

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



# Cateter Balão Farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent

Julho de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 100

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA.....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	5
3.	A TECNOLOGIA.....	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	8
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	9
4.2.	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....	21
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	31
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	33
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	34
8.	CONSULTA PÚBLICA .....	35
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	35
10.	REFERÊNCIAS .....	36

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Cateter Balão Farmacológico (SeQuent®Please)

**Indicação:** Reestenose intra stent

**Demandante:** Laboratórios B. Braun S/A

**Contexto:** A reestenose intra-stent ocorre pela hiperplasia mio-intimal excessiva, reobstruindo a luz do vaso. O tratamento existente no SUS consiste na angioplastia através de cateter balão comum, stent não farmacológico e intervenção cirúrgica para revascularização. Considerando que o stent é um dispositivo que passou a ser universalmente utilizado no tratamento da doença arterial coronariana, a reestenose intra-stent surge como um problema desafiador na cardiologia intervencionista. Considerando o número de internações no SUS por doenças isquêmicas do coração e o número de angioplastias com colocação de stents realizadas, pode-se estimar mais de 60 mil procedimentos deste tipo a cada ano. A literatura demonstra que a reestenose intra-stent pode ocorrer em aproximadamente 20% destes procedimentos quando utilizado o stent não farmacológico.

**Pergunta:** O uso do cateter balão coronariano farmacológico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com reestenose intra-stent em relação à melhora dos desfechos associados quando comparado ao cateter balão coronariano comum e ao stent recoberto por paclitaxel?

**Evidências científicas:** As evidências científicas parecem indicar que a aplicação do cateter balão farmacológico pode ser um tratamento promissor para a reestenose intra-stent, reduzindo a perda tardia de luz no vaso e o risco para eventos adversos cardíacos maiores quando comparado com a angioplastia com balão convencional, e possuindo resultados semelhantes quando comparado à implantação de stents farmacológicos.

**Experiência Internacional:** A Sociedade Europeia de Cardiologia passou a recomendar em seu guideline (*European Society of Cardiology Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention – 2010*) que o cateter balão farmacológico seja considerado para o tratamento da reestenose intra-stent em pacientes que anteriormente tenham recebido tratamento com stent não farmacológico. Também em 2010, o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* do Reino Unido recomendou que o cateter balão SeQuent®Please seja considerado para o uso em pacientes com reestenose intra-stent em stents não farmacológicos coronarianos e opção de tratamento para qualquer tipo de stent se houver motivos clínicos que se justifiquem.

**Recomendação:** A CONITEC recomendou a não incorporação no SUS do Cateter Balão Farmacológico de troca rápida. A utilização do Cateter Balão Farmacológico de troca rápida

pode beneficiar certos grupos de pacientes, como os diabéticos, no tratamento da reestenose intra-stent. Entretanto, como uma das opções terapêuticas, o stent farmacológico, ainda não está incorporado no SUS, a CONITEC decidiu por não incorporar o Cateter Balão Farmacológico de troca rápida até que o stent farmacológico seja estudado pela comissão, sendo acatada a sugestão de pautar este tema para apreciação do plenário.

## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade, incapacidade e morte no mundo e no Brasil<sup>1</sup>. Segundo dados do Sistema de Informações de Mortalidade do Ministério da Saúde, os óbitos por ocorrência de doenças do aparelho circulatório totalizaram 335.213 mortes em 2011, aproximadamente 29% do total registrado naquele ano<sup>2</sup>.

A doença arterial coronariana (DAC) representa a principal causa de óbito no mundo, estando entre as patologias de maior impacto clínico e financeiro<sup>3</sup>. O mecanismo da DAC geralmente se relaciona à obstrução da luz da artéria coronária por uma placa aterosclerótica, fazendo com que o fluxo sanguíneo se torne insuficiente para uma determinada região do miocárdio, devido ao desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio<sup>1</sup>.

A intervenção coronariana percutânea (ICP) é um método estabelecido e utilizado, com frequência, na revascularização do miocárdio em portadores da DAC. Desde a sua introdução em 1977, inúmeros dispositivos foram sendo testados na prática clínica, visando aprimorar os resultados inicialmente obtidos com o balão, ou seja, reduzir as complicações imediatas (oclusão do vaso, infarto do miocárdio e realização de cirurgia) e tardias (reestenose e nova revascularização)<sup>4</sup>.

A reestenose intra-stent, ou ISR (*In-Stent Restenosis*), é uma limitação dos stents coronários. O mecanismo principal é a ocorrência de hiperplasia mio-intimal excessiva, reobstruindo a luz do vaso em cerca de 15% a 45% dos casos. Quando não utilizado o stent farmacológico, esse índice ocorre em aproximadamente 20,7%<sup>5</sup>.

Essa é uma das principais complicações tardias relacionadas à ICP com implante de stents, sejam farmacológicos ou não. O implante das endopróteses metálicas promove a reação cicatricial manifesta com a proliferação mio-intimal. O excesso desse processo de endotelização promoverá perda da permeabilidade da luz arterial<sup>5</sup>.

No ano de 2003, o Sistema Único de Saúde (SUS) financiou a realização de 30.666 angioplastias coronarianas com implante de stent<sup>6</sup>. Esse número correspondeu a 16,4% do total de internações (187.277) registradas naquele ano por doenças isquêmicas do coração, segundo dados do DATASUS<sup>7</sup>. Dados da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) apontam que no ano de 2008 foram realizados aproximadamente 44 mil implantes de stents não farmacológicos pelo SUS, ou seja, um crescimento de 43,5% em cinco anos, o que permite estimar proporcionalmente, uma projeção de aproximadamente 63 mil procedimentos para o ano de 2013.

## 2.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde em seu Protocolo Clínico para Síndromes Coronarianas Agudas e na Linha de Cuidados para Infarto Agudo do Miocárdio cita a importância da angioplastia primária através de cateter balão, mas não aborda a conduta em casos de reestenose. Os procedimentos e materiais disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP<sup>8</sup> para o tratamento são:

0406030014- ANGIOPLASTIA CORONARIANA – R\$ 1.575,72

0702040088- CATETER BALAO P/ ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL – R\$ 500,00

0702040134- CATETER GUIA P/ ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA – R\$ 195,45

0702040380- FIO GUIA DIRIGIVEL PARA ANGIOPLASTIA - R\$ 195,45

0702040150- CATETER VENOSO CENTRAL DUPLO LUMEN - R\$ 97,48

0702050342- INTRODUTOR VALVULADO – R\$ 97,48

0211020010- CATETERISMO CARDIACO – R\$ 614,72

0211020028- CATETERISMO CARDIACO EM PEDIATRIA - R\$ 653,72

A SBHCI publicou em 2008 a segunda edição das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista, citando que o tratamento da reestenose intra-stent pode dispor de diversos dispositivos existentes no universo da cardiologia intervencionista.

As formas de tratamento encontradas na literatura abordam opções com cateter balão, aterectomia direcionada e rotacional, angioplastia a laser, braquiterapia, introdução de novo stent (farmacológico ou não) e revascularização cirúrgica.

A diretriz estabelece que as únicas opções percutâneas comprovadamente eficazes disponíveis no Brasil são: a redilatação com balão ou um novo implante de stent.

As reestenoses focais (< 10 mm) devem ser submetidas a angioplastia com balão e nas demais, longas e proliferativas, deve-se considerar o implante de um novo stent farmacológico.

**Cateter Balão** - Para uma simples redilatação com balão é recomendado selecionar pacientes com reobstruções com morfologia focal (extensão < 10 mm) e de localização intra-stent. Naqueles que apresentam padrão proliferativo envolvendo bordos e até promovendo oclusão do vaso, o resultado inicial pode até ser bem-sucedido (ICP com cateter-balão), porém

as taxas de nova recorrência são elevadas, acima de 50%, atingindo até 70% dos enfermos assim tratados<sup>9</sup>.

**Cateter-balão cortador** - consiste de um cateter dotado de três ou quatro lâminas cortantes, aderidas longitudinalmente sobre um balão não complacente. Dessa forma, o alinhamento das lâminas permite que a ruptura da placa possa ser executada de modo mais progressivo e controlado. A associação dessas lâminas com o balão em um mesmo dispositivo permite uma melhor estabilidade e controle da dilatação da reestenose de stents previamente implantados, sem o deslizamento abrupto e de difícil controle observado quando do emprego apenas do cateter-balão<sup>5</sup>.

A recomendação da Diretriz da SBHI sobre esse método, ressalva que as evidências demonstram segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor. O método não demonstra lograr benefícios tardios significativos, como a redução das taxas de nova revascularização tardia, tendo apenas algumas vantagens secundárias, como a menor necessidade de utilizar múltiplos balões e redução do implante de stents adicionais, assim como maior estabilidade desse dispositivo em comparação ao cateter-balão, quando da insuflação (6,5% versus 25,1%;  $p < 0,01$ )<sup>5</sup>.

