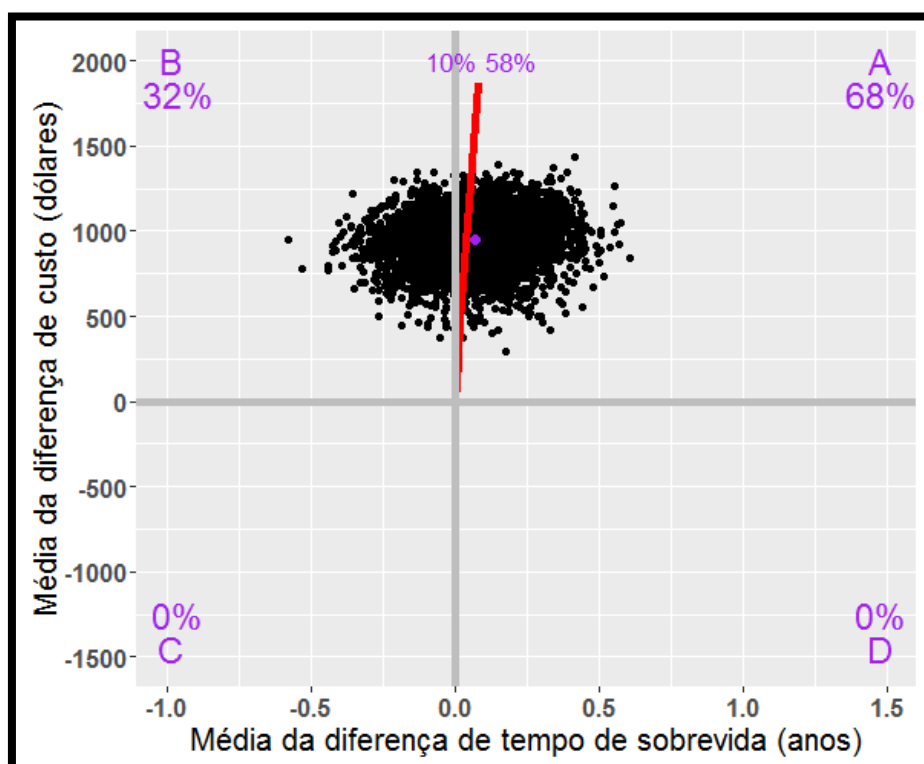


Figura B4.2.20. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

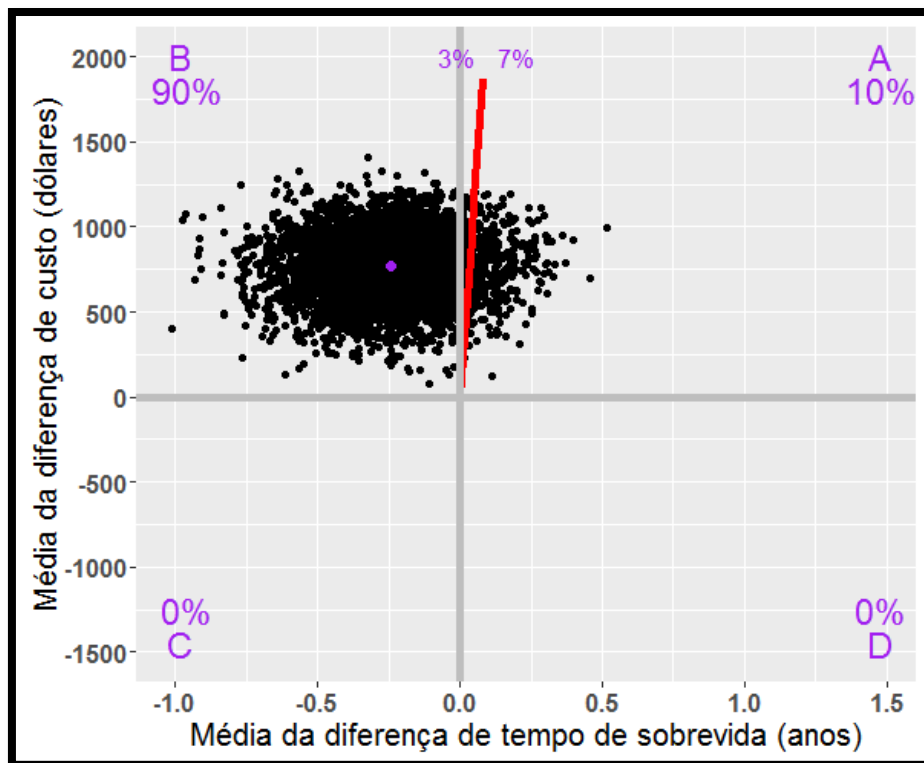


Figura B4.2.21. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

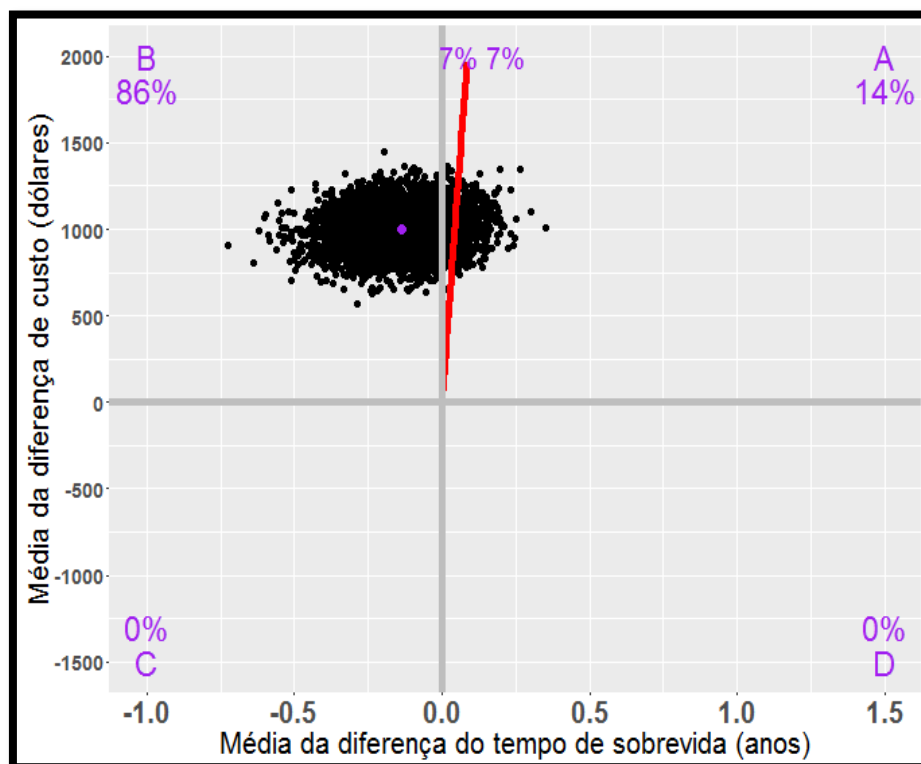


Figura B4.2.22. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com até 60 anos.

