

# Análise de Custo-Efetividade da Trombólise com Alteplase no Acidente Vascular Cerebral

## Analysis of the Cost-Effectiveness of Thrombolysis with Alteplase in Stroke

Denizar Vianna Araújo<sup>1,3</sup>, Vanessa Teich<sup>2</sup>, Roberta Benitez Freitas Passos<sup>2</sup>, Sheila Cristina Ouriques Martins<sup>3,4</sup>

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ<sup>1</sup>; MedInsight - Decisions in Health Care<sup>2</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) - CNPq<sup>3</sup>; Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>4</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de óbito no Brasil e pouca informação está disponível sobre custo do tratamento.

**Objetivo:** Elaborar análise de custo-efetividade da trombólise no AVC, até três horas após o início dos sintomas, comparando o tratamento com alteplase versus conservador, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

**Métodos:** Modelo de análise de decisão foi desenvolvido para comparar os dois tratamentos. Ciclos foram considerados, durante os quais pacientes poderiam transitar entre cinco estágios de incapacidade pós-AVC, baseados na escala modificada de Rankin. A probabilidade de apresentar hemorragia intracerebral no primeiro ano foi obtida do ensaio NINDS. Para os anos subsequentes, ciclos de um ano foram considerados, para contabilizar a mortalidade dos pacientes. O desfecho foi expresso em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY). Tanto os custos diretos quanto os indiretos foram considerados na análise. Custos e desfecho foram descontados em 5% ao ano.

**Resultados:** No primeiro ano, o QALY ganho foi de 0,06 para ambos os gêneros, com custo incremental de R\$ 2.558 para homens e R\$ 2.312 para mulheres. A razão de custo-efetividade incremental em um ano foi de R\$ 40.539 / QALY (USD 28.956) para homens e R\$ 36.640 / QALY (USD 26.171) para mulheres. Após o segundo ano, o tratamento com alteplase reduziu o custo do tratamento (índice de Paridade do Poder de Compra US\$ 1 = R\$ 1,4).

**Conclusão:** Terapia trombolítica com alteplase nas primeiras três horas após o AVC é custo-efetiva no cenário do Sistema Único de Saúde. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Custos de cuidados da saúde, acidente vascular cerebral, ativador de plasminogênio tecidual.

### Abstract

**Background:** The cerebrovascular accident (CVA) or stroke is the main cause of death in Brazil and little information is available on the cost of treatment.

**Objective:** To carry out a cost-effectiveness analysis of thrombolysis in stroke, up to three hours after symptom onset, comparing the treatment with alteplase versus the conservative treatment, under the perspective of the Brazilian Public Health System (SUS).

**Methods:** A decision analysis model was developed to compare the two types of treatment. Cycles were considered, during which the patients would go through five stages of disability post-stroke, based on the modified Rankin scale. The probability to present intracranial hemorrhage in the first year was obtained from the NINDS trial. For the subsequent years, one-year cycles were considered to calculate patients' mortality. The outcome was expressed as quality-adjusted life years (QALY). Both direct and indirect costs were considered in the analysis. Costs and outcomes were discounted at 5% a year.

**Results:** In the first year, the QALY gained was 0.06 for both sexes, with an incremental cost of R\$ 2,558 for men and R\$ 2,312 for women. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in one year was R\$ 40,539 / QALY (USD 28,956) for men and R\$ 36,640 / QALY (USD 26,171) for women. After the second year, the treatment with alteplase reduced the cost of treatment (Purchasing Power Parity index: US\$ 1 = R\$ 1.4).

**Conclusion:** The thrombolytic therapy with alteplase within the first three hours following a stroke is cost-effective in the Brazilian Public Health System scenario. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Key words:** Health care costs; stroke; tissue plasminogen activator.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Denizar Vianna Araújo •

Avenida Visconde de Albuquerque 1400/501 - Leblon - 22450-000 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: denizar@cardiol.br, denizarvianna@medinsight.com

Artigo recebido em 10/06/09; revisado recebido em 23/12/09; aceito em 03/03/10.

## Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) situa-se entre as principais causas de óbito da população adulta brasileira, com variação entre a primeira e a terceira posições, conforme o ano e o Estado da federação<sup>1</sup>. A mortalidade é apenas uma das medidas de saúde pública do impacto do AVC, sendo outra igualmente importante a sequelas e, consequentemente a improdutividade, perda de qualidade de vida e aposentadoria precoce do indivíduo. Estima-se que 85% dos acidentes vasculares cerebrais sejam de origem isquêmica e 15% de origem hemorrágica<sup>2</sup>.