**Implante de stent farmacológico** - no Consenso de Especialistas sobre o Uso de Stents Farmacológicos da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista ao Sistema Único de Saúde (2006) já havia a recomendação do uso do stent farmacológico para o tratamento da reestenose intra-stent. Essa recomendação foi resultado da análise e observações dos estudos clínicos comentados e dos critérios adotados por vários outros países<sup>10</sup>. Os stents farmacológicos disponíveis são dispositivos que foram idealizados objetivando a prevenção e o tratamento da reestenose coronária (redução da hiperplasia mio-intimal). Os fármacos utilizados atuam sobre os mecanismos fisiopatológicos que determinam a hiperplasia neo-intimal intra-stent, com o intuito de reduzir o risco de reestenose tardia<sup>5</sup>.

A escolha do novo modelo de stent farmacológico ainda é controversa. Considera-se que a análise por meio do ultrassom intracoronário, quando possível, é útil, permitindo identificar os motivos da falência do tratamento inicial. A evidência de perda de continuidade das hastes pode amparar a utilização de um mesmo stent farmacológico previamente utilizado, por exemplo, e talvez, reservando para aqueles casos em que foi descartada a evidência de motivos mecânicos que justifiquem a falha, o implante de um modelo distinto de stent farmacológico em relação ao inicialmente utilizado<sup>5</sup>.

### 3. A TECNOLOGIA

O cateter balão farmacológico SeQuent® Please é um cateter balão libertador de fármaco para o tratamento de vasos coronários. O fármaco está inserido numa matriz degradável e fisiologicamente inerte, tendo como componente principal a iopromida. Possui revestimento ativo farmacológico localizado na superfície do balão, que contém 3µg de paclitaxel por mm<sup>2</sup>. O paclitaxel é uma droga quimioterápica potente prescrita em tratamentos de neoplasia que interfere o processo de divisão celular.

**Tipo:** Produto para Saúde

**Nome comercial:** SeQuent® Please

**Fabricante:** B.Braun Melsungen AG

**Indicação aprovada na Anvisa:** Lesões (uso primário em caso de estenose ou oclusão) inclusive pequenas veias (SVD); Estenose residual após balão ou reestenose intra-stent; Pré e pós-dilatação durante implante de stent coronário; oclusão vascular iminente ou aguda<sup>11</sup>.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de reestenose intra-stent metálico não farmacológico

**Mecanismo de Ação:** O cateter balão deve ser posicionado com auxílio de fluoroscopia na posição da estenose e então insuflado para dilatar a artéria. A expansão do balão estabelece o contato de sua superfície revestida com o fármaco junto às áreas do vaso a ser tratada. O caráter hidrofílico da iopromida e as propriedades lipofílicas do paclitaxel promovem a liberação do fármaco a partir da superfície do balão diretamente na parede vascular. Dependendo da situação do doente e da morfologia do vaso a pressão máxima de insuflação do balão deve ser mantida em geral por períodos mínimos de 30 segundos.

A utilização de balão para entregar drogas para a parede arterial permite uma entrega uniforme com revestimento quase completo e homogêneo da superfície da lesão. Essa é uma vantagem em relação aos stents farmacológicos cuja entrega da droga especificamente pode ser inconsistente devido à sua área de contato cobrir apenas 15% da parede do vaso, sendo esta pequena área onde a adesão da droga ocorre<sup>12</sup>.

**Preço proposto para incorporação:** R\$ 4.700,00 (Quatro mil e setecentos Reais)

**Contraindicações:** Intolerância e/ou alergia a paclitaxel e/ou matriz liberadora (substância principal: iopromida); Gravidez e lactação; Oclusão completa do vaso em tratamento; Choque cardiogênico do paciente; Diátese hemorrágica ou outra doença como ulceração gastro-intestinal ou doenças circulatórias cerebrais que restringem o uso de terapia inibidora de agregação plaquetária e terapia anticoagulante; Cirurgia logo após infarto do

miocárdio com indicação de trombose ou fluxo coronariano insuficiente; Lesões que são intratáveis com angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACPT) ou outras técnicas intervencionais; Pacientes com fração de ejeção de < 30%; Referência vascular de diâmetro < 2,25mm; Tratamento da primeira seção da artéria coronária; Indicação para cirurgia de “bypass”; Espasmo de artéria coronária na ausência de uma estenose importante;

**Precauções:** No caso do tratamento de lesões longas (maiores que o comprimento máximo do balão disponível) as subáreas particulares deverão ser tratadas apenas uma vez com o cateter. Para prevenir uma overdose não é indicado usar mais um dispositivo.

Não avançar com o fio-guia no cateter balão sem primeiro identificar eventual força de resistência contrária e tomar medidas remediadoras.

O produto deve ser usado somente por médicos com experiência em angiografia, em ACPT e em implante de stents em vasos coronarianos. Uma equipe cirúrgica deve estar de prontidão enquanto a angioplastia estiver sendo executada<sup>11</sup>.

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Laboratórios B. Braun S/A

**Data da solicitação:** 25 de março de 2013

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Cateter Balão Farmacológico SeQuent Please, para reestenose intra-stent, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Foram avaliados apenas os estudos apresentados que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 01.

**Pergunta:** O uso do cateter balão coronariano farmacológico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com reestenose intra-stent em relação à melhora dos desfechos associados quando comparado ao cateter balão coronariano comum e ao stent recoberto por paclitaxel?

**TABELA 01. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).**

<b>População</b>	Pacientes com reestenose intra-stent (ISR)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Cateter balão farmacológico

<b>Comparação</b>	Cateter balão comum e stent farmacológico
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Taxas de reestenose e eventos cardíacos adversos maiores
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente

## 4.1 Evidência Clínica

Após revisão da literatura e com base nos critérios de inclusão e exclusão realizados pelo demandante, foram apresentadas nove publicações sobre a eficácia e a segurança do uso do cateter balão farmacológicas no tratamento de pacientes com ISR.

As nove publicações compararam o cateter balão coronariano farmacológico com o cateter balão coronariano comum ou com o stent farmacológico no tratamento da reestenose intra-stent: Scheller 2006<sup>13</sup>, Scheller 2008<sup>14</sup>, Unverdorben 2009<sup>15</sup>, Habara 2011<sup>16</sup>, Scheller 2012<sup>17</sup>, Rittger 2012<sup>18</sup>, Wöhrle 2012<sup>19</sup>, Byrne 2012<sup>20</sup> e Indermuehle 2013<sup>21</sup>. Na avaliação da qualidade das evidências, foram detectadas as seguintes possíveis limitações:

Scheller 2006, Scheller 2008 e Scheller 2012 = Método da randomização não definida; características dos pacientes entre grupos apresentavam diferenças (ISR II eram mais velhos, mais do sexo feminino, maior incidência de diabetes mellitus e lesões vasculares mais longas).

Unverdorben 2009 = Método da randomização não foi claramente definido, sem cegamento e alocação não sigilosa.

Habara 2011 = Apenas os pacientes estavam cegos em relação aos procedimentos.

Rittger 2012 = Apenas o laboratório central estava cego para a estratégia do tratamento randomizado.

Byrne 2012 = O estudo teve desenho aberto e apenas o comitê de avaliação de eventos estava cego para a estratégia do tratamento randomizado.

Indermuehle 2013 = Meta-análise com apenas 05 estudos.

Com exceção dos estudos de Habara et al. e Byrne et al. todos os demais possuíam algum vínculo com a empresa B. Braun fabricante do dispositivo, inclusive os estudos que compõem a revisão sistemática de Indermuehle et al.

Os principais resultados das publicações estão descritos na Tabela 02.

**TABELA 02. RESUMO DOS ESTUDOS CLÍNICOS DO USO DO BALÃO FARMACOLÓGICO NO TRATAMENTO DA REESTENOSE INTRA-STENT.**

<i>Estudo</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>População</i>	<i>Comparadores</i>	<i>Resultados</i>
<i>Scheller et al. 2006<sup>13</sup></i>  <i>Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.</i>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stents não farmacológicos ou farmacológicos (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Cateter balão convencional	Grupo cateter balão farmacológico, n=26; grupo cateter balão convencional, n=26.  Objetivo primário: avaliar a perda tardia de luz do vaso.  Objetivos secundários: avaliar as taxas de reestenose e a ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores (MACE/ <i>major adverse cardiac events</i> ).  No acompanhamento de seis meses, a angiografia mostrou uma perda tardia de luz do vaso (média [±DP]) de 0,74 (±0,86) mm no grupo do cateter balão convencional versus 0,03 (±0,48) mm no grupo do cateter balão farmacológico (p=0,002); 10 de 23 pacientes (43%) no grupo do cateter balão convencional apresentaram reestenose, quando comparados com 1 de 22 pacientes (5%) no grupo do cateter balão farmacológico (p=0,002). Em 12 meses, a taxa de eventos adversos cardíacos maiores foi de 31% no grupo de pacientes tratado com o cateter balão convencional e de 4% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,02).