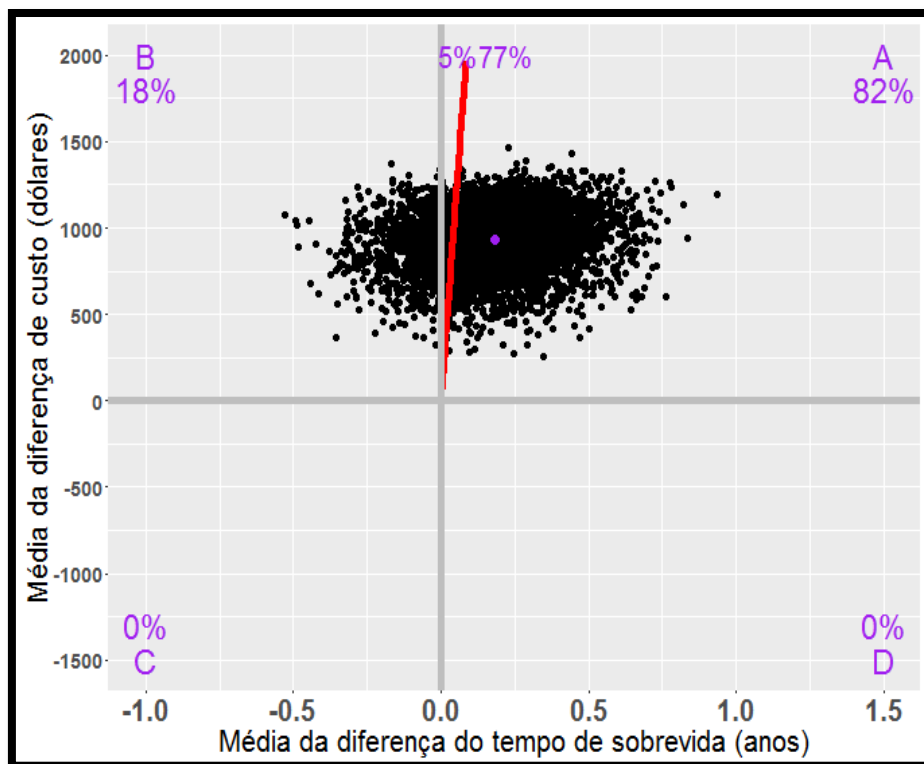


Figura B4.2.23. Revascularização versus tratamento medicamentoso para pacientes com mais de 60 anos.

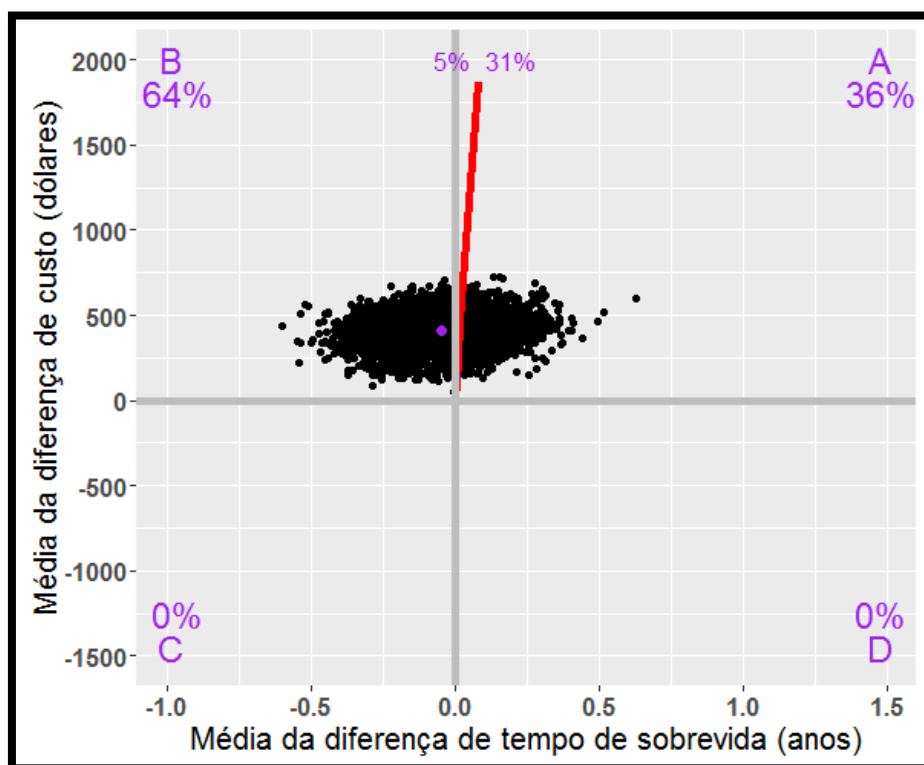


Figura B4.2.24. Revascularização versus angioplastia para pacientes do sexo masculino.

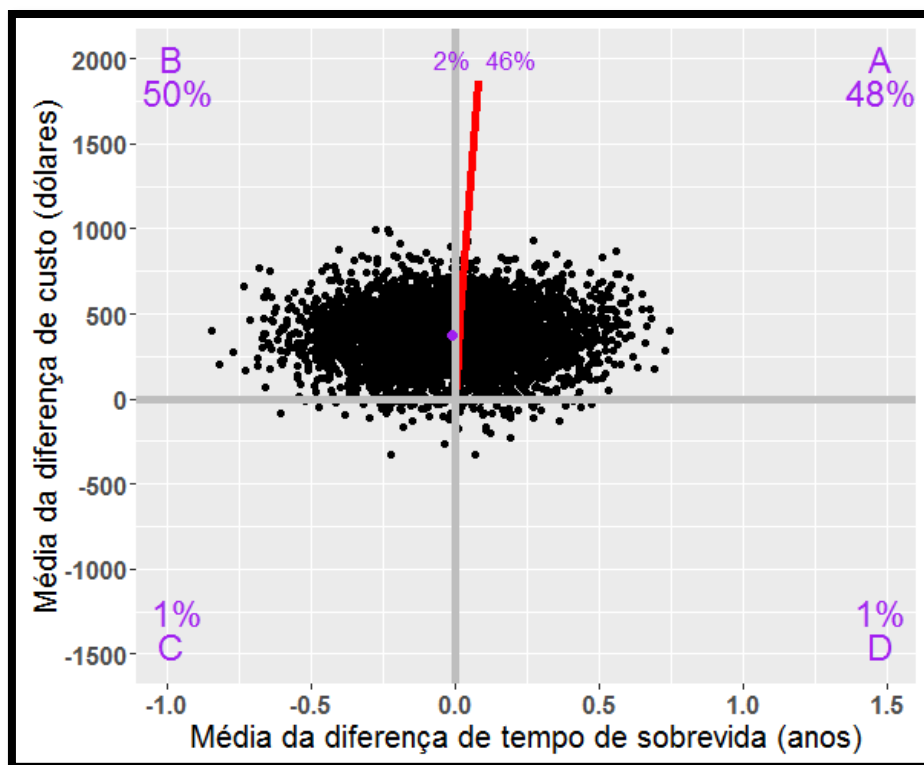


Figura B4.2.25. Revascularização versus angioplastia para pacientes do sexo feminino.

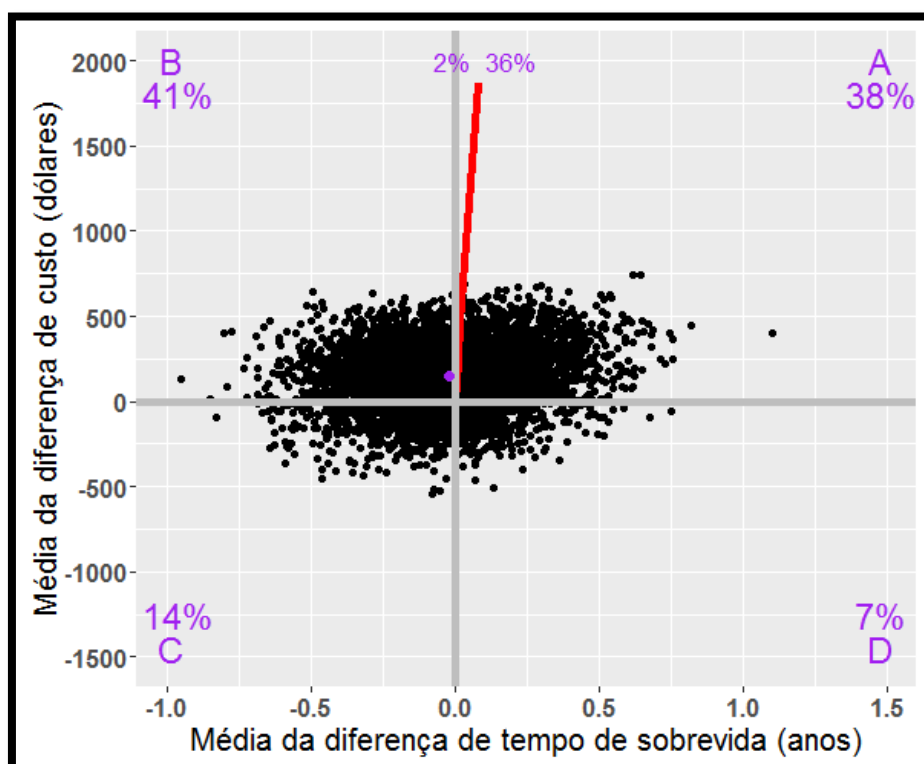


Figura B4.2.26. Revascularização versus angioplastia pacientes portadores de diabetes *mellitus*.