A mortalidade do AVC isquêmico nos primeiros 30 dias é de aproximadamente 10%, relacionada especialmente à sequelas neurológica<sup>3</sup>, podendo chegar a 40% no final do primeiro ano. Entre os pacientes que sobrevivem à fase aguda do AVC, a maioria apresenta déficit neurológico que necessita de reabilitação<sup>4</sup>. Cerca de 70% desses não retornarão suas atividades laborativas e 30% vão precisar de auxílio para caminhar.

Inquérito epidemiológico realizado no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>5</sup>, com pacientes acometidos por AVC, em idade produtiva (20 a 59 anos), demonstrou que cerca de 80% referiam algum tipo de incapacidade funcional persistente após o primeiro episódio. Após o AVC, 70% dos pacientes tornaram-se desempregados ou foram aposentados precocemente.

Até as últimas décadas, o desfecho do AVC isquêmico era determinado pela evolução natural e medidas de suporte. Em junho de 1996, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) para tratamento do AVC no estágio agudo.

No AVC isquêmico, a probabilidade do tecido afetado progredir para necrose depende tanto do fluxo sanguíneo cerebral residual na região afetada quanto da duração da isquemia<sup>6</sup>. O principal objetivo dos trombolíticos é a restituição precoce do fluxo sanguíneo na área afetada, com consequente redução da isquemia e limitação da lesão neurológica<sup>7</sup>.

O objetivo deste estudo foi elaborar análise de custo-efetividade da trombólise no AVC, até três horas após o início dos sintomas, comparando a estratégia de tratamento com rt-PA versus tratamento conservador, sob a perspectiva do SUS.

## Métodos

A primeira etapa do estudo consistiu na realização de revisão e análise crítica da literatura. A revisão foi realizada por meio de busca bibliográfica nas bases de dados Medline, Cochrane e LILACS, de todos os estudos publicados em português, inglês ou espanhol, que avaliaram o uso do rt-PA no AVC isquêmico, nos últimos 10 anos, até maio de 2008. Os critérios de inclusão foram: tipo do estudo (ensaios clínicos randomizados, estudos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises) e a população do estudo (indivíduos maiores de 18 anos com AVC isquêmico). Os estudos foram limitados a humanos. As principais palavras-chave utilizadas na busca foram: alteplase, rt-PA, stroke, efficacy. A partir dos estudos encontrados, suas referências foram analisadas para localização de novas publicações de interesse. A busca selecionou, num primeiro momento, artigos conforme o título e/ou resumo,

sendo, a seguir, realizada a leitura e análise crítica do artigo completo caso esse fosse relevante ao objetivo do estudo.

Na busca inicial foram encontrados 67 artigos. Desses, 28 preenchiem os critérios de inclusão. Dezesesseis estudos eram de revisão. Dez artigos relatavam resultados de ensaios clínicos controlados. Foi encontrada uma revisão sistemática da Cochrane<sup>8</sup> sobre o uso de trombolíticos em geral, incluindo o rt-PA. Um resumo dessa revisão foi publicado na revista *Lancet* em 1997<sup>9</sup>; contudo, em 2003 essa revisão sofreu alterações, estando, portanto, mais atualizada.

Foram realizados quatro ensaios clínicos duplo-cegos randomizados para avaliação da eficácia e segurança do uso do rt-PA no AVC isquêmico: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) trial<sup>10</sup>, o primeiro e o segundo *European co-operative Acute Stroke Studies* (ECASS I<sup>11</sup> e ECASSII<sup>12</sup>) e *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS) Study<sup>13</sup>.

A Cochrane Collaboration realizou revisão sistemática, cuja última grande atualização foi feita em março de 2003, para avaliar a eficácia e segurança dos agentes trombolíticos, em geral, no AVC isquêmico. Foram avaliados 18 ensaios clínicos, num total de 5.727 pacientes, testando a uroquinase, estreptoquinase, ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) ou pro-uroquinase recombinante. Aproximadamente metade dos dados se referia ao rt-PA.

A tabela 1 sumariza os resultados dos ensaios clínicos e da meta-análise que avaliaram a eficácia do rt-PA.

## Perspectiva da análise

As estimativas de utilização de recursos e valoração foram orientadas pela perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## População-alvo

Foram analisados dois grupos de pacientes, acima de 18 anos, de ambos os sexos: o primeiro tratado com rt-PA e o segundo apenas com tratamento conservador. Foram analisados somente pacientes tratados com até três horas desde o início dos sintomas de AVC.

## Desenho do modelo

O tipo de análise selecionada foi à análise de custo-efetividade, mais especificamente a chamada análise de custo-utilidade (*utility*), uma vez que o modelo comparou os custos diretos e indiretos envolvidos no tratamento e *follow-up* de pacientes com AVC e o desfecho em saúde em termos de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY).