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
<p><i>Scheller et al. 2008<sup>14</sup></i></p> <p><i>Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.</i></p>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stents não farmacológicos ou farmacológicos (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Cateter balão convencional	<p>Cento e oito pacientes foram incluídos em dois estudos randomizados e duplo cegos separadamente (estudos ISR I e ISR II). 54 pacientes foram tratados com o cateter balão farmacológico (<i>Paccocath</i>) e 54 com o cateter balão convencional.</p> <p>Objetivo primário: avaliar a perda tardia de luz do vaso.</p> <p>Objetivos secundários: avaliar as taxas de reestenose e a ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores (MACE/<i>major adverse cardiac events</i>).</p> <p>No acompanhamento de seis meses, a angiografia mostrou uma perda tardia de luz do vaso (média [±DP]) de 0,81 (±0,79) mm no grupo do cateter balão convencional versus 0,11 (±0,45) mm no grupo do cateter balão farmacológico (p=0,001); 10 de 23 pacientes (43%) no grupo cateter balão convencional apresentaram reestenose, quando comparados com 1 de 22 pacientes (5%) no grupo do cateter balão farmacológico (p=0,002). A taxa de reestenose binária em 6 meses foi de 51% (25 de 49 pacientes) no grupo tratado com cateter balão convencional e de 6,4% (3 de 47 pacientes) no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,001). Em 12 meses, a taxa de eventos adversos cardíacos maiores foi de 31% no grupo de pacientes tratado com o cateter balão convencional e de 4% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,02). Até os 12 meses de acompanhamento após o procedimento inicial, 20 pacientes no grupo tratado com o cateter balão convencional comparados com 2 pacientes no grupo tratado com o cateter balão farmacológico necessitaram ser submetidos a uma nova revascularização (p=0,001). Entre os 12 e os 24 meses de acompanhamento foram relatados dois eventos adversos cardíacos maiores, sendo um AVC no grupo do cateter balão convencional e uma revascularização da lesão alvo no grupo do cateter balão farmacológico.</p>

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
<p><i>Unverdorben et al. 2009<sup>15</sup></i></p> <p><i>Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis.</i></p>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stent não farmacológico (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Stent farmacológico (recoberto por paclitaxel)	<p>Grupo cateter balão farmacológico, n=66; grupo stent farmacológico, n=65.</p> <p>Objetivo primário: avaliar a perda tardia de luz do vaso.</p> <p>Objetivos secundários: avaliar as taxas de reestenose e a ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores (MACE/<i>major adverse cardiac events</i>).</p> <p>No acompanhamento de seis meses, a perda tardia de luz do vaso no segmento (média [±DP]) foi de 0,38 (±0,61) mm no grupo de pacientes tratado com stent farmacológico versus 0,17 (±0,42) mm no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,03). A taxa de reestenose em seis meses foi de 20% (12 de 59 pacientes) no grupo tratado com stent farmacológico versus 7% (4 de 57 pacientes) no grupo tratado com cateter balão farmacológico (p=0,06). Em 12 meses, a taxa de eventos adversos cardíacos maiores foi de 22% no grupo tratado com <i>stent</i> farmacológico versus 9% no grupo tratado com cateter balão farmacológico (p=0,08).</p>
<p><i>Habara et al. 2011<sup>16</sup></i></p> <p><i>Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis.</i></p>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stent farmacológico revestido com sirolimos (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Cateter balão convencional	<p>Grupo cateter balão farmacológico, n=25; cateter balão convencional, n=25.</p> <p>Objetivo primário: avaliar a perda tardia de luz do vaso.</p> <p>Objetivos secundários: avaliar as taxas de reestenose e a ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores (MACE/<i>major adverse cardiac events</i>).</p> <p>No acompanhamento de seis meses, a angiografia mostrou uma perda tardia de luz do vaso dentro do segmento (média [±DP]) de 0,72 (±0,55) mm no grupo do cateter balão convencional versus 0,18 (±0,45) mm no grupo do cateter balão farmacológico (p=0,001). A taxa de incidência de reestenose foi de 8,7% no grupo do cateter balão farmacológico versus 62,5% no grupo do cateter balão convencional (p=0,0001). A taxa de sobrevida livre de eventos adversos cardíacos maiores foi de 60% no grupo de pacientes tratado com o cateter balão convencional e de 96% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,005).</p>

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
<p><i>Scheller et al. 2012<sup>17</sup></i></p> <p><i>Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.</i></p>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stents não farmacológicos ou farmacológicos (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Cateter balão convencional	<p>Grupo cateter balão farmacológico, n=54; grupo cateter balão convencional, n=54.</p> <p>Durante o acompanhamento (média [±DP]) de 5,4 (±1,2) anos, a taxa de eventos adversos cardíacos maiores foi de 59,3% no grupo tratado com o cateter balão convencional versus 27,8% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,009). Essa taxa reduzida de eventos foi proporcionada por uma menor taxa de revascularização da lesão alvo: 38,9% no grupo tratado com o cateter balão convencional versus 9,3% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico (p=0,004).</p>
<p><i>Rittger 2012<sup>18</sup></i></p> <p><i>A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study.</i></p>	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com reestenose intra-stent em stents farmacológicos recobertos por everolimo ou paclitaxel (a maior parte dos pacientes apresentava lesão difusa)	Cateter balão convencional	<p>Grupo cateter balão farmacológico, n=72; grupo cateter balão convencional, n=38.</p> <p>Objetivo primário: avaliar a perda tardia de luz do vaso.</p> <p>Objetivos secundários: avaliar as taxas de reestenose e a ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio).</p> <p>A perda tardia da luz do vaso (média [±DP]) foi de 0,43 (±0,61) mm no grupo de tratamento do cateter balão farmacológico versus 1,03 (±0,77) mm no grupo de tratamento do cateter balão convencional (p&lt;0,001). A taxa de reestenose foi de 17,2% no grupo tratado com o cateter balão farmacológico versus 58,1% no grupo tratado com cateter balão convencional (p&lt;0,001). A taxa de eventos adversos cardíacos maiores foi de 50,0% no grupo tratado com cateter balão convencional versus 16,7% no grupo tratado com cateter balão farmacológico.</p>

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
<p>Wöhrle 2012<sup>19</sup></p> <p><i>SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuentPlease paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study.</i></p>	<p>Estudo prospectivo (registry) multicêntrico internacional</p>	<p>Pacientes com reestenose intra-stent coronariano farmacológico e metálico</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>2.095 pacientes com um total de 2.234 lesões foram incluídos em 75 centros de tratamento. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de revascularização do vaso alvo (RVA) por motivos clínicos no mês 9 após o tratamento da reestenose. A taxa de RVA foi de 5,2% após 9,4 meses. Trombose definitiva do vaso ocorreu em 0,1% dos pacientes. A angioplastia por cateter balão recoberto por paclitaxel (SeQuentPlease) foi realizada em 1.523 pacientes com <i>stents</i> farmacológicos (72,7%) e em 572 pacientes com <i>stents</i> metálicos (27,3%). A taxa de RVA foi significativamente menor em pacientes com <i>stents</i> metálicos do que com <i>stents</i> farmacológicos (3,8% versus 9,6%; p&lt;0,001). A taxa de RVA não foi estatisticamente diferente entre pacientes com reestenose de <i>stents</i> recobertos por paclitaxel e entre aqueles com reestenose de <i>stents</i> recobertos com outras drogas (8,3% versus 10,8%; p=0,46). Em lesões primárias de pequenos vasos, a taxa de RVA foi baixa e não apresentou diferença significativa entre a angioplastia com SeQuentPlease com ou sem implantação de <i>stent</i> metálico adicional (p=0,31).</p>
<p>Byrne 2012<sup>20</sup></p> <p><i>Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial.</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado (de não inferioridade)</p>	<p>Pacientes com reestenose intra-stent coronariano farmacológico (<i>limus-stents</i>)</p>	<p>Cateter balão com paclitaxel versus <i>stent</i> recoberto por paclitaxel versus cateter balão convencional</p>	<p>402 pacientes com reestenose intra-stent farmacológico foram randomizados para o tratamento com cateter balão com paclitaxel (PEB, 34%; n=137), com <i>stent</i> farmacológico recoberto com paclitaxel (PES, 33%; n=131) ou com angioplastia com balão convencional (33%; n=134). O objetivo primário foi avaliar o diâmetro da estenose na área dentro do segmento do vaso através de angiografia ao longo do acompanhamento dos pacientes em 6-8 meses. O tratamento com PEB não foi inferior ao tratamento com PES em termos de estenose do diâmetro (38,0% [SD 21,5] versus 37,4% [SD 21,8]; diferença 0,6%, IC 95% 4,9%; p(não inferioridade)=0,007; margem de não inferioridade de 7%). Os tratamentos com PEB e PES foram superiores à angioplastia com balão convencional isolada (54,0% [SD 25,0]; p(superioridade)&lt;0,0001 para ambas as comparações). A ocorrência de morte, infarto do miocárdio ou trombose da lesão alvo não foi estatisticamente diferente entre os grupos de tratamento. A taxa de revascularização da lesão alvo foi maior para o tratamento com balão convencional (43,5%) seguida pelo cateter balão farmacológico (22,1%) e o <i>stent</i> farmacológico que apresentou os menores índices (13,5%). O estudo demonstra que conforme o tempo de seguimento aumenta para além de 8 meses, esses índices tendem a aumentar principalmente para os tratamentos com cateter balão comum e farmacológico;</p>