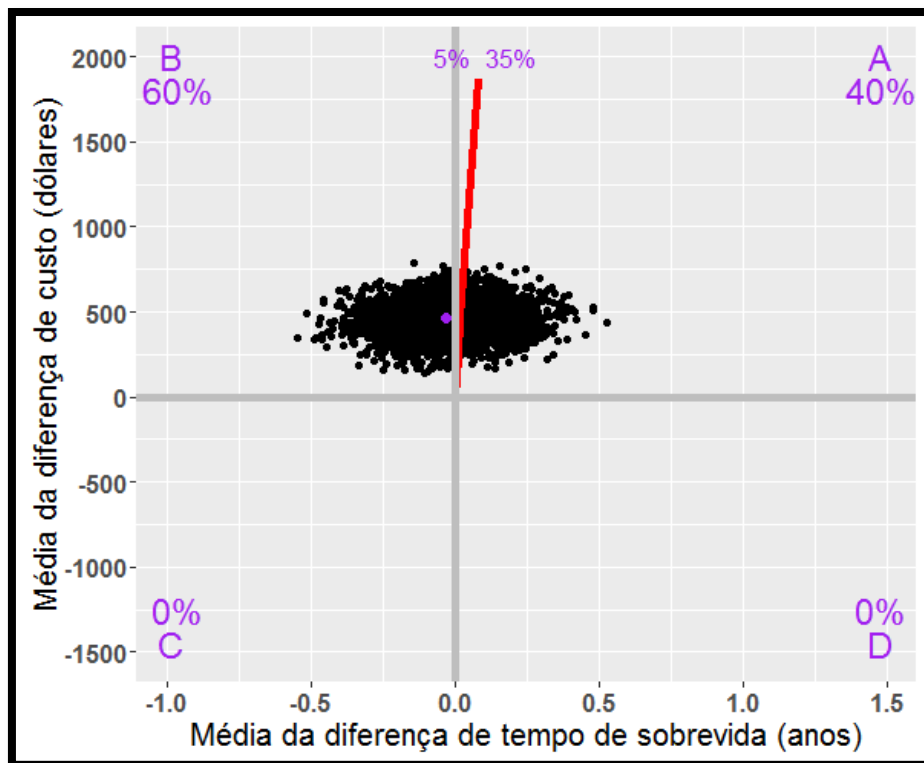


Figura B4.2.27. Revascularização versus angioplastia pacientes não portadores de diabetes *mellitus*.

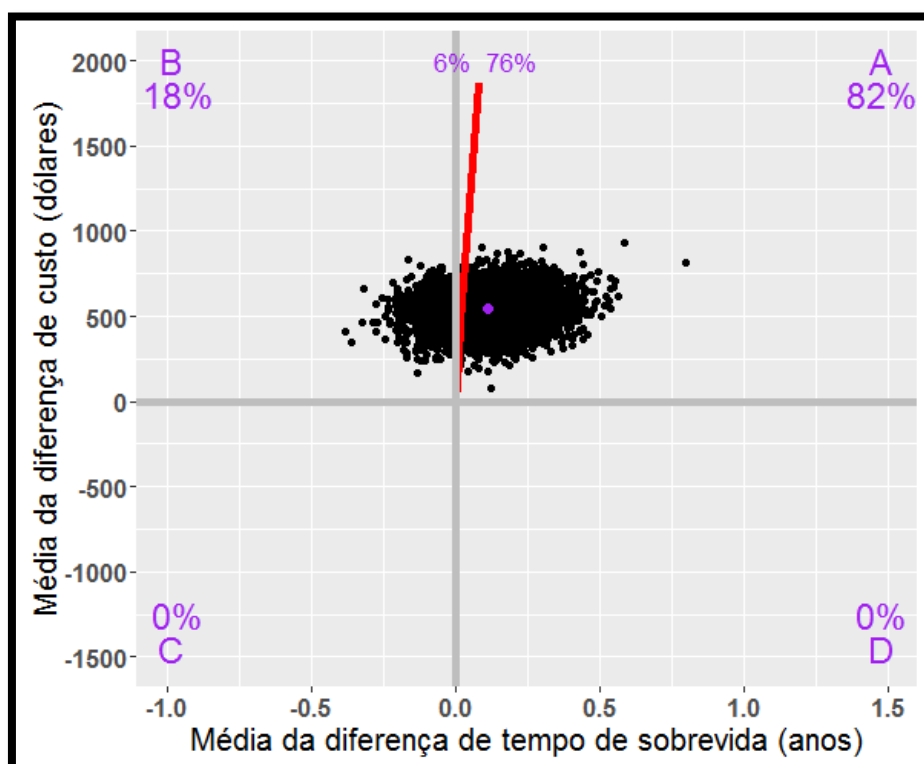


Figura B4.2.28. Revascularização versus angioplastia para pacientes com duas artérias comprometidas.

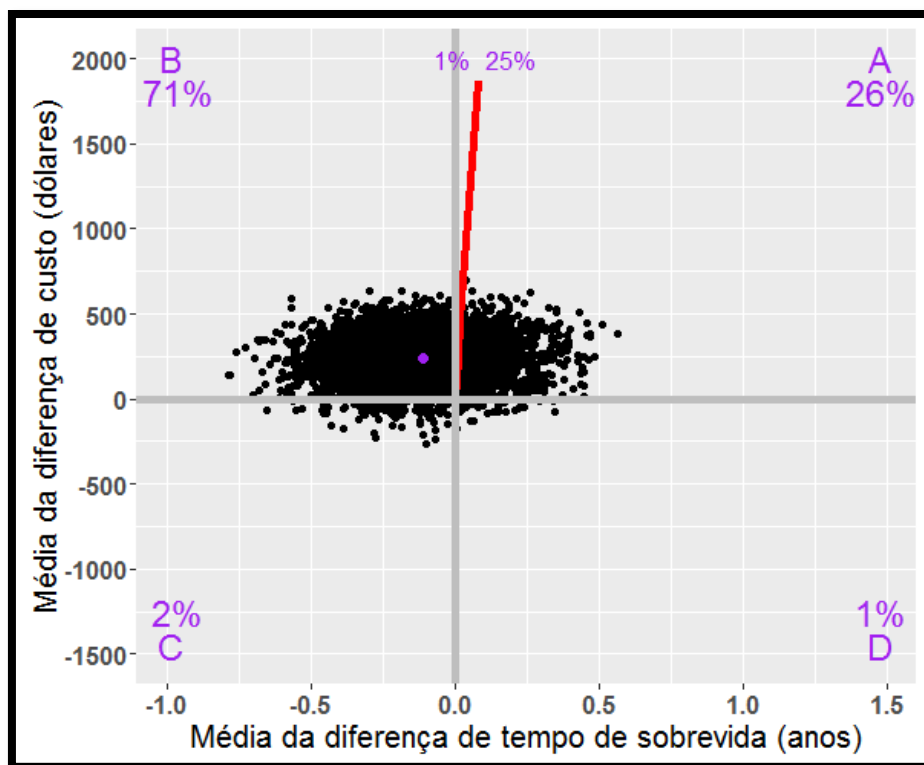


Figura B4.2.29. Revascularização versus angioplastia para pacientes com três artérias comprometidas.