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foi elaborado um modelo de Markov que simulou o tratamento do AVC na fase aguda e a transição dos pacientes entre os diferentes níveis de gravidade das sequelas pós-AVC, caracterizados por diferentes estados de Markov. Na análise, foram comparadas as duas estratégias de tratamento consideradas no estudo NINDS<sup>10</sup>: uso do rt-PA e placebo, nesse caso considerado como tratamento conservador.

A estrutura utilizada no modelo encontra-se esquematizada na figura 1.

**Tabela 1 - Revisão dos principais estudos que avaliaram a eficácia do rt-PA comparada ao placebo, no tratamento do AVC i**

Estudo	Dose de rt-PA	Intervalo entre início dos sintomas e tratamento	Desfechos	Complicações hemorrágicas	Mortalidade ao final do estudo
ECASS I Ensaio Clínico Fase III <sup>11</sup>	1,1mg/kg (Máximo 100 mg)	6 horas	Primários (90 dias): BI: IT p=0,99; PP=0,16. RMS: IT p=0,41; PP=0,035 Secundários: SSS (90 dias): IT p=0,54; PP p=0,03 BI+RMS(90 dias): IT e PP p < 0,001; NIHSS(24h): IT p=0,02; PP=0,004. NIHSS(90 dias): IT=0,1; PP p= 0,01. Tempo de internação: IT p=0,002; PP p= 0,004 Mortalidade (30 dias): IT p=0,08; PP p=0,36.	Infarto hemorrágico: IT: rt-PA= 23,0%; placebo= 30,3% PP: rt-PA: 24,3%; placebo= 29,9% Hemorragia Intraparenquimatosa: IT: rt-PA= 19,8%; placebo= 6,5% PP: rt-PA= 19,4%; placebo= 6,8%	IT: rt-PA= 22,4%; placebo= 15,8%; p= 0,04 PP: rt-PA= 19,4%; placebo=14,8%; p=0,17
NINDS trial Ensaio Clínico Fase III <sup>10</sup>	0,9 mg/kg (Máximo 90 mg)	3 horas	Parte A (24h): recuperação completa do déficit neurológico ou melhora > 4 NIHSS: p = 0,2 Parte B (3 meses): BI=95-100, NIHSS e RMS < 1, GOS=1: OR=1,7 (IC 95%1,2-2,6); p= 0,008	Hemorragia assintomática nas 1as 36h: semelhante nos 2 grupos Hemorragia sintomática nas 1as 36h: rt-PA=6,4% placebo=0,6% p<0,001	rt-PA=17% placebo=21% p=0,30
ECASS II; Ensaio Clínico Fase III <sup>12</sup>	0,9 mg/kg (Máximo 90 mg)	6 horas	Primário: RMS 0-1 rt-PA=40,3%; placebo=36,6%; p=0,277 Análise post-hoc (RMS 0-2): rt-PA=54,3%; placebo=46,0%. Secundários: NIHSS (30 dias); BI+RMS;BI(90 dias); SSS(90 dias); SF-36 (90 dias); tempo de internação. O único desfecho secundário com diferença significativa entre os grupos foi NIHSS (p=0,023).	Infarto hemorrágico: p= NSa Hemorragia Intraparenquimatosa: rt-PA: 11,8% Placebo: 3,1%	rt-PA= 10,5%; placebo=10,7%; p=NSa
ATLANTIS; Ensaio Clínico Fase III <sup>13</sup>	0,9 mg/kg (Máximo 90 mg)	3-5 horas	Primário: NIHSS < 1 (90 dias): IT rt-PA=34,5%; placebo=34,0%; p=0,89 PP rt-PA=34%; placebo=32%; p=0,65 Secundários (30 e 90 dias): BI>95: p=NSa RMS=0-1: p=NSa GOS=1: p=NSa	Hemorragia sintomática: PP: rt-PA= 7,0%; placebo=1,1%; p<0,001 Hemorragia assintomática: PP: rt-PA= 11,4%; placebo=4,7%; p=0,004	PP : rt-PA= 11,0%; placebo= 6,9%; p=0,09
Meta-análise Cochrane <sup>8</sup>	-	-	Morte e dependência: OR=0,80 (IC95% 0,69-0,93; p=0,003)	Hemorragias intracranianas: OR=3,4; IC95% 1,48-7,84	OR=1,17; IC95% 0,95-1,45

<sup>a</sup> Não significativo; IT - análise por intenção de tratamento; PP - análise por protocolo; OR - razão de chances; IC - intervalo de confiança.

