



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 05/2014

Custo-efetividade de *stents* farmacológicos para tratamento de doença arterial coronariana

*Cost-effectiveness of drug-eluting stents in
the treatment of coronary artery disease*

*Costo-efectividad de los stents recubiertos de fármacos para
el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria*

Belo Horizonte - MG
Junho - 2014

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2014. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
- CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Alessandra Maciel Almeida
CCATES/UFMG

Daniel Resende Faleiros
Programa de Pós Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica
PPGMAF/UFMG

Juliana Álvares
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: *Stents* Farmacológicos

Indicação: Revascularização miocárdica de pacientes portadores de doença arterial coronariana.

Caracterização da tecnologia: Os *stents* farmacológicos fundamentam-se no princípio da administração local, utilizando o próprio *stent* como plataforma para carrear o princípio bioativo. Os agentes utilizados nos *stents* farmacológicos são moléculas que exercem efeito imunossupressor ou antiproliferativo sobre as células da musculatura lisa da artéria.

Pergunta: Os *stents* farmacológicos são mais custo-efetivos que os *stents* não farmacológicos (convencionais)?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed) e Embase. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de estudos econômicos e estudos econômicos primários que comparassem os *stents* farmacológicos com *stents* convencionais. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol, a partir do ano de 2009.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os nove estudos econômicos e a revisão sistemática de estudos econômicos incluídos consideraram como medidas de efetividade a sobrevida, a taxa de reintervenção, a reestenose e os eventos cardiovasculares adversos maiores. Os estudos foram conduzidos em vários países, cada qual com um contexto específico. De maneira geral, os estudos mostraram que *stents* convencionais foram mais custo-efetivos que *stents* farmacológicos em horizonte temporal de um ano, mas, em longo prazo e em pacientes de alto risco, os farmacológicos mostraram melhor relação de custo-efetividade. O único estudo econômico brasileiro incluído concluiu que *stents* farmacológicos apresentaram melhores resultados do que *stents* de convencionais, considerando como medida de efetividade a taxa de reestenose.

Recomendações: Em termos de custo-efetividade conclui-se que, para a realidade brasileira, são necessários estudos de avaliações econômicas que considerem todos os custos envolvidos no tratamento, o que engloba o *stent*, o procedimento, o tratamento de complicações, o uso de terapia antiplaquetária, além da qualidade de vida dos pacientes. É necessária também a definição precisa de desfechos finalísticos e intermediários claros. Só assim pode-se chegar a uma conclusão a respeito do custo-efetividade dos *stents* farmacológicos para o Brasil.

ABSTRACT

Technology: Drug Eluting *Stents* (DES)

Indication: Myocardial revascularization in patients with coronary artery disease.

Technology Characterization: DES are based on the principle of local administration, using the bare metal *stents* (BMS) as a platform to adduce the bioactive principle. The agents used in DES are highly lipophilic molecules and are distributed into the artery doing an immunosuppressive effect or antiproliferative effects on the smooth muscle cells of the artery.

Question: Drug-eluting *stents* are more cost-effective than BMS?

Search and analysis of evidence: We searched Medline (via Pubmed) and Embase. We searched for systematic reviews of economic studies and economic studies that compared DES with BMS. Were also selected Health Technology Assessments (HTA) from international agencies and from the Brazilian Network for Health Technology Assessment (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS). We selected studies published in english, portuguese or spanish, from 2009.

Summary results of the selected studies: Nine economic studies and systematic review of economic studies considered as effectiveness measures survival, rate of re-intervention, restenosis rates and major adverse cardiovascular events. The studies were conducted in several countries, each with a specific context. In general, studies have shown that BMS were more cost-effective than DES in one year time horizon, but in long term and for high-risk patients, DES showed better cost-effectiveness ratio. Only one Brazilian study was included and it found that DES performed better than BMS, when considering the re-intervention as the effectiveness measure.