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
<i>Indermuehle 2013<sup>21</sup>  Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.</i>	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com reestenose intra-stent coronariano	Não se aplica	Os principais desfechos de interesse foram eventos adversos cardíacos maiores (MACE), revascularização da lesão alvo (RLA), reestenose angiográfica intra-segmento, trombose do stent, infarto do miocárdio e mortalidade. Foi utilizado para a meta-análise um modelo de efeitos randômicos e os resultados são dados em termos de riscos relativos (RR) com os intervalos de confiança (IC 95%). As buscas por estudos clínicos randomizados comparando o tratamento da reestenose intra-stent com cateter balão com paclitaxel com outros tratamentos compreenderam o período de 2005 a 7/11/2012. Cinco estudos e um total de 801 pacientes foram incluídos na análise. A duração do acompanhamento dos pacientes variou de 12 a 60 meses. A maioria dos desfechos avaliados foi significativamente reduzida pelo tratamento com cateter balão liberador de paclitaxel em comparação com os grupos controle. Para MACE, o RR foi 0,46 (IC 95%, 0,31 a 0,70; p<0,001); para RLA o RR foi 0,34 (IC 95%, 0,16 a 0,73; p=0,006); para reestenose angiográfica intra-segmento o RR foi 0,28 (IC 95%, 0,14-0,58; p<0,001). Houve uma mortalidade mais baixa para o tratamento realizado com o cateter balão com paclitaxel (RR 0,48; IC 95%, 0,24 a 0,95; p=0,034). A incidência de infarto agudo do miocárdio foi numericamente mais baixa com o cateter balão com paclitaxel, mas a diferença não se mostrou estatisticamente significativa (RR 0,68; IC 95%, 0,32 a 1,48; p=0,337). Não houve diferença significativa em termos de risco de trombose do stent (RR 1,12; IC 95%, 0,23 a 5,50; p=0,891).

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 01).

Utilizando-se como palavras chave os termos “*Drug Coated Balloon Paclitaxel Restenosis In Stent*” em busca nas bases da Pubmed/ Medline e Cochrane Library, além das referências já utilizadas pelo demandante, foi encontrada também uma meta-análise sobre o uso do cateter balão farmacológico em ISR.

Navarese et al.<sup>22</sup> realizaram meta-análise para investigar os efeitos do uso do cateter balão farmacológico em ISR, tendo como comparadores o cateter balão comum e o stent farmacológico. A pesquisa inicial identificou 897 estudos potenciais para inclusão na meta-análise que após avaliação do título, resumo e revisão do texto completo, permaneceram apenas 04 estudos clínicos randomizados, correspondendo a 399 indivíduos designados aleatoriamente para tratamento com cateter balão farmacológico, ou comparadores, com acompanhamento médio de 14,5 meses. Esses 04 estudos são os mesmos incluídos no resumo de evidências da Tabela 02 (Habara et al.<sup>16</sup>, Scheller et al.<sup>13, 14, 17</sup>, Unverdorben et al.<sup>15</sup>, Rittger<sup>18</sup>). Os desfechos avaliados foram: morte, infarto do miocárdio (MI), revascularização da lesão alvo (TLR), reestenose binária (diâmetro > 50%) e perda luminal tardia (LLL). Os resumos dos estudos incluídos na meta-análise, os desfechos clínicos e desfechos angiográficos são apresentados a seguir nas Tabelas 03, 04 e 05, respectivamente.

As razões de chance (Odds Ratio) para os desfechos clínicos de Mortalidade, Infarto do Miocárdio e Revascularização da lesão alvo, e os desfechos angiográficos de Reestenose Binária e Perda Luminal tardia são ilustradas nas Figuras 01, 02, 03, 04 e 05.

Os autores concluem que os resultados obtidos nesta meta-análise demonstram que o uso de cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose intra-stent está associado à redução na incidência de reestenose binária, redução da perda luminal tardia intra-stent, redução da revascularização da lesão alvo e, possivelmente, redução de infarto do miocárdio em comparação com os controles (balão angioplastia ou stent farmacológico)<sup>22</sup>.

**TABELA 03. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE.**

Author/acronym	Year	Setting	Blinding	DCB	Comparator	Lesion characteristic	Total	Clinical follow-up		Angiographic follow-up		Followup (months)
								DCB	Control	DCB	Control	
Habara et al. <sup>16</sup>	2011	Single centre	Single	Sequent please	POBA	ISR of SES	50	25	25	23	24	6
PACCOATH ISR I AND II <sup>13,14,17</sup>	2008	Multicentre, Germany	Double	Paccocath	POBA	ISR of BMS or DES	108	54	54	49	48	24
PEPCAD II ISR <sup>15</sup>	2009	Multicentre, Germany	Unblinded	Sequent please	DES*	ISR of BMS	131	66	65	57	59	12
PEPCAD-DES <sup>18</sup>	2011	Multicentre, Germany	Single	Sequent please	POBA	ISR of DES	110	72	38	64	31	12

DCB = drug-coated balloon, POBA = balloon angioplasty, DES = drug-eluting stent, SES = sirolimus-eluting stent, BMS = bare-metal stent

\*Taxus Liberte

**TABELA 04. RESUMO DOS DESFECHOS CLÍNICOS DA META-ANÁLISE.**

Study	Followup (months)	Patients at follow-up		Death (n)		MI (n)		TLR (n)	
		DCB	Control	DCB	Control	DCB	Control	DCB	Control
Habara et al. <sup>16</sup>	6	25	25	0	0	0	0	1	10
PACCOATH ISR I AND II <sup>13,14,17</sup>	24	54	54	2	3	1	5	3	20
PEPCAD II ISR <sup>15</sup>	12	66	65	2	3	0	1	4	10
PEPCAD-DES <sup>18</sup>	12	72	38	1	5	0	1	11	14
<b>Overall</b>				<b>5</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>54</b>

MI = Myocardial infarction, TLR = Target lesion revascularisation

**TABELA 05. RESUMO DOS DESFECHOS ANGIOGRÁFICOS DA META-ANÁLISE.**

Study	Angiographic follow-up (n)		Binary restenosis		Late luminal loss	
	DCB	Control	DCB	Control	DCB	Control
Habara et al. <sup>16</sup>	23	24	2	15	0.17 ± 0.45	0.72 ± 0.56
PACCOCATH ISR I AND II <sup>13,14,17</sup>	49	48	3	24	0.14 ± 0.46	0.81 ± 0.79
PEPCAD II ISR <sup>15</sup>	57	59	4	10	0.19 ± 0.39	0.45 ± 0.68
PEPCAD-DES <sup>18</sup>	64	31	11	18	0.43 ± 0.61	1.03 ± 0.77
<b>Overall</b>	<b>193</b>	<b>162</b>	<b>20</b>	<b>67</b>	<b>0.23</b>	<b>0.75</b>