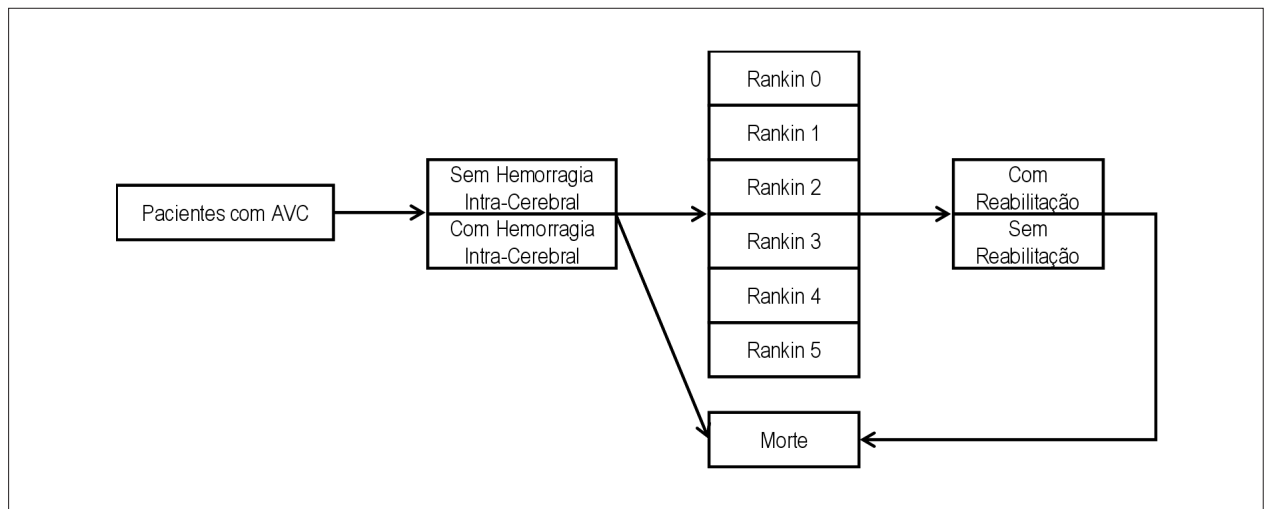


Fig. 1 - Estrutura do modelo de Markov.

Neste estudo os pacientes entraram no modelo após um evento de acidente vascular cerebral isquêmico. Ao entrar no modelo, considera-se que o paciente recebe tratamento com rt-PA ou tratamento conservador. Durante o tratamento, o paciente pode experimentar um evento de hemorragia intracerebral.

Após o tratamento do AVC, os pacientes passam para diferentes estados de saúde, em função do grau de sequelas em consequência do AVC. No primeiro ano, foram considerados ciclos de três meses, ao final dos quais o estado do paciente é reavaliado e classificado de acordo com a escala modificada de Rankin. Os possíveis estados dos pacientes seriam: R0 (sem sintomas), R1 (sem incapacidade significativa), R2 (incapacidade mínima), R3 (incapacidade moderada), R4 (incapacidade moderada a grave), R5 (incapacidade grave) ou morte.

Após o primeiro ano, passam a ser considerados ciclos de um ano, após os quais os pacientes se mantêm no estado em que se encontravam ao final do primeiro ano ou passam para o estado morte.

### Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi “Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY)”. Esse desfecho valoriza a incapacidade decorrente das sequelas que compromete a qualidade de vida dos pacientes pós-AVC. Em virtude da ausência de estimativas brasileiras de *utility* para pacientes pós-AVC, optou-se por adotar os valores de *utility* da revisão sistemática elaborada por Post e cols<sup>14</sup>. Esses autores selecionaram 23 artigos que mensuraram *utilities* para os estados de saúde pós-AVC. Pacientes de risco para AVC relataram *utilities*, com o método *time trade-off*, de 0,26 (limite inferior de 0,11 e limite superior de 0,39) e 0,55 (limite inferior de 0,39 e limite superior de 0,75) para AVC de maior gravidade (*major stroke* - Escala de Rankin de 4 a 5) e AVC de menor gravidade (*minor stroke* - Escala de Rankin de 2 a 3), respectivamente. Para Escala de Rankin de 0 a 1 adotou-se o valor de 0,75.

Os desfechos econômicos contemplados foram “custos diretos e indiretos”. Custos diretos referem-se aos recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, internação hospitalar e tratamentos de reabilitação. Esses foram coletados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os custos indiretos referem-se ao ônus pela perda de produtividade dos indivíduos que se aposentam precocemente em virtude das sequelas do AVC.

Ambos os custos e anos de vida foram descontados à taxa de 5% ao ano. O impacto desse percentual sobre os resultados do modelo foi avaliado por análise de sensibilidade.

Os resultados foram calculados para diferentes horizontes de tempo, variando de 1 a 30 anos.

### Coleta de dados

#### Dados de eficácia

As probabilidades de transição entre os estados de gravidade das sequelas pós-AVC a cada três meses foram extraídas do estudo NINDS<sup>10</sup> para o primeiro ano do modelo, como apresentado na tabela 2. Os valores para nove meses foram obtidos da interpolação dos dados de 6 e 12 meses. A escolha do estudo NINDS se deveu ao fato de este ser o único estudo que avaliou o tratamento de pacientes atendidos somente até três horas após o início dos sintomas do AVC, com a dose aprovada de 0,9 mg/kg.