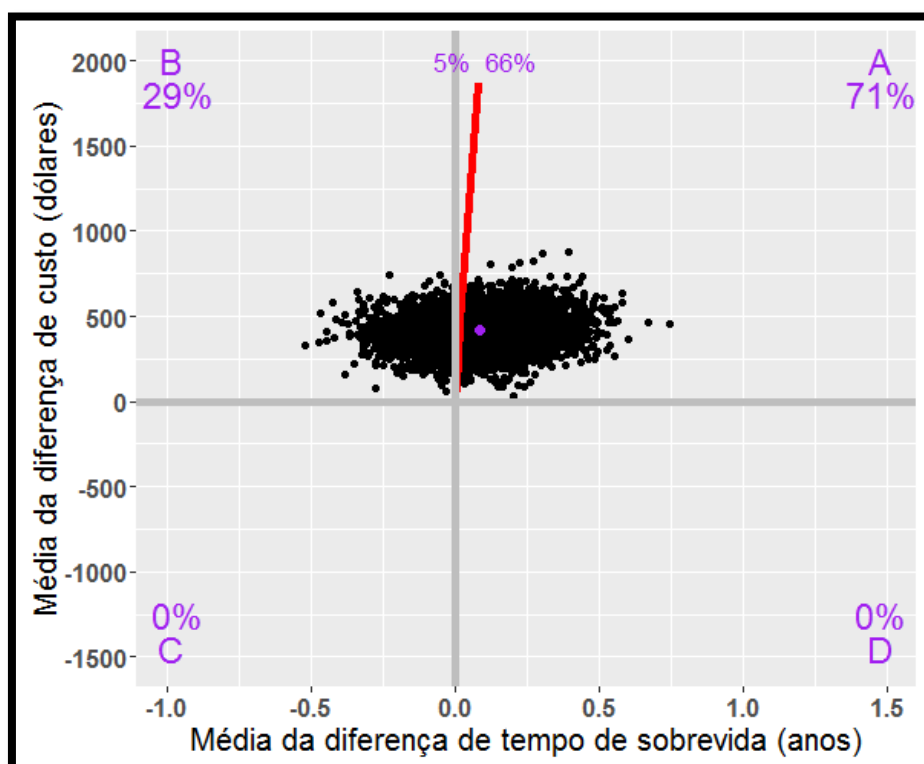


Figura B4.2.30. Revascularização versus angioplastia para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 1 ou 2.

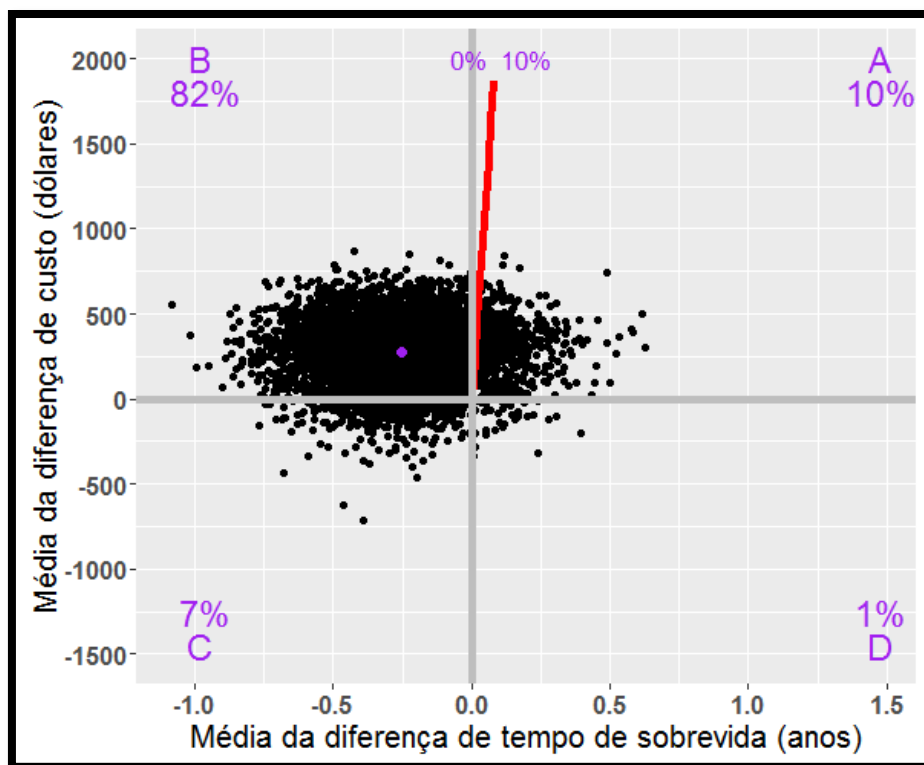


Figura B4.2.31. Revascularização versus angioplastia para pacientes pertencentes à classe funcional de angina agrupada 3 ou 4.

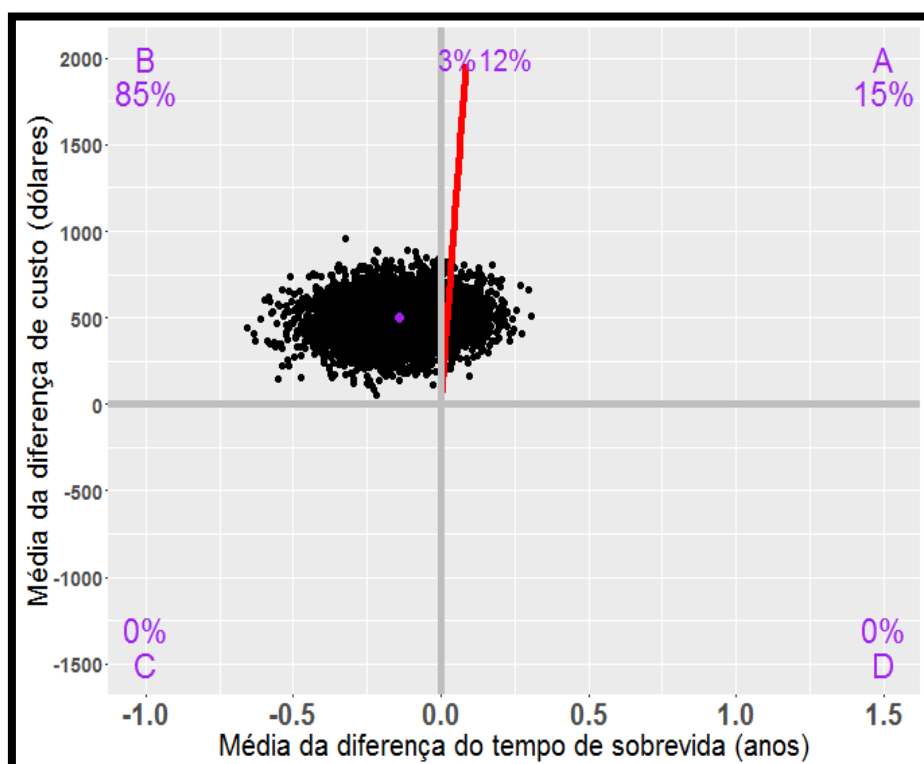


Figura B4.2.32. Revascularização versus angioplastia para pacientes com até 60 anos.

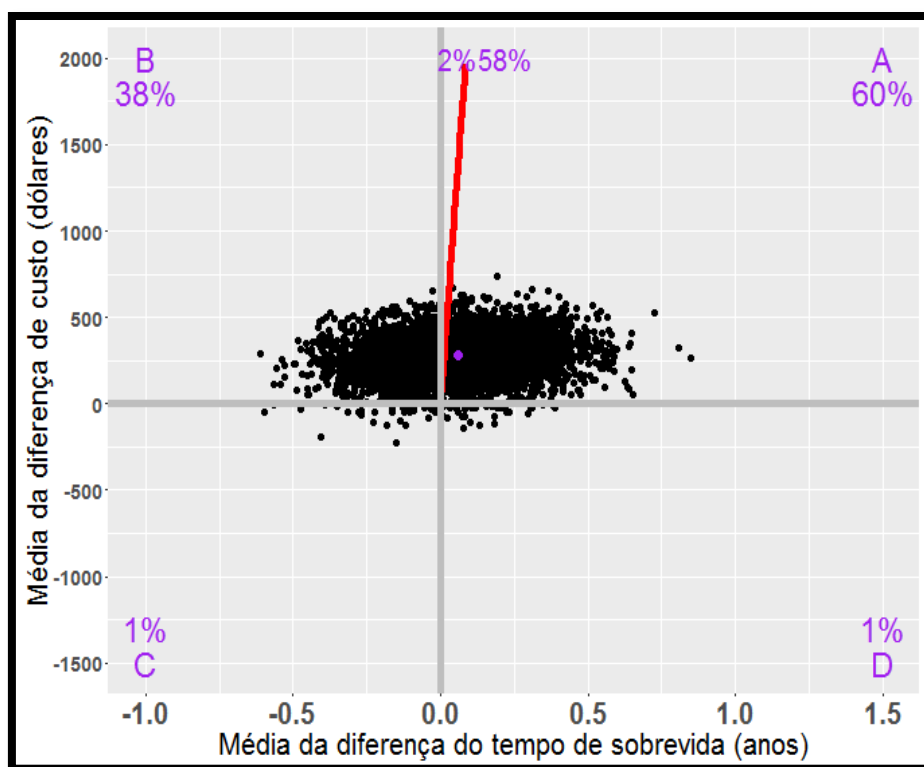


Figura B4.2.33. Revascularização versus angioplastia para pacientes com mais de 60 anos.