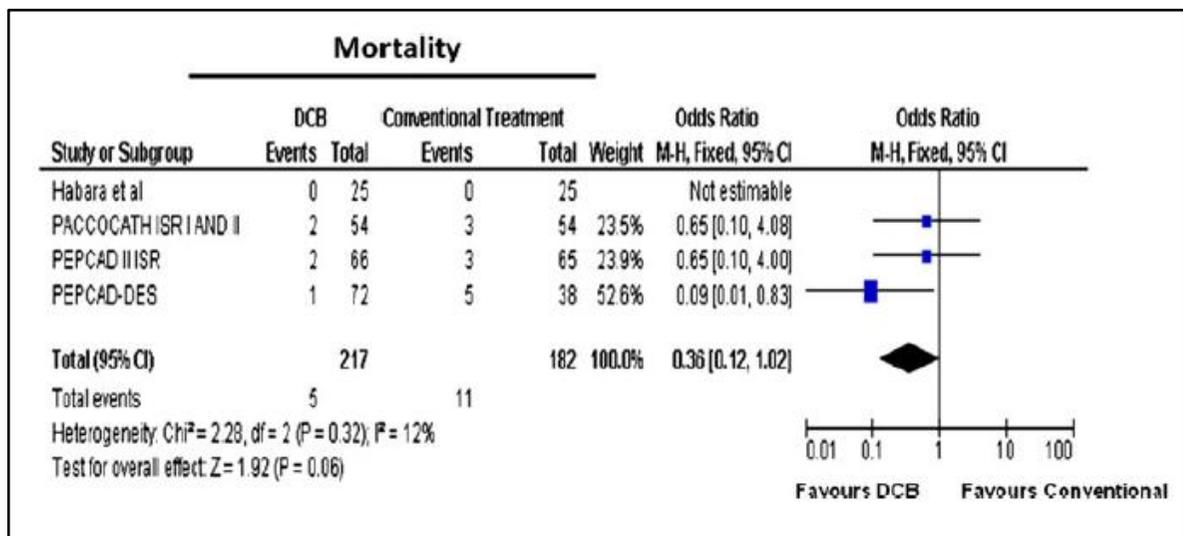


Figura 01 - Mortalidade em reestenose intra-stent para DCB versus controle

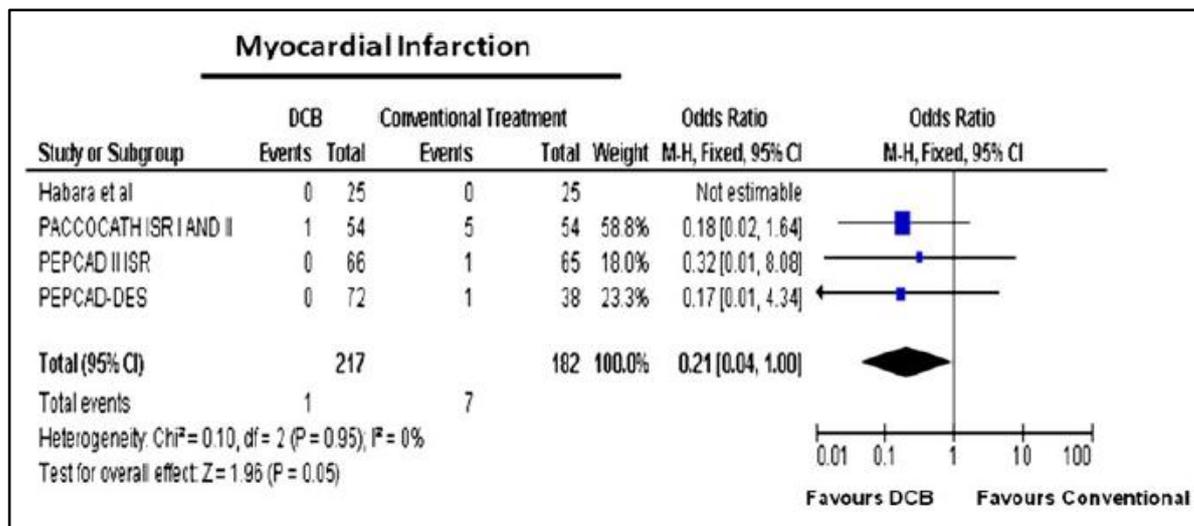


Figura 02 – Infarto do miocárdio na reestenose intra-stent para DCB versus controle

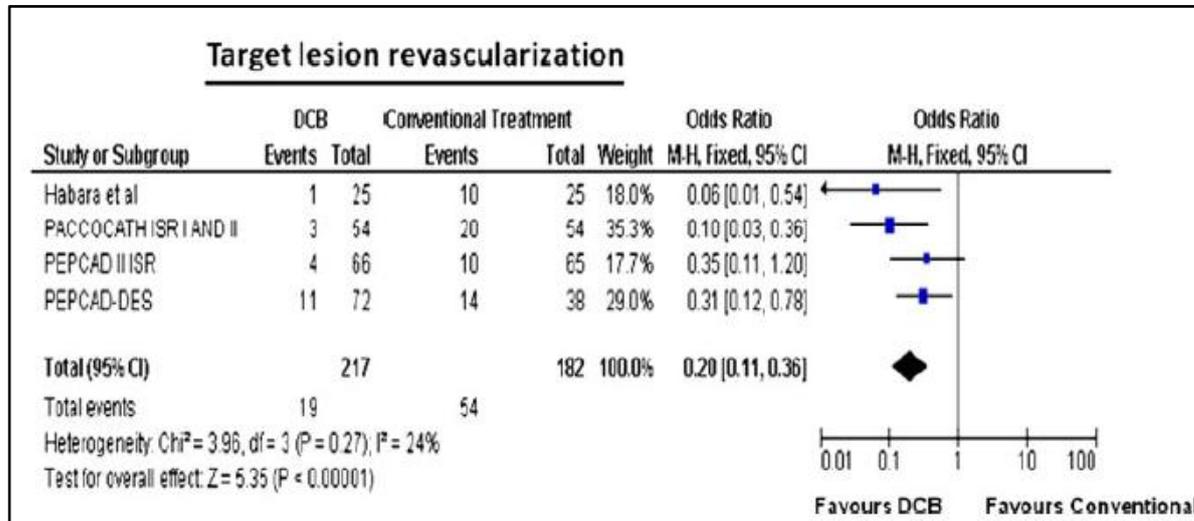


Figura 03 – Revascularização da lesão alvo na reestenose intra-stent para DCB versus controle

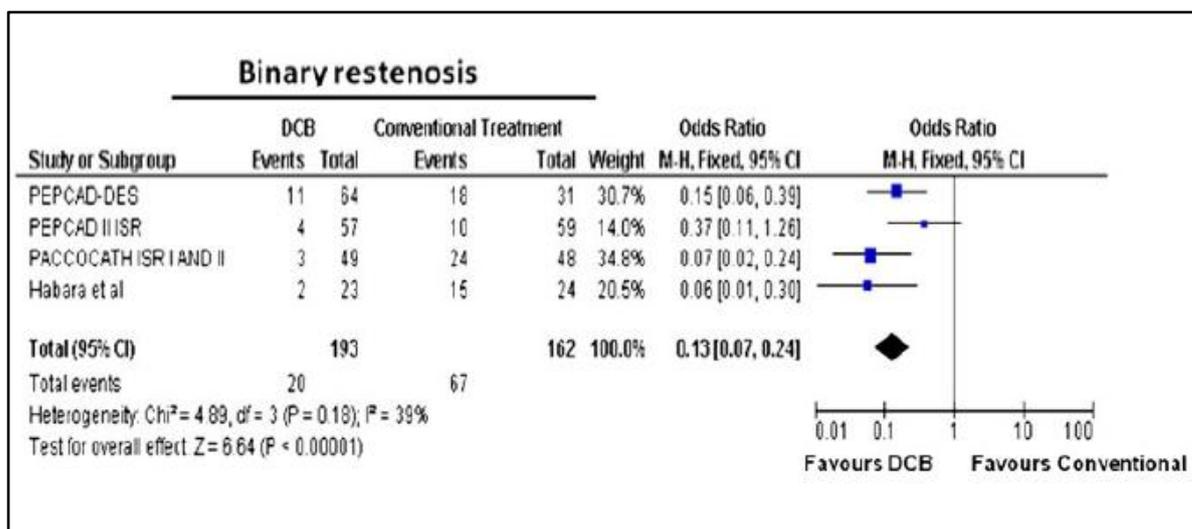


Figura 04 – Reestenoses binárias na reestenose intra-stent para DCB versus controle

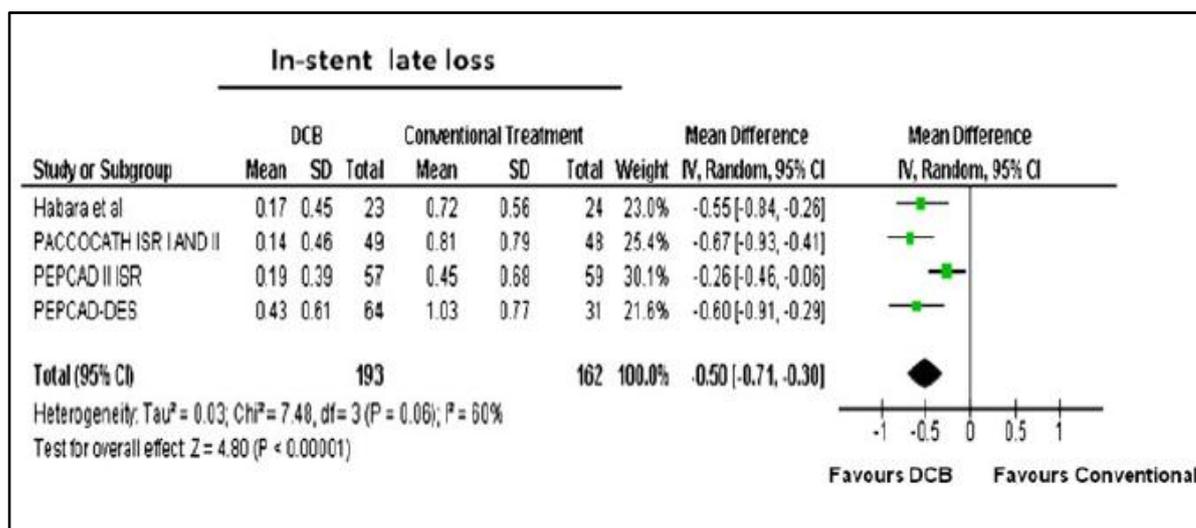


Figura 05 – Perda luminal tardia na reestenose intra-stent para DCB versus controle

## 4.2. Análise de Custo-efetividade

### ***Delineamento do estudo***

1) *A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, passível de ser respondida?*

Sim. O estudo tem como objetivo “desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de SeQuent®Please versus cateter balão convencional, *stent* farmacológico e *stent* convencional no tratamento da reestenose intra-*stent* convencional”, contudo o estudo é delineado a partir de um pergunta:

### ***Quadro 1 – Pergunta do Demandante***

**Pergunta:** O uso do cateter balão coronariano farmacológico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com reestenose intra-*stent* em relação à melhora dos desfechos associados quando comparado ao cateter balão coronariano comum (que não libera droga) e ao *stent* recoberto por paclitaxel?

2) *A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara e está em consonância com as fontes de estimativas de efetividade propostas no estudo?*

Não. Há informação de que a população alvo é composta por “Pacientes com reestenose intra-*stent* convencional”. Contudo não há detalhamento quanto às características desta população no que se refere a características sociodemográficas ou da população apta a receber um ou outro tratamento. Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, de 2008: “as reestenoses focais (<10 mm) devem ser submetidas à angioplastia com balão e nas demais longas e proliferativas, deve-se considerar o implante de um novo *stent* farmacológico”.

3) *As principais alternativas concorrentes foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?*

Sim. O caso base da análise foi:

- SeQuent®Please versus cateter balão convencional, por ser a alternativa mais utilizada disponível no Sistema Único de Saúde.