Após esse período, o modelo considerou que os pacientes se mantêm no mesmo estado de saúde ou morreriam por outras causas a cada ciclo de um ano. A taxa de mortalidade por todas as causas foi extraída do IBGE para homens<sup>15</sup> e mulheres<sup>16</sup>. O modelo considerou ainda que, após o AVC, a taxa de mortalidade dos pacientes seria 2,67 vezes<sup>17</sup> maior que a taxa geral da população.

Após o primeiro ano do modelo, foram consideradas taxas de mortalidade semelhantes para todos os pacientes, variando somente entre homens e mulheres, independente do nível de gravidade da sequela em que o paciente se encontrasse.

Além disso, foram obtidas também do estudo NINDS<sup>10</sup>

**Tabela 2 - Resultados pela escala modificada de Rankin para pacientes que utilizaram rt-PA ou tratamento conservador, após 3, 6, 9 e 12 meses**

Estado	3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	rt-PA	Tratamento conservador	rt-PA	Tratamento conservador	rt-PA	Tratamento conservador	rt-PA	Tratamento conservador
R0	18%	11%	19%	11%	20%	11%	20%	11%
R1	24%	16%	22%	18%	22%	18%	22%	17%
R2	7%	12%	8%	11%	8%	11%	8%	12%
R3	13%	14%	14%	17%	13%	15%	13%	13%
R4	14%	20%	10%	14%	8%	13%	6%	12%
R5	6%	7%	5%	6%	5%	6%	5%	6%
Morte	17%	21%	21%	24%	23%	27%	26%	30%

as probabilidades de hemorragia intracerebral durante o tratamento do AVC, de 6,40% com rt-PA e 0,60% com tratamento conservador.

A idade média dos pacientes em tratamento com rt-PA no estudo NINDS<sup>10</sup> foi de 67 anos. Em virtude da ausência de estudos semelhantes segmentados por outras faixas etárias, o modelo adotou a premissa de que a eficácia obtida do estudo NINDS poderia ser extrapolada para outras faixas etárias.

#### Dados de custos diretos

Para o primeiro ciclo do modelo, foram considerados custos de atendimento dos pacientes com AVC. O uso de recursos foi considerado equivalente para homens e mulheres, exceto para a quantidade utilizada de rt-PA. Essa varia em razão do peso do paciente, uma vez que foi considerado o protocolo de tratamento de 0,9 mg/kg e diferentes pesos médios para homens e mulheres, 75 kg e 65 kg, respectivamente. Além disso, a diferença entre o tratamento com rt-PA e tratamento conservador recai também sobre o custo de internação. No estudo NINDS<sup>10</sup>, foi observada diferença em termos de duração média da internação dos pacientes em tratamento com rt-PA ou placebo. No entanto, como o reembolso do SUS é realizado por procedimento e não por diária de internação, essa diferença não pôde ser incorporada no modelo, chegando a resultados conservadores para o rt-PA, uma vez que o benefício da redução da média de dias de internação não foi considerada.

Os custos considerados para tratamento do AVC, incluindo o custo do tratamento de um evento de hemorragia, utilizando-se rt-PA ou tratamento conservador, está apresentado na tabela 3.

Após o AVC, os pacientes passam para os estados de *follow-up*, podendo se encontrar em cinco diferentes estados, classificados por nível de sequela, com base na escala modificada de Rankin, ou morrer. Em razão do estado do paciente pós-AVC, diferentes percentuais de pacientes necessitam de tratamento de reabilitação. Esse percentual foi obtido com base em um estudo de custo-utilidade desenvolvido sob a perspectiva canadense<sup>18</sup>, que considerou o percentual de pacientes que após o AVC necessitaram de suporte em estrutura específica (hospital de reabilitação ou instalação de cuidados de longo prazo) ou voltaram para casa.

No modelo atual, considerou-se que o paciente necessitaria ou não de tratamento de reabilitação, porém em ambos os casos voltaria para casa. O tratamento de reabilitação considerado foi uma visita domiciliar diária para assistência.

Todos os pacientes em *follow-up* receberiam ainda tratamento com antiagregantes e anti-hipertensivos e teriam uma consulta com neurologista a cada dois meses. Não foi considerada diferença em termos de uso de recursos por sexo e faixa etária.

#### Dados de custos indiretos

Foram considerados no modelo custos indiretos relacionados à perda de produtividade e antecipação do benefício assistencial em razão da aposentadoria precoce dos pacientes, dependendo da gravidade das sequelas do AVC.