Apêndice B4.3 - Curvas de aceitabilidade - QALY

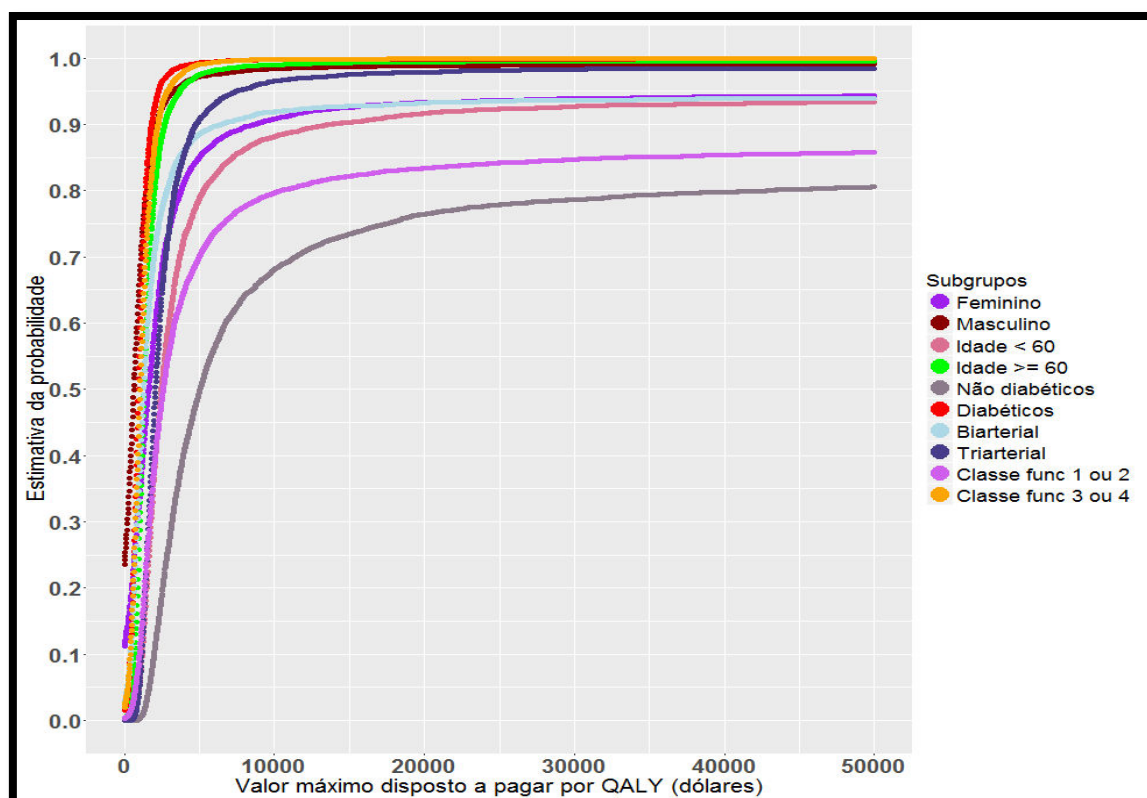


Figura B4.3.1. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para angioplastia versus tratamento medicamentoso.

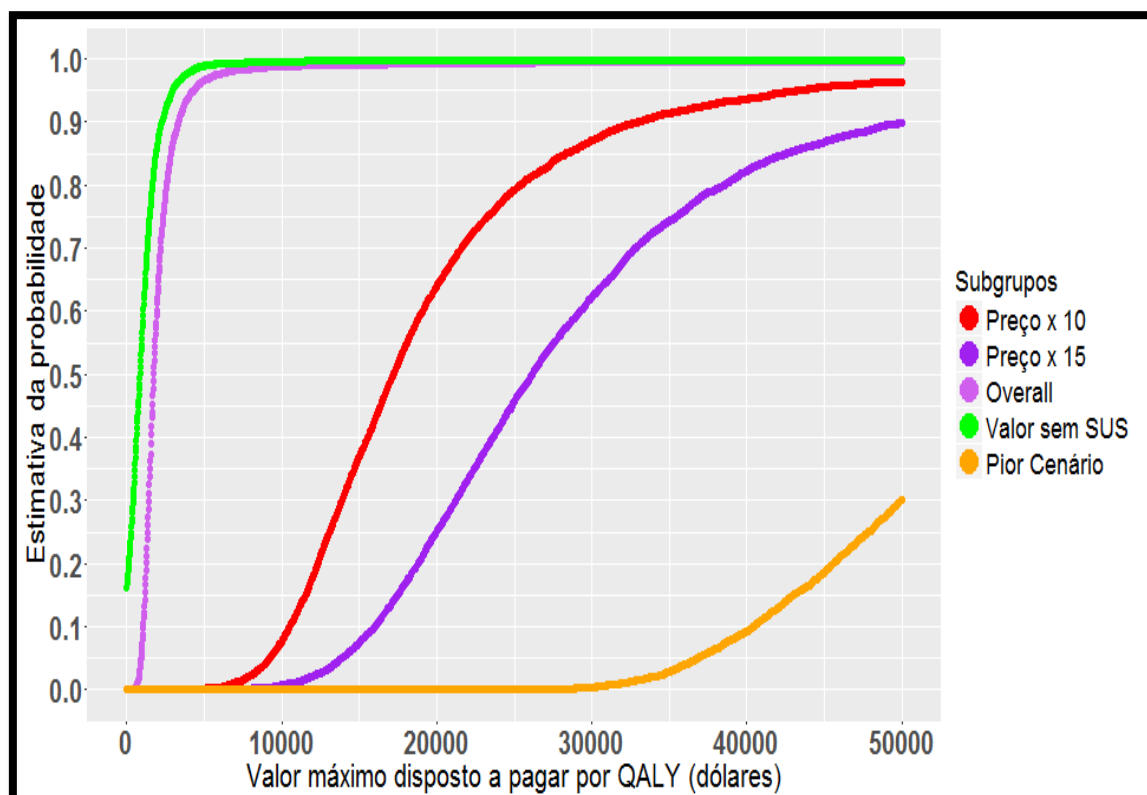


Figura B4.3.2. Curvas de aceitabilidade dos cenários para angioplastia versus tratamento medicamentoso.