Análises complementares foram realizadas considerando:

- SeQuent®Please versus *stent* convencional, por ser procedimento a ser utilizado em população específica.

- SeQuent®Please versus *stent* farmacológico, tecnologia que poderia ser considerada como alternativa para incorporação ao Sistema Único de Saúde.

4) *O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?*

Sim. Foram usados horizontes temporais de 5 de 10 anos .

5) *A perspectiva do estudo foi informada?*

Sim. Adotou-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

6) *O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde, relacionando-os, ao final do estudo, em termos de uma razão incremental?*

Sim. Considera desfechos em saúde clínicos e ajustados à qualidade de vida (Anos de vida salvos e QALY salvos). Os custos apresentados foram diretos relacionados a recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente (medicamentos, custos de dispositivos, hospitalizações e procedimentos por eventos cardiovasculares e outras complicações). Apresenta também a razão de custo incremental.

7) *O tipo de estudo de avaliação econômica foi informado e adequado ao objetivo do estudo?*

Sim. Adotou-se a análise de custo-efetividade.

### ***Mensuração dos custos e dos desfechos em saúde***

8) *As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara?*

Sim. Os dados de eficácia de comparação do SeQuent com o balão convencional foram obtidos de ensaios clínicos (Scheller 2006 e 2012), com dados de seguimento de 6, 12 e 48 meses.

**Quadro 2 – Dados de eficácia**

<b>Dados de eficácia dos estudos clínicos considerados</b>			
<b>Scheller 2006</b>			
<b>Desfechos (0 a 6 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>
RVA	0	23%	0,02
IAM	0	4%	0,33
AVC	0	0	-
Morte	0	0	-
<b>Desfechos (6 a 12 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>
RVA	0	0	0,02
IAM	4%	4%	0,56
AVC	0	4%	0,33
Morte	4%	0	0,33
<b>Scheller 2012</b>			
<b>Desfechos (12 a 48 meses)</b>	<b>SQP</b>	<b>CBC</b>	<b>P valor</b>
RVA	9,3%	38,9%	0,004
IAM	9,3%	14,8%	0,510
AVC	9,3%	9,3%	1,000
Morte	9,3%	14,8%	0,938

SQP: SeQuent®Please; CBC: cateter balão convencional; RVA: revascularização do vaso-alvo; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Os dados de eficácia considerando o comparador stent farmacológico foram obtidos do estudo de Unverdorven e col. (2009), com dados de seguimento de 12 meses.

### Quadro 3 – Dados de eficácia

#### Dados de eficácia do estudo de Unverdorben 2009

##### Unverdorben 2009

Desfechos (12 meses)	SQP	SF	P valor
RVA	6,3%	15,4%	0,15
IAM	0	1,5%	0,99
AVC	0	0	-
Morte	3%	4,6%	0,98

SQP: SeQuent®Please; SF: stent farmacológico; RVA: revascularização do vaso-alvo; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Os dados de “eficácia” considerando o comparador stent convencional foram obtidos do estudo de Alfonso e col. (2003), que não foi avaliado conforme as outras referências, mas foi um estudo randomizado com n=450, em que os pacientes foram divididos em grupos com tratamento envolvendo angioplastia por balão e stent convencional intra-stent.

### Quadro 4 – Dados de eficácia

#### Incidência dos desfechos de interesse nos grupos comparados

##### Alfonso 2003

Desfechos	CBC	SC	P valor
RVA	44%	55%	0,25
IAM	6%	13%	0,15
AVC	0%	0%	-
Morte	8%	7%	0,80

CBC: cateter balão convencional; SC: stent convencional; RVA: revascularização do vaso-alvo; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral. Adaptado de Alfonso et al. 2003.

9) *As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas?*

Em parte. Foram utilizadas várias fontes de informação para construir obter os desfechos clínicos, através do modelo analítico – modelo de Markov – entre ensaios clínicos randomizados, estudo prospectivo e uma revisão sistemática com meta-análise.

Em relação à busca estruturada desses estudos, utilizaram-se as apenas três bases eletrônicas de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. *O Centre for Review and Dissemination (CRD) – University of York*, importante base de estudos não foi utilizado.

Contudo, o estudo apresenta análise da qualidade da evidência, baseado no modelo para avaliação da qualidade do *CRD*.

Os dados utilizados para ajustar os desfechos clínicos pela qualidade, contudo, não indicam detalhadamente como foi construído cada indicador, se usam a mesma metodologia, e para qual população.

10) *Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?*

Não está claro. Foram apresentadas as probabilidades de transição para cada uma das comparações para o período, o que representa a extrapolação para médio e longo prazos, considerando que a probabilidade é a mesma a partir do 12<sup>o</sup> mês no caso do comparador com o cateter balão convencional (este baseado nas estimativas do estudo de Scheller 2012 que acompanhou pacientes por 5 anos). Contudo, para os outros estudos, cujo acompanhamento maior foi apenas considerado as mesmas probabilidades sem justificá-las. Apenas é explicado como são convertidas de taxas semestrais para mensais, por meio da seguinte fórmula: Probabilidade\_1mês = 1 - (1 - Probabilidade\_12meses)<sup>(1/12)</sup>.

11) *Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?*

Não. Os dados provieram de ensaios clínicos, contudo não houve informação sobre adequação destes à prática clínica brasileira.

12) *Os custos foram descritos de forma clara?*

Não está claro. Incluíram-se custos diretos dos dispositivos e dos itens necessários aos procedimentos, contudo não considera ou faz referência se o procedimento foi apenas ambulatorial ou requereu internação.

13) *A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?*

Sim. De um modo geral, custos diretos não médico-hospitalares, indiretos e intangíveis não se aplicam à perspectiva do SUS.

14) *O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?*

Em parte. Em alguns casos, não houve informação detalhada sobre o método como os custos foram utilizados. O custo de medicamento usado em todos os procedimentos (com variação de tempo entre eles), bem como de cada procedimento foi adicionado ao custo do dispositivo, após serem descritos os itens necessários para cada um conforme procedimento pago pelo SUS.

#### **Quadro 5 – Custo dos dispositivos e procedimentos**

<b>Custos dos dispositivos e procedimentos</b>		
<b>Recursos de saúde</b>	<b>Custo Unitário</b>	<b>Custo Total</b>
Cateter Balão Convencional	R\$ 3.585,39	R\$ 3.585,39
Stent Farmacológico	R\$ 4.495,45	R\$ 8.080,84*
SeQuent®Please	R\$ 4.700,00	R\$ 8.285,39*
Stent Convencional	R\$ 5.334,22	R\$ 5.334,22

\* Custo total corresponde ao valor unitário do dispositivo somado ao custo do procedimento de IPC (R\$ 3.585,39).

Já os custos dos procedimentos em caso de eventos como acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio foram da mesma maneira incompletamente descritos e não especificado custo de internação - apenas na planilha Excel anexo foi apresentado n. de dias de internação. No texto não há detalhamento.

15) Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?

Não. Não houve referência ao ano em que foram usados os dados de preços do Ministério da Saúde, e são apresentados todos os valores em moeda nacional (R\$).

16) Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?

Não. O estudo não faz referência a qualquer ajuste pela inflação, apesar de na planilha Excel anexa, apresentar valores de diversos anos.

17) Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto?

Sim. “Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano da análise”, o que segue as recomendações das *Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica* do Ministério da Saúde.

## **Análise e interpretação dos resultados**

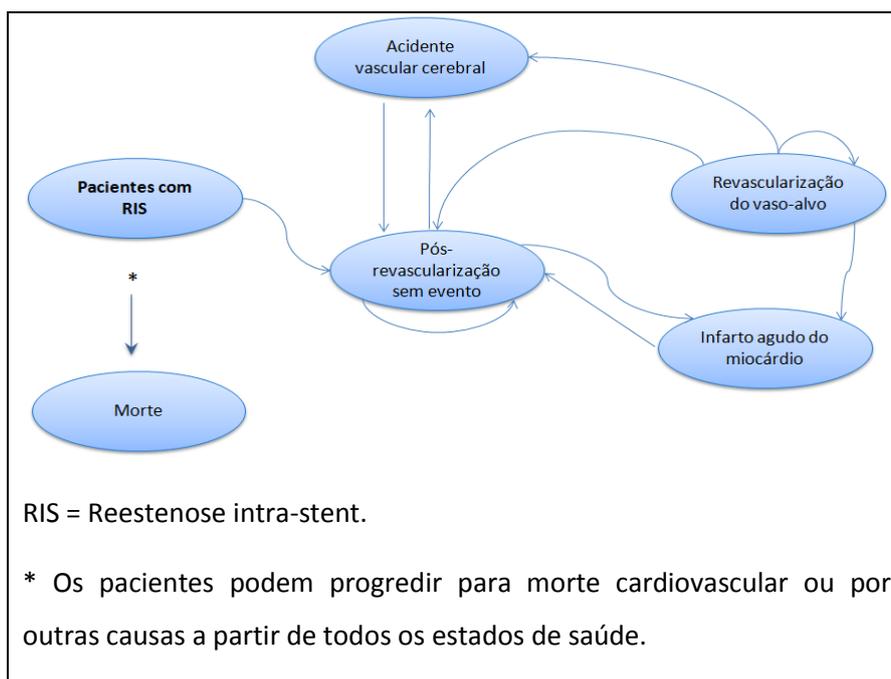
18) Foi utilizado um modelo analítico e este foi adequado aos objetivos propostos no estudo?