Para tal, foram obtidos do IBGE<sup>19</sup> a taxa média de desocupação da população e a renda média mensal da população ocupada. Calculou-se assim, a perda média por ano de trabalho perdido.

Além disso, considerou-se uma aposentadoria média mensal de um salário mínimo, para calcular também o gasto adicional por ano de aposentaria antecipada.

O modelo considerou, portanto, que, se os pacientes tivessem idade inferior à idade média de aposentadoria e se encontrassem em um estado da escala de Rankin modificada inferior ou igual a R3 (R3, R4 ou R5), incorreriam em custos pela perda de produtividade e gastos adicionais com previdência. Em caso de morte, incorreriam em custos relacionados somente à perda de produtividade.

Os parâmetros considerados para o cálculo dos custos indiretos estão apresentados na tabela 4.

## Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela relação incremental de custo-efetividade. Essa é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional de tratamento dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado. Esse “benefício” foi expresso em termos de QALY.

Tabela 3 - Custo do tratamento do AVC segmentado por sexo e tipo de tratamento

Custos	Homens		Mulheres	
	rt-PA	Tratamento conservador	rt-PA	Tratamento conservador
<b>Diagnóstico</b>				
Tomografia computadorizada de crânio	R\$ 173,52	R\$ 173,52	R\$ 173,52	R\$ 173,52
<b>Investigação etiológica</b>				
Ultrassom doppler de carótidas e vertebrais	R\$ 27,51	R\$ 27,51	R\$ 27,51	R\$ 27,51
Eletrocardiograma	R\$ 3,22	R\$ 3,22	R\$ 3,22	R\$ 3,22
Radiografia de tórax	R\$ 9,50	R\$ 9,50	R\$ 9,50	R\$ 9,50
Ecocardiograma com doppler transtorácico ou transesofágico	R\$ 20,69	R\$ 20,69	R\$ 20,69	R\$ 20,69
<b>Exames laboratoriais</b>				
Hemograma e plaquetas	R\$ 4,11	R\$ 4,11	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Glicose	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Creatinina	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Ureia	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Sódio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Potássio	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Gasometria arterial	R\$ 15,65	R\$ 15,65	R\$ 15,65	R\$ 15,65
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA)	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tempo de protrombina (TP)	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tipagem sanguínea	R\$ 1,37	R\$ 1,37	R\$ 1,37	R\$ 1,37
Colesterol total e frações	R\$ 12,38	R\$ 12,38	R\$ 12,38	R\$ 12,38
Triglicerídeos	R\$ 3,51	R\$ 3,51	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Fibrinogênio	R\$ 4,60	R\$ 4,60	R\$ 4,60	R\$ 4,60
<b>Hospitalização</b>				
Internação em UTI	R\$ 646,43	R\$ 646,43	R\$ 646,43	R\$ 646,43
<b>Medicamentos e materiais</b>				
Aspirina 200 mg	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02
Captopril 100 mg + Hidroclorotiazida 50 mg	R\$ 0,10	R\$ 0,10	R\$ 0,10	R\$ 0,10
Propranolol 80 mg	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02	R\$ 0,02
Actilyse	R\$ 2.149,31	R\$ -	R\$ 1.862,73	R\$ -
Bomba infusora	R\$ 0,97	R\$ -	R\$ 0,97	R\$ -
<b>Hemorragia intracraniana</b>				
Tratamento conservador hemorragia cerebral	R\$ 81,03	R\$ 7,60	R\$ 81,03	R\$ 7,60
<b>Total</b>	<b>R\$ 3.168,65</b>	<b>R\$ 944,94</b>	<b>R\$ 2.882,07</b>	<b>R\$ 944,94</b>

O caso base do modelo considerou uma taxa de desconto de 5% ao ano e idade média inicial dos pacientes de 50 anos. Além disso, foram consideradas idades médias de aposentadoria de 60 e 65 anos para mulheres e homens, respectivamente.

Os resultados em um ano para homens e mulheres estão apresentados na tabela 5. Na tabela 6 estão apresentados

os resultados para diferentes horizontes de tempo, de 1 a 30 anos.

Pode-se observar que, para o resultado em um ano, para homens, o custo de tratamento com rt-PA é superior ao custo do tratamento conservador. Esse resultado é direcionado especialmente pelo custo com aquisição do medicamento. Parte desse custo adicional é compensado pelo menor custo de



reabilitação e pela menor perda de produtividade já nos dois primeiros anos, pois os pacientes tratados com rt-PA apresentam menos sequelas do que aqueles com tratamento conservador.

A partir do segundo ano após o AVC, para homens e mulheres, o tratamento com rt-PA passa a ter um custo inferior ao tratamento conservador, quando considerados custos diretos e indiretos. A partir desse horizonte de tempo, o custo adicional do medicamento passa a ser mais do que compensado pelas menores perdas de produtividade e menores gastos com previdência e reabilitação dos pacientes.