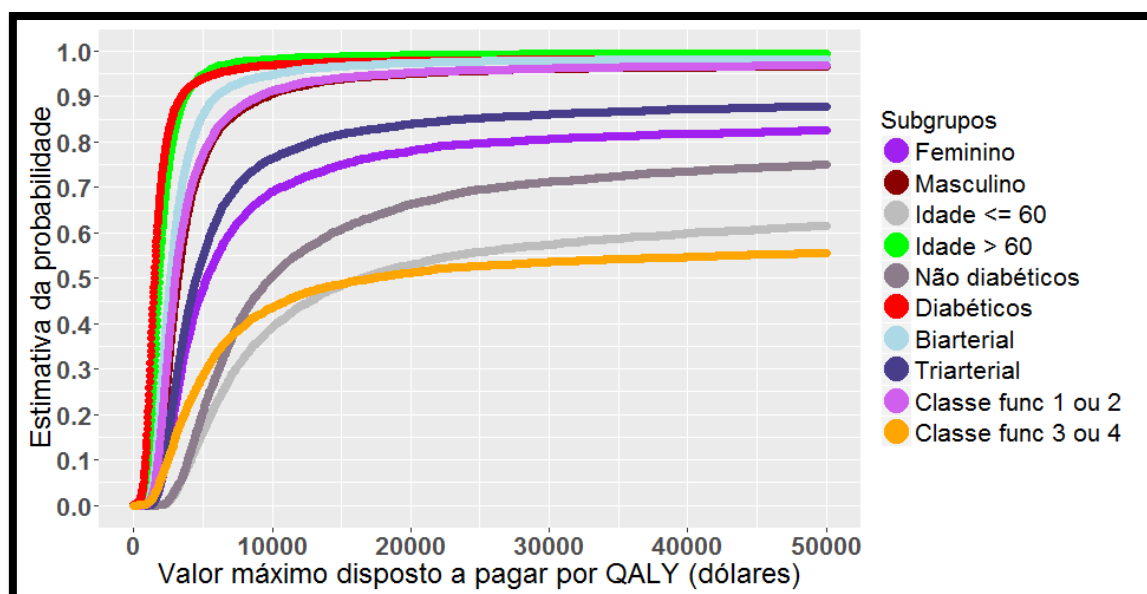


Figura B4.3.3. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para revascularização versus tratamento medicamentoso.

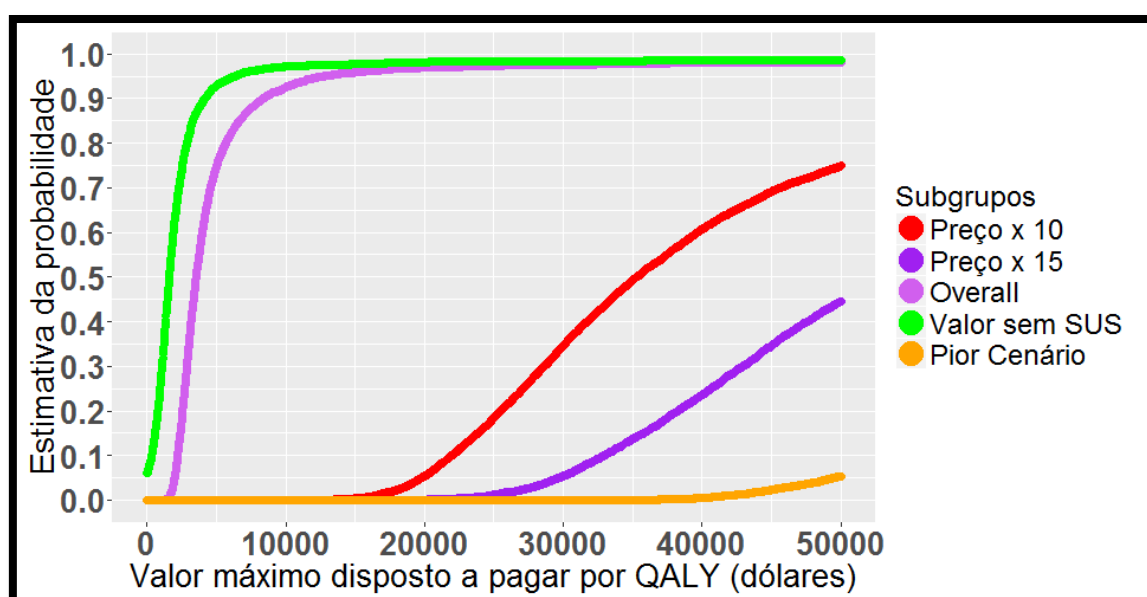


Figura B4.3.4. Curvas de aceitabilidade dos cenários para revascularização versus tratamento medicamentoso.

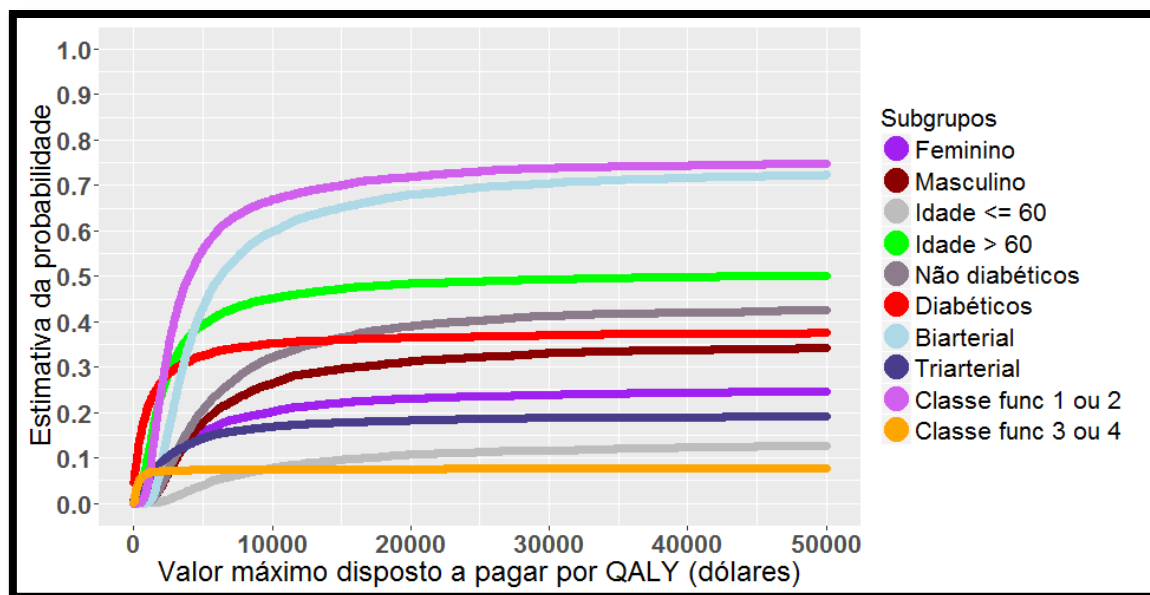


Figura B4.3.5. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para revascularização versus angioplastia.

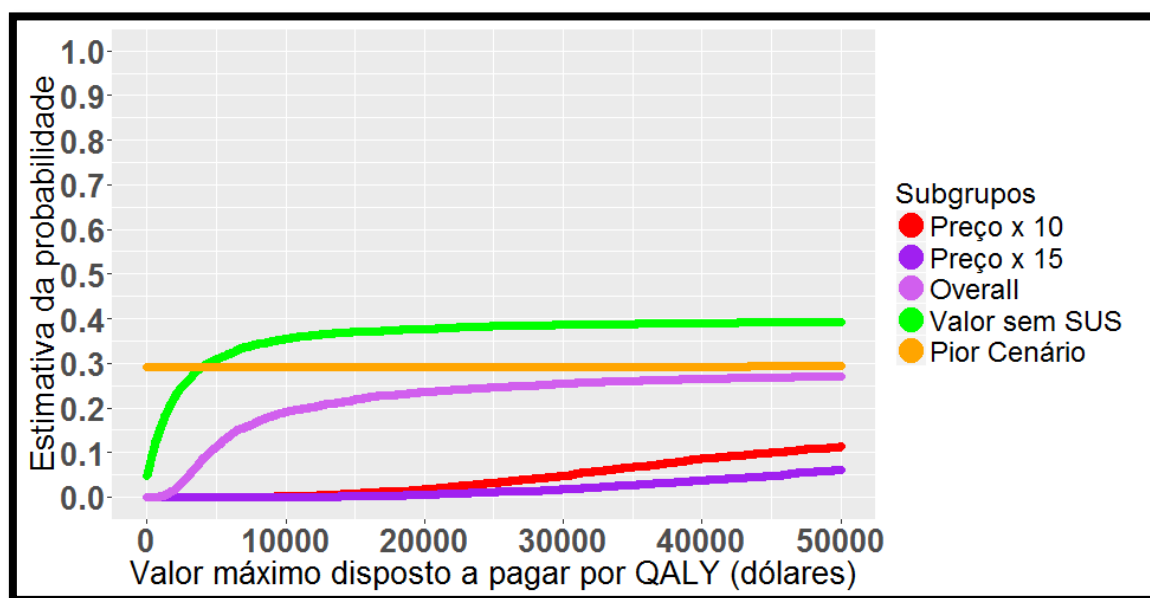


Figura B4.3.6. Curvas de aceitabilidade dos cenários para revascularização versus angioplastia.