Parcialmente. O modelo de Markov apresentado acompanha pacientes com reestenose intra-stent (RIS) ao longo do curso natural da doença. No estado de RIS, o paciente é elegível ao procedimento com SeQuent®Please (SQP), *stent* farmacológico (SF), cateter balão convencional (CBC) ou *stent* convencional (SC). Após qualquer um dos procedimentos, o paciente passa para o estado “pós-revascularização sem evento”. A partir deste estado ele pode sofrer infarto agudo do miocárdio (IAM), um acidente vascular cerebral (AVC) ou revascularização do vaso-alvo (RVA) (não está bem representado na figura) além de poder evoluir para morte.

Pacientes sofrendo um evento cardiovascular (IAM, AVC ou RVA) podem sobreviver ao evento e passar para o estado de “pós-revascularização sem evento”, ou ainda podem morrer. Pacientes no estado de “pós-revascularização sem evento” podem continuar neste estado, sofrer novos eventos cardiovasculares ou morrer.

Foram considerados ciclos mensais onde foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde. O Quadro abaixo representa a estrutura do modelo.

**Quadro 6 – Estrutura do modelo de Markov**



19) Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença sob investigação no que se refere ao impacto das estratégias/intervenções?

Sim. Contudo na representação esquemática (Quadro 9), a representação do estado revascularização do vaso-alvo (RVA) não está bem representado, apenas descrito no texto.

20) A incerteza metodológica foi contornada?

Sim. O estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, quanto à perspectiva do estudo, horizonte temporal, taxa de desconto, desfechos escolhidos.

21) A incerteza estrutural foi contornada?

Não está claro. Desfechos baseados em poucos estudos, provenientes de estudos clínicos com número limitado de participantes. A representação dos estados no modelo de Markov pode não contemplar todos os efeitos adversos e consequências dos procedimentos e as probabilidades de transição usadas foram construídas a partir de evidências de estudos com pouco tempo de seguimento.

22) A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?

Não. Não houve análise de subgrupos, nem especificada a população que pode receber outro procedimento.

23) A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?

Sim. Foram realizadas Análise de sensibilidade Univariada determinística e probabilística.

24) A apresentação dos resultados dos estudos foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde, como, por exemplo, razão incremental de custo-efetividade?

Sim. Contudo devido a diversos modelos realizados foram apresentados 16 diferentes RICES que deveriam ser apresentados em uma tabela resumo no final (ver Tabela 6).

**Tabela 06 – Resultado de custo-efetividade**

Comparador	Horizonte	Desfecho	RICE
Cateter Balão Convencional	5 anos	anos de vida salvos	R\$ 26.891,86
		QALY	R\$ 19.549,25
	10 anos	anos de vida salvos	R\$ 10.217,88
		QALY	R\$ 11.539,10
Stent Farmacológico	5 e 10 anos	anos de vida Salvos e QALY	cost-saving
Stent Convencional	5 anos	anos de vida salvos	R\$ 7.137,56
		QALY	R\$ 5.188,70
	10 anos	anos de vida salvos	R\$ 3.306,31
		QALY	R\$ 3.733,83
Stent Convencional - subgrupo de pacientes com vaso > 3mm	5 anos	anos de vida salvos	R\$ 16.215,37
		QALY	R\$ 16.614,62
	10 anos	anos de vida salvos	R\$ 6.547,40
		QALY	R\$ 8.819,09

25) *A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos usuários?*

Não. Questões como efeitos adversos não foram discutidos, bem como o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, o estudo não apresenta uma seção sobre as limitações do estudo.

26) *Houve informação sobre a consistência interna do modelo, atestando que a lógica analítica do modelo aproxima-se da prática clínica corrente?*

Não. Esta questão não é discutida.

27) *Houve informação sobre a consistência externa do modelo, atestando a validade dos resultados perante modelos previamente conduzidos sobre o tema?*

Não. Não foram apresentados outros modelos econômicos similares ao aplicado.

Baseada na análise crítica da evidência gerada, por meio de um *check-list*, verificaram-se falhas metodológicas ou de apresentação dos dados, a saber:

- Detalhamento inexistente da população alvo, e também da sua comparabilidade com a população dos estudos.
- Os desfechos utilizados, em QALYS foram de estudos, que não foram descritos ou detalhada a metodologia de obtenção das *Utilities* ou a população a qual se refere. Os desfechos clínicos provêm de ensaios clínicos com número pequeno de participantes, o que pode comprometer os resultados.
- Quanto aos estados do modelo Markov, não está claro no texto se incluem todos os efeitos adversos ou possíveis consequências que possa afetar desfechos, custos e probabilidades de transição.

Apesar de os RICE apresentados estarem dentro do limiar proposto pela OMS e em comparação ao *stent* farmacológico, o SeQuent ser cost-saving, é necessário que sejam detalhados e considerados os efeitos adversos de tal intervenção e as limitações desta.

### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Em 2003, o SUS financiou a realização de 30,6 mil angioplastias coronarianas com implante de stent<sup>6</sup>. Dados da SBHCI apontam que no ano de 2008 foram realizados aproximadamente 44 mil implantes de stents não farmacológicos pelo SUS, representando um crescimento de 43,5% em cinco anos, o que permite estimar proporcionalmente, projetar a realização de aproximadamente 63 mil procedimentos para o ano de 2013.

No impacto orçamentário apresentado pelo demandante, a população elegível foi definida a partir de dados obtidos nas bases do DATASUS e na prevalência de aproximadamente 20,7% encontrada na literatura<sup>5</sup>. Na projeção, a taxa de prevalência adotada para o número de procedimentos estimados para os próximos 05 anos (a partir de 2014), foi de aproximadamente 19,3%, com um incremento anual de aproximadamente 7%, resultando nos números constantes na Tabela 07.

**TABELA 07. População elegível ao tratamento**

Projeção da população elegível	2014	2015	2016	2017	2018
Pacientes com colocação de stent	68.933	74.304	79.675	85.047	90.418
Casos de reestenose intra-stent	13.157	14.269	15.381	16.493	17.605

Para o custo do procedimento com cateter balão convencional, foi considerado o procedimento de angioplastia coronariana, incluindo os insumos extras e instrumentos necessários, inclusive o dispositivo. Somando-se os valores individuais mais o custo total do uso do medicamento clopidogrel (R\$ 15,00/ mês), o valor apresentado é de R\$ 3456,30 para o cateterismo comum e R\$ 3.495,30 se cateterismo em pediatria, conforme valores unitários obtidos no SIGTAP e constantes na Tabela 08. Para efeito de cálculos posteriores, será considerado o valor arredondado de R\$ 3.500,00 para cada angioplastia.

**TABELA 08. Procedimento de Angioplastia Coronariana com Balão Comum**

Procedimento/ Material	Qtde	Valor (R\$)
0406030014 - ANGIOPLASTIA CORONARIANA	1	1.575,72
0702040088 - CATETER BALAO P/ ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL	1	500,00
0702040134 - CATETER GUIA P/ ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA	1	195,45
0702040380 - FIO GUIA DIRIGIVEL PARA ANGIOPLASTIA	1	195,45
0702040150 - CATETER VENOSO CENTRAL DUPLO LUMEN	1	97,48

0702050342 - INTRODUTOR VALVULADO	1	97,48
0211020010 - CATETERISMO CARDIACO	1	614,72
0211020028 - CATETERISMO CARDIACO EM PEDIATRIA	1	653,72

O uso do medicamento clopidogrel (antiagregante plaquetário) foi considerado conforme referências encontradas na literatura (Tabela 09). O custo deste medicamento considerado foi de R\$ 0,50 por comprimido, totalizando R\$ 15,00 mensais a partir do Sistema SIGTAP.

**TABELA 09. Tempo de uso do clopidogrel**

Dispositivo	Tempo de uso	Valor (R\$)	Fonte
SeQuent® Please	3 meses	45,00	Bula do produto <sup>24</sup>
Cateter balão convencional	12 meses	180,00	PCDT 2011 <sup>25</sup>
Stent convencional	9 meses	135,00	PCDT 2011 <sup>25</sup>

Para os procedimentos com stent comum e o SeQuent Please, os valores dos dispositivos isolados e somados ao procedimento de angioplastia (incluindo um cateter balão convencional) e o consumo do clopidogrel são mostrados na Tabela 10. Para o preço do stent comum foi considerado o valor constante no SIGTAP e para o SeQuent Please, o preço proposto para incorporação.

**TABELA 10. Valor dos dispositivos e custo total dos procedimentos**

Dispositivo	Custo Unitário	Custo Total (dispositivo + angioplastia + clopidogrel)
Cateter Balão Convencional	R\$ 500,00	R\$ 3.500,00
Stent Comum	R\$ 2.034,50	R\$ 5.669,50
SeQuent Please	R\$ 4.700,00	R\$ 8.245,00

A projeção do custo total do tratamento em Reais (R\$) com SeQuent PI comparado com stent comum é demonstrada na Tabela 11.