A análise de custo-efetividade mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural, por exemplo, “anos de vida salvos”. Ela permite estimar o custo incorrido por unidade de efetividade. Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para o seu custo.

**Tabela 4 - Parâmetros considerados no cálculo dos custos indiretos**

Parâmetros	Valor	Fonte
Renda média anual	R\$ 13.299,60	Pesquisa mensal de emprego IBGE - jul/07
Taxa de desocupação	9,45%	Pesquisa mensal de emprego IBGE - jul/07
Valor médio de aposentadoria anual	R\$ 4.940,00	12 salários mínimos (30/03/07) + 13 <sup>o</sup> salário

A determinação de quanto a efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos. Embora a quantificação explícita do custo aceitável para determinada efetividade (“benefício clínico”) seja de difícil definição, níveis de referência valiosos são as intervenções médicas que a sociedade escolhe incorporar<sup>20</sup>. A Organização Mundial de Saúde recomenda o valor de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país onde a análise foi realizada, como limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto.

#### Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas para avaliar o impacto da variação de parâmetros chave sobre os resultados do modelo.

A tabela 7 apresenta os resultados da variação dos tipos de custos considerados. Os resultados base considerados são os resultados em cinco anos.

#### Discussão

Nosso estudo sugere que a intervenção precoce na evolução do AVC pode ser uma estratégia custo-efetiva para o Sistema Único de Saúde, com utilização dos limites recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do Brasil em 2007 foi de US\$ 9.700,00, equivalente ao limiar de custo-efetividade de US\$ 29.100,00 (3x o PIB *per capita*) por QALY.

**Tabela 5 - Resultados comparativos entre rt-PA versus tratamento conservador em 1 ano para homens e mulheres**

Desfecho	Homens			Mulheres		
	Tratamento com rt-PA	Tratamento conservador	Incremental	Tratamento com rt-PA	Tratamento conservador	Incremental
QALY	0,47	0,41	0,06	0,47	0,41	0,06
Custo	R\$ 3.219	R\$ 661	R\$ 2.558	R\$ 2.973	R\$ 661	R\$ 2.312
RCEI - R\$ / QALY salvo			R\$ 40.539			R\$ 36.640

**Tabela 6 - Resultados incrementais em diferentes horizontes de tempo**

Anos	Homens			Mulheres		
	Anos Incr	Custo Incr	Custo/QALY	Anos Incr	Custo Incr	RCEI
1	0,03	608	18.765	0,03	363	11.204
2	0,07	(1.233)	(17.539)	0,07	(1.501)	(21.201)
3	0,11	(2.935)	(27.873)	0,11	(3.246)	(30.422)
4	0,14	(4.506)	(32.723)	0,14	(4.878)	(34.768)
5	0,17	(5.951)	(35.550)	0,17	(6.403)	(37.314)
10	0,28	(11.522)	(40.858)	0,30	(12.573)	(42.106)
15	0,35	(14.898)	(42.384)	0,38	(12.855)	(33.511)
20	0,39	(15.024)	(38.582)	0,44	(13.031)	(29.867)
25	0,41	(15.082)	(37.075)	0,47	(13.127)	(28.218)
30	0,41	(15.103)	(36.551)	0,48	(13.170)	(27.541)

**Tabela 7 - Análise de sensibilidade com impacto dos tipos de custo considerados sobre os resultados do model**

Tipos	Homens			Mulheres		
	Anos Incr	Custo Incr	Custo/QALY	Anos Incr	Custo Incr	Custo/QALY
Diretos somente	0,03	2.558	78.951	0,03	2.312	71.358
Diretos e indiretos	0,03	608	18.765	0,03	363	11.204

O ensaio clínico NINDS mostrou que pacientes tratados com rt-PA até três horas após o surgimento dos sintomas, quando comparados ao grupo placebo, apresentavam probabilidade pelo menos 30% maior de terem incapacidade mínima ou ausente após três meses. Esse benefício, embora associado a um aumento no risco de hemorragia intracraniana, não se relacionou a um aumento na mortalidade.

O tratamento dos pacientes com AVC implica custos bastante elevados, estimado em 1994 nos Estados Unidos como 20 bilhões de dólares de custos diretos e 46 bilhões de dólares com os custos indiretos<sup>21</sup>. Dessa forma, uma intervenção capaz de prevenir os desfechos desfavoráveis consequentes ao AVC terá um importante impacto econômico.