Apêndice B4.4 - Curvas de aceitabilidade - Tempo de sobrevida

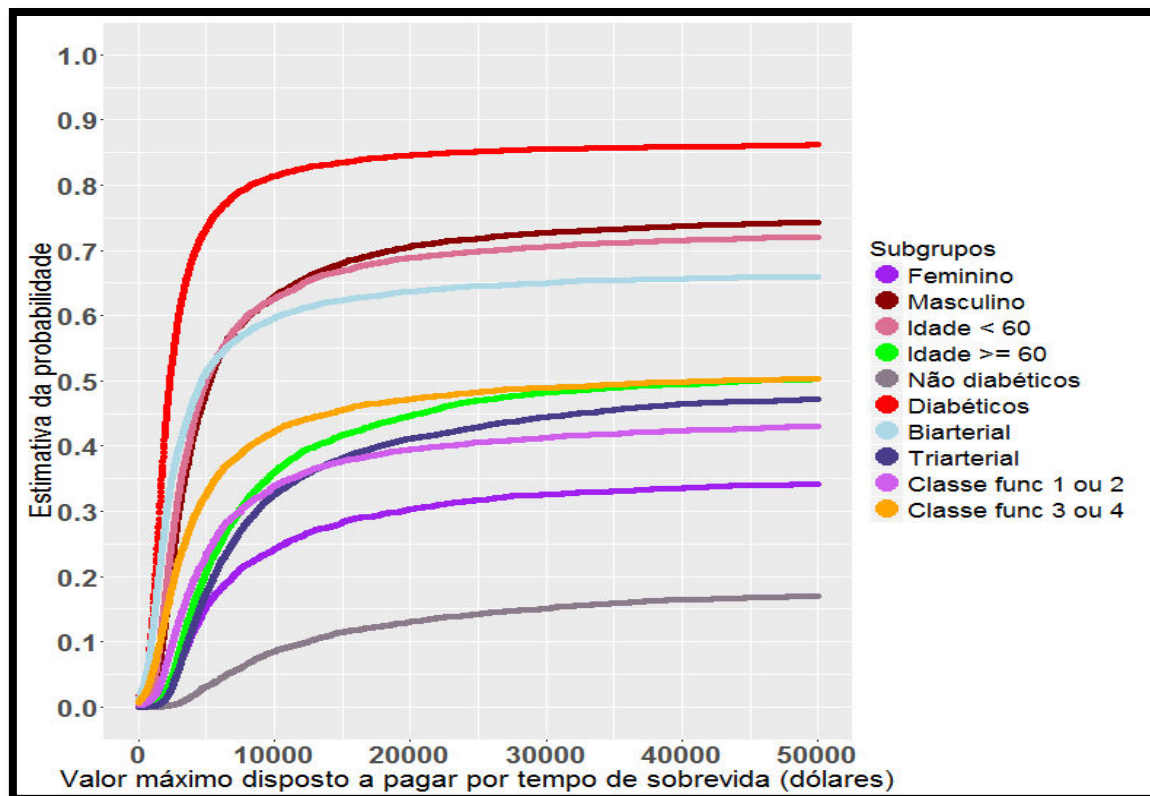


Figura B4.4.1. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para angioplastia versus tratamento medicamentoso.

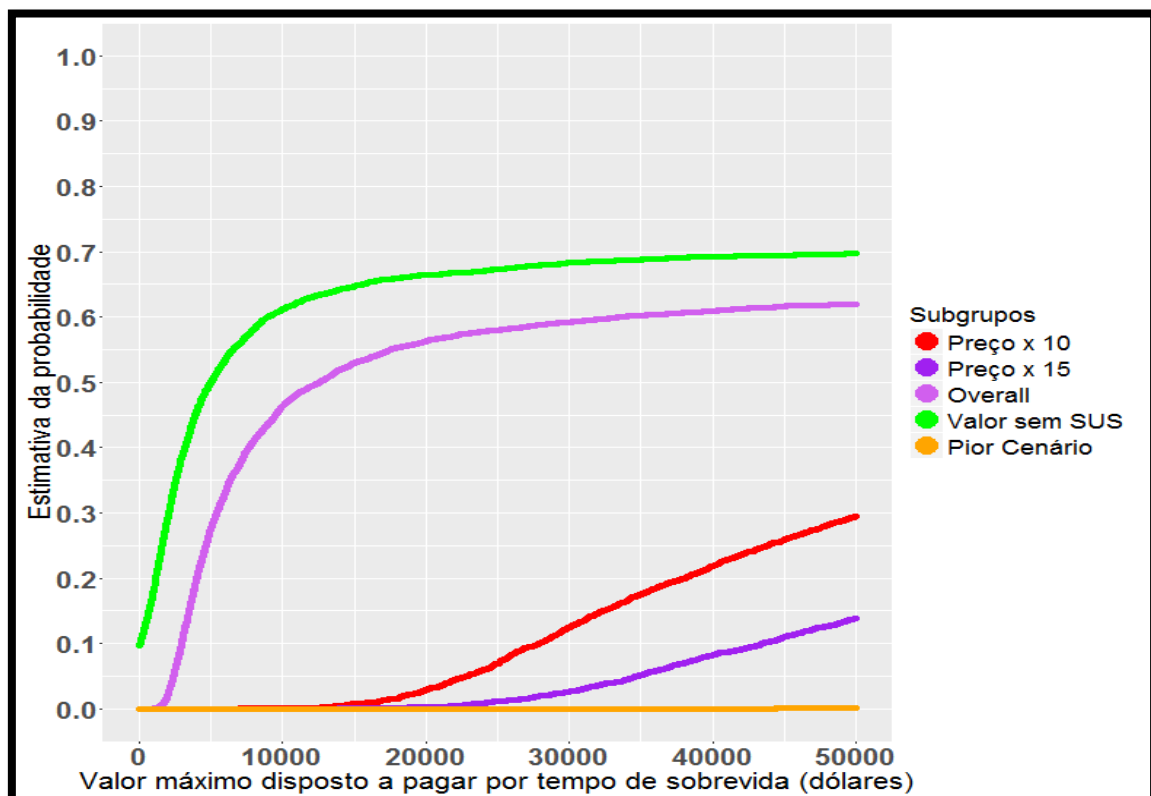


Figura B4.4.2. Curvas de aceitabilidade dos cenários para angioplastia versus tratamento medicamentoso.

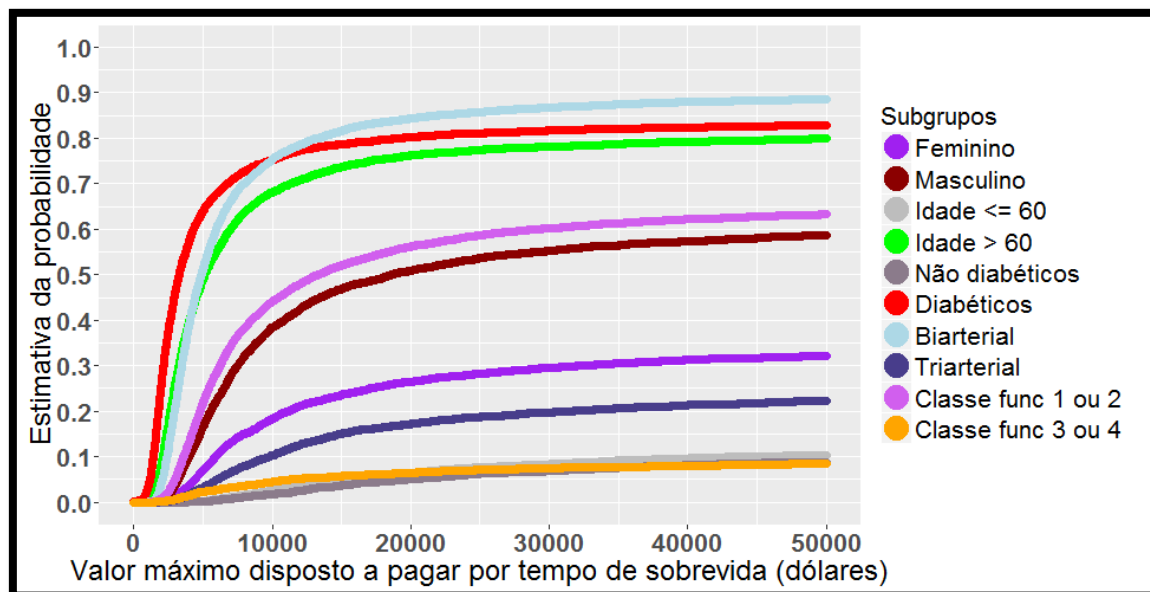


Figura B4.4.3. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para revascularização versus tratamento medicamentoso.