**TABELA 11. Custo total de tratamento com Stent Comum e SeQuent Please**

Ano	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Stent Comum</b>	74.593.611,50	80.898.095,50	87.202.579,50	93.507.063,50	99.811.547,50
<b>SeQuent Please</b>	108.479.465,00	117.647.905,00	126.816.345,00	135.984.785,00	145.153.225,00
<b>Incremento</b>	<b>33.885.853,50</b>	<b>36.749.809,50</b>	<b>39.613.765,50</b>	<b>42.477.721,50</b>	<b>45.341.677,50</b>

Na Tabela 12, verifica-se a projeção do custo total do tratamento em Reais (R\$) com SeQuent Please quando comparado com o cateter balão convencional.

**TABELA 12. Custo total de tratamento com Stent Comum e SeQuent Please**

Ano	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Cateter Balão Convencional</b>	46.049.500,00	49.941.500,00	53.833.500,00	57.725.500,00	61.617.500,00
<b>SeQuent Please</b>	108.479.465,00	117.647.905,00	126.816.345,00	135.984.785,00	145.153.225,00
<b>Incremento</b>	<b>62.429.965,00</b>	<b>67.706.405,00</b>	<b>72.982.845,00</b>	<b>78.259.285,00</b>	<b>83.535.725,00</b>

Considerando um cenário hipotético onde todos os procedimentos de angioplastia por cateter balão convencional fossem substituídos pelo uso do cateter balão farmacológico, o impacto orçamentário ao longo de 05 anos seria de aproximadamente R\$ 365 milhões.

## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

A Sociedade Europeia de Cardiologia passou a recomendar em seu guidelines (*European Society of Cardiology Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention - 2010*) que o cateter balão farmacológico seja considerado para o tratamento da reestenose intra-stent em pacientes que anteriormente tenham recebido tratamento com stent não farmacológico.

Também em 2010, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou que o cateter balão SeQuent®Please seja considerado para o uso em pacientes do *National Health Service* (NHS) com reestenose intra-stent em stents não farmacológicos coronarianos e opção de tratamento para qualquer tipo de stent se houver motivos clínicos que se justifiquem, como risco aumentado de sangramento ou impossibilidade de colocação de novos stents.

Nos Estados Unidos, o cateter balão farmacológico não é atualmente aprovado pelas autoridades regulatórias<sup>22</sup>. Entretanto, o *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) recomenda seu uso para tratar a reestenose intra-stent, independentemente do fato do stent inicial ter sido um comum (metálico) ou farmacológico<sup>21</sup>.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Cateter Balão Farmacológico SeQuent Please para tratamento da reestenose intra-*stent* é baseada em revisão sistemática e estudos clínicos randomizados, com grau de recomendação 1A e nível de evidência A.

Neste sentido, os resultados apresentados pelos referidos estudos sugerem que o uso do cateter balão farmacológico é uma alternativa eficaz no tratamento da reestenose intra-*stent*.

Na revisão sistemática de Indermuehle et al.<sup>21</sup> os dados indicam redução do risco de eventos adversos cardíacos maiores (MACE) impulsionado principalmente por uma menor necessidade de revascularização da lesão alvo (TLR). O risco de mortalidade também é reduzido em comparação à angioplastia com balão simples e ao *stent* farmacológico (Taxus Liberté). No tratamento da ISR comum, o cateter balão farmacológico mostrou-se superior ao balão de angioplastia comum e ao *stent* comum. Comparado ao *stent* farmacológico, os resultados foram semelhantes com a vantagem de o cateter balão evitar o acúmulo de múltiplas camadas de *stents*.

A conclusão da meta-análise de Eliano et al.<sup>22</sup> também aponta para a utilidade do cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose intra-*stent*, indicando reduções na incidência de reestenose binária, perda luminal tardia e revascularização da lesão alvo.

Outros estudos encontrados na busca, mas não incluídos neste relatório por não estarem adequados ao PICO, sugerem que o cateter balão farmacológico possui desempenho intermediário entre o *stent* comum e o *stent* farmacológico no tratamento de lesões primárias. Esses estudos sugerem que o cateter balão farmacológico possa ser utilizado como alternativa em casos onde há alguma contraindicação do *stent* farmacológico<sup>23</sup>.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A CONITEC, em sua 19ª reunião realizada nos dias 04 e 05/9, recomendou a não incorporação no SUS do Cateter Balão Farmacológico de troca rápida. A utilização do Cateter Balão Farmacológico de troca rápida pode beneficiar certos grupos de pacientes, como os diabéticos, no tratamento da reestenose intra-*stent*. Entretanto, como uma das opções terapêuticas, o *stent* farmacológico, ainda não está incorporado no SUS, a CONITEC decidiu por não incorporar o Cateter Balão Farmacológico de troca rápida até que o *stent* farmacológico

seja estudado pela comissão, sendo acatada a sugestão de pautar este tema para apreciação do plenário.

## 8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública que avaliou a solicitação de incorporação do Cateter Balão Farmacológico de troca rápida foi realizada entre os dias 11/10/2013 e 30/10/2013. Foi recebida 1 contribuição durante a consulta pública. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As contribuições recebidas neste período podem ser visualizadas na íntegra por meio do endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CP\\_CONITEC\\_34\\_2013.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CP_CONITEC_34_2013.pdf).

A contribuição, apresentada pela própria empresa demandante, trouxe comentários contestando pontualmente que a tecnologia possui registro na ANVISA desde 2010 e que a tecnologia já havia sido recomendada tanto pela Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema UNIMED, no NICE e no governo japonês, entre outros. Também foi apresentado relatório detalhado, esclarecendo os questionamentos levantados na análise econômica de custo-efetividade. Entretanto, as informações fornecidas não acrescentaram nada novo sobre as evidências.

Informe-se que a tecnologia comparadora, o stent farmacológico, que ainda será submetido à avaliação, poderá trazer de novo a matéria à nova discussão. Diante do teor da proposta que perde relevância na atual realidade do SUS que só tem stents metálicos incorporados e das incertezas nas evidências apresentadas, a decisão foi mantida até que o stent farmacológico seja avaliado pela CONITEC.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 20ª reunião ordinária, realizada nos dias 06/11 e 07/11/2013, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 71/2013.

## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 3, DE 29 DE JANEIRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose coronariana intra-stent no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611)

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 21, de 30 de janeiro de 2014, pág. 93.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Linha do cuidado do infarto agudo do miocárdio na rede de atenção às urgências. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=35115](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115). Acesso em: Julho de 2013.
2. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: Julho de 2013.
3. World Health Organization. Global Burden of Disease. Disponível em: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/). Acesso em: Julho de 2013.
4. Diretriz de Indicações e Utilizações das Intervenções Percutâneas e Stent Intracoronariano na Prática Clínica. Arquivos Brasileiros em Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol volume 80, (suplemento I), 2003.
5. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). Arq Bras Cardiol Inv. 2008; 16(supl.2): 9-88.
6. Araújo DV, Lima VC, Ferraz MB. Análise de Impacto do Stent Farmacológico no Orçamento do Sistema Único de Saúde. Arq Bras Cardiol 2007; 88(4) : 458-463
7. Ministério da Saúde. DATASUS. TABNET – Informações e indicadores de saúde. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br>. Acesso em: Julho de 2013.
8. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento das Tabelas de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br> Acesso em: 16/07/2013.
9. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation. 1999;100:1872-8.
10. Lima e cols. Consenso de Especialistas (SBC/SBHCI) sobre o Uso de Stents Farmacológicos. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista ao Sistema Único de Saúde. Arq Bras Cardiol 2006; 87 : e162-e167.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a Banco de Dados - Produtos. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato\\_rotulagem.htm](http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato_rotulagem.htm) Acesso em: 14/06/2013.
12. Stephen M. Seedial, BS, Soumojit Ghosh, BS, R. Scott Saunders, MD, Pasithorn A. Suwanabol, MD, Xudong Shi, MD, PhD, Bo Liu, PhD, and K. Craig Kent, MD. Local Drug Delivery to Prevent Restenosis. Weill Cornell Medical College, New York NY Division of

- Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison WI. *J Vasc Surg.* 2013 May ; 57(5): 1403–1414.
13. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355:2113.
  14. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008 Oct;97(10):773-81.
  15. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119:2986
  16. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Feb;4(2):149-54.
  17. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Böhm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Mar;5(3):323-30.
  18. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wöhrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1377-82.
  19. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, Leschke M, Opitz C, Ahmed W, Barragan P, Simon JP, Cassel G, Scheller B. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 30;60(18):1733-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.040. Epub 2012 Oct 3.
  20. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; for the ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2012 Nov 30. pii: S0140-6736(12)61964-3. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.
  21. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, Meier P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2013 Jan 18.

22. Navarese EP et al. Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Res Cardiol* (2013) 102:279–287 DOI 10.1007/s00392-012-0532-3.
23. Fröhlich et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions – a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2013, 11:123.
24. Sequent Please brochure.  
[https://aesculap.extranet.bb Braun.com/public/frame\\_doc\\_index.html?med\\_id=1000019569](https://aesculap.extranet.bb Braun.com/public/frame_doc_index.html?med_id=1000019569) - acessado 10/08/2012
25. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=35115](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115)  
. Acesso em: Julho de 2013.