Christensen e cols. estimaram o custo do tratamento agudo do AVC isquêmico e hemorrágico, em dois hospitais públicos brasileiros<sup>22</sup>. Os autores utilizaram análise retrospectiva de prontuários médicos e identificaram 316 pacientes com média de permanência hospitalar de 12,0 ± 8,8 dias para AVC isquêmico e 13,3 ± 23,4 dias para AVC hemorrágico. O custo médio da hospitalização para tratamento do AVC isquêmico foi de US\$ 1.902,00. No nosso estudo, o custo da hospitalização, para o grupo de pacientes hipotéticos alocados no grupo do alteplase, foi de US\$ 2.262,00 para homens e US\$ 2.058,00 para mulheres (tab.3). Utilizou-se o mesmo câmbio de paridade do poder de compra: 1 US\$ = 1,4 reais<sup>1</sup>.

A análise de custo-efetividade da trombólise no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) também foi estimada recentemente em nosso meio, no cenário do SUS<sup>23</sup>. Os pesquisadores concluíram que a estratégia de trombólise pré-hospitalar do IAM pode salvar vidas e reduzir custos relacionados ao tratamento do IAM e suas complicações.

Nosso estudo possui algumas limitações, característica das análises de custo-efetividade realizadas com modelos de análise de decisão. Os dados utilizados no modelo são extraídos de ensaios clínicos controlados, isto é, refere-se a dados de eficácia, ao invés de dados de efetividade que retratam o “mundo real”. O resultado expressa o custo médio de um paciente usual, não retrata o custo de pacientes que complicam e exigem tempo prolongado de internação. Não foi utilizada mediana da renda mensal, pois tomadores de decisão

e formuladores de política de saúde estão mais familiarizados com uso de média para valores monetários. O tratamento proposto é baseado nas diretrizes das Sociedades Médicas de Especialidades, que não necessariamente expressa a forma usual de tratamento dos pacientes no SUS. Os modelos são estimativas probabilísticas da história natural da doença e suas intervenções e dificilmente incorporam todas incertezas inerentes à biologia, por isso deve ser sempre analisado criticamente quanto à capacidade de generalização para os pacientes do “mundo real”.

## Conclusão

O uso do trombolítico rt-PA nas primeiras três horas de evolução do AVC pode mudar a história natural da doença. Digno de nota, essa é a única intervenção efetiva disponível no arsenal terapêutico atual, em substituição ao tratamento conservador e expectante. Essa intervenção pode minimizar custos diretos, pela redução do tempo de hospitalização e reabilitação e, especialmente, reduzir os custos indiretos (perda de produtividade, absenteísmo, morte prematura), com grande repercussão socioeconômica.

Quando se consegue valorar, em unidades monetárias, a perda ou ganho de produtividade em virtude de um tratamento aplicado, os formuladores de políticas de saúde podem tomar decisões mais conscientes, baseadas em informações consistentes.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

<sup>1</sup> <http://siteresources.worldbank.org/ICPINT/Resources/summary-tables.pdf>



## Referências

1. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1999; 4: 509-18.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992; 339 (8789): 342-4.
3. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53 (10): 825-9.
4. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, Diener HC, Ferro J, Hennerici MG, et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 1-14.
5. Falcão IV, Carvalho EMF, Barreto KML, Lessa FJD, Leite VMM. Acidente vascular cerebral precoce: implicações para adultos em idade produtiva atendidos pelo Sistema Único de Saúde. *Rev bras saúde matern infant*. 2004; 4 (1): 95-102.
6. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. 1983; 14 (3): 294-301.
7. Spranger M, Steiner T, Schwab S, Hacke W. Acute ischemic stroke: revascularizing therapy. *J Neurol*. 1998; 245 (12): 567-72.
8. Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane review). Oxford: Update Software; 2007.
9. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet*. 1997; 350 (9078): 607-14.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-7.
11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995; 274 (13): 1017-25.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998; 352 (9136): 1245-51.
13. Clark W, Wissman S, Albers G, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischaemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 2019-26.
14. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001; 32 (6): 1425-9.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade - Sexo masculino - 2005. [Acesso em 2008 set 04]. Disponível em [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2005/](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2005/)
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Tábua completa de mortalidade - Sexo feminino - 2005. [Acesso em 2008 set 04]. Disponível em [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2005/](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2005/)
17. Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke*. 1994; 25 (6): 1149-56.
18. Sinclair S. Cost-utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: a Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19 (9): 927-36.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE, Pesquisa mensal de emprego: estimativas do mês de julho de 2007. [Acesso em 2008 set 4]. Disponível em [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme\\_nova/defaulttab2.shtml](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme_nova/defaulttab2.shtml)
20. Gold MR. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996. p. 425.
21. Martinez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 124-9.
22. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimarães Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009; 32 (2): 142-9.
23. Araújo DV, Tura BR, Brasileiro AL, Luz Neto H, Pavão AL, Teich V. Cost-effectiveness of prehospital versus in-hospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (2): 91-8.