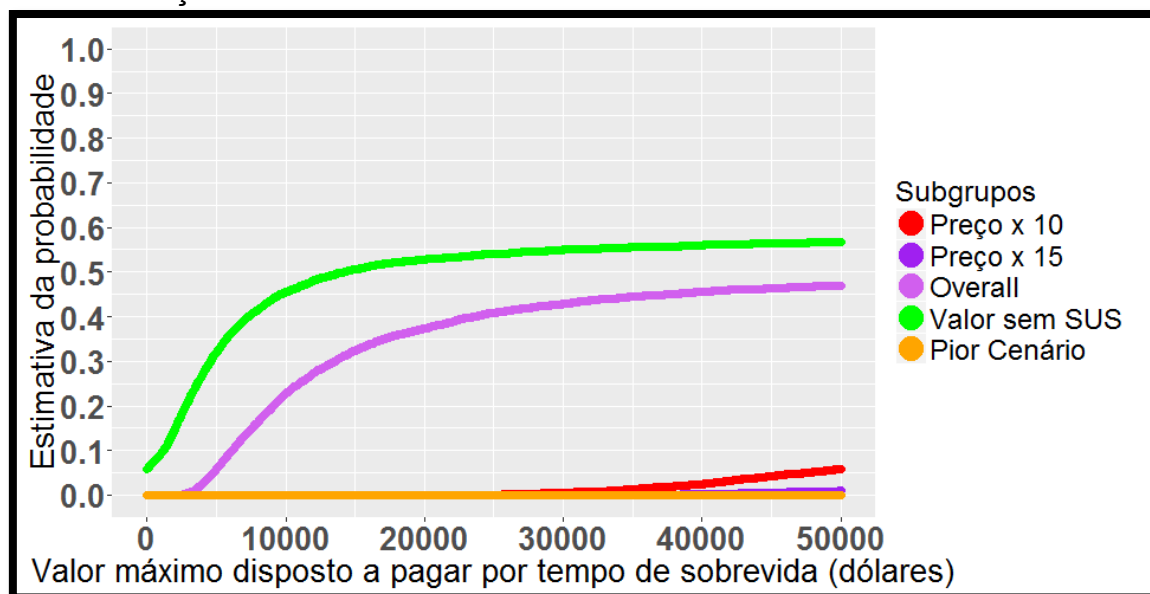


Figura B4.4.4. Curvas de aceitabilidade dos cenários para revascularização versus tratamento medicamentoso.

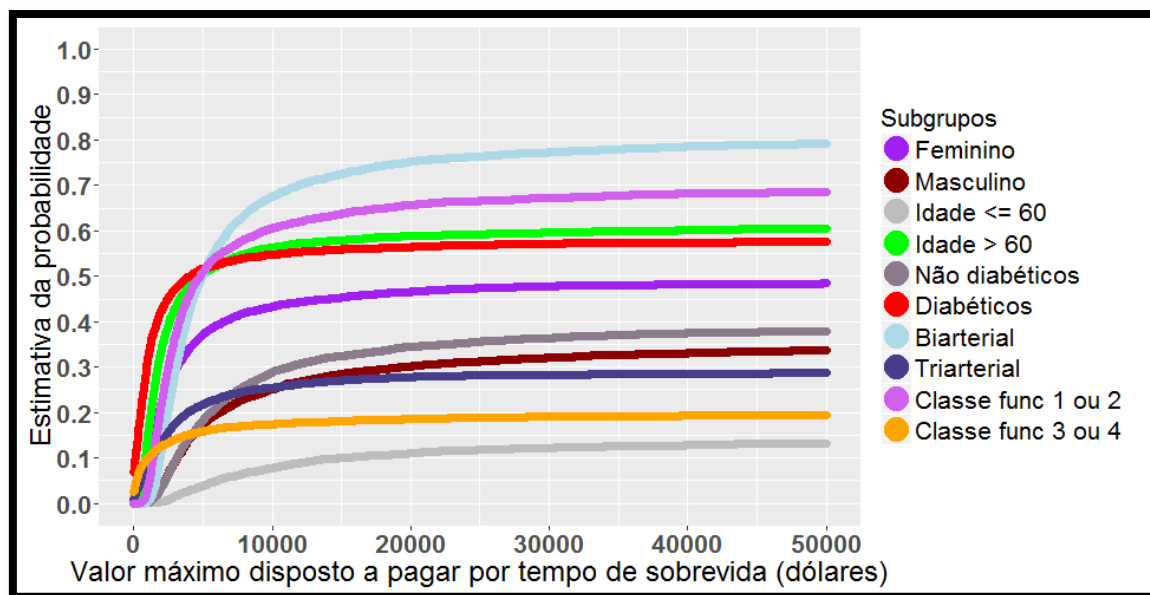


Figura B4.4.5. Curvas de aceitabilidade dos subgrupos de pacientes para revascularização versus angioplastia.

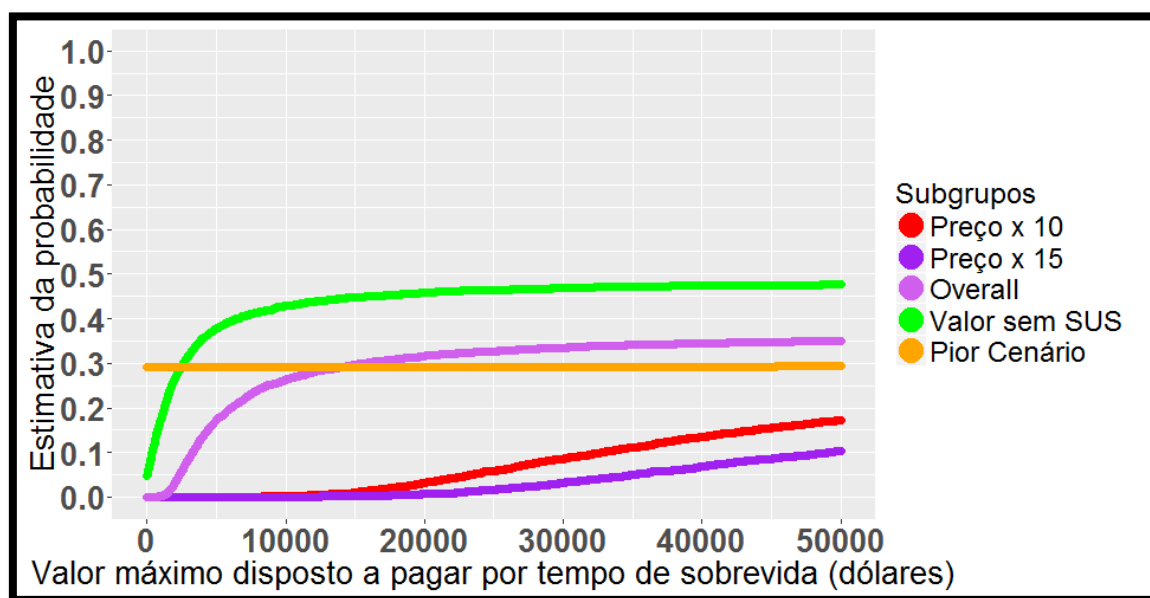


Figura B4.4.6. Curvas de aceitabilidade dos cenários para revascularização versus angioplastia.