Recommendations: In terms of cost-effectiveness and taking into account the Brazilian context, are needed studies considering all costs involved in the treatment, like the costs of the *stent*, *stenting* procedure, and complications treatment, the use of antiplatelet therapy and quality of life of patients. Also, is required the precise definition of clear intermediate and finalistic outcomes. So we can reach a conclusion about real cost-effectiveness of drug-eluting *stents* in Brazil.

RESUMEN

Tecnología: *Stents* recubiertos de fármacos (Drug Eluting *Stents* –DES)

Indicación: La revascularización miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Caracterización de la tecnología: Los DES se basan en el principio de la administración local, que utilizan los *stents* de metal (BMS) como plataforma para aducir el principio bioactivo. Los agentes usados en DES son moléculas altamente lipofílicas y se distribuyen en la arteria haciendo un efecto inmunosupresor o efectos antiproliferativos sobre las células musculares lisas de la arteria.

Pregunta: ¿*Stents* recubiertos de fármacos son más coste-efectivos que los BMS?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en Medline (vía Pubmed) y EMBASE. Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas de estudios económicos y estudios económicos que compararon DES con BMS. También se han seleccionado Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de los organismos internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS). Se seleccionaron los estudios publicados en Inglés, portugués o español, a partir de 2009.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Nueve estudios económicos y la revisión sistemática de los estudios económicos consideraron como medida de efectividad la supervivencia, la tasa de re-intervención, las tasas de reestenosis y eventos adversos cardiovasculares mayores. Los estudios se realizaron en varios países, cada uno con un contexto específico. En general, los estudios han demostrado que BMS eran más costo-efectivos que los DES en el horizonte temporal de un año, pero en el largo plazo y para pacientes de alto riesgo, DES mostró una mejor relación de costo-efectividad. Sólo un estudio brasileño estaba incluido y encontró que DES obtuvo mejores resultados que BMS al considerar la re-intervención como medida de efectividad.

Recomendaciones: En términos de costo-efectividad y teniendo en cuenta el contexto brasileño, son necesarios estudios que consideren todos los costos involucrados en el tratamiento, como los costos del *stent*, del procedimiento de colocación del *stent*, del tratamiento de las complicaciones y del uso de la terapia antiplaquetaria, y que también evalúen la calidad de vida de los pacientes. También se requiere la definición precisa de claros desfechos intermedios y finalísticos. Así que podremos llegar a una conclusión acerca de la costo-efectividad de los *stents* recubiertos de fármacos en Brasil.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.....	7
Quadro 2. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 18/05/2013.....	9
Quadro 3. Relação de estudos, custos considerados e resultados para sobrevida como medida de efetividade.....	14
Quadro 4. Relação de estudos, custos considerados e resultados para revascularização..	17
Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados para MACE evitada.	19
Quadro 6. Relação de estudos, custos considerados e resultados para reestenose.....	20

SUMÁRIO

1. PERGUNTA	7
2. INTRODUÇÃO	8
3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	9
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	10
5. RESULTADO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	12
5.1. Resultados de custo-efetividade dos estudos incluídos.....	12
5.2 Recomendações de agências internacionais de ATS	20
6. RECOMENDAÇÕES	21
REFERÊNCIAS.....	22

1. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a razão de custo-efetividade dos *stents* farmacológicos comparada aos *stents* convencionais no tratamento de pacientes com doença cardiovascular submetidos a intervenção cardíaca percutânea (ICP). Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico

População	Pacientes com angina estável ou síndrome coronariana (incluindo infarto agudo do miocárdio e angina instável) elegíveis à intervenção cardíaca percutânea
Intervenção	<i>Stents</i> farmacológicos: zotarolimo, novolimo, tacrolimo, everolimo, sirolimo, paclitaxel, micofenolatomofetil <i>Stents</i> não farmacológicos (convencionais)
Comparação	<i>Stent</i> farmacológico vs. <i>Stent</i> convencional <i>Stent</i> farmacológico vs. <i>Stent</i> farmacológico
Desfechos (Outcomes)	DESFECHOS DE EFETIVIDADE: Morte(cardíaca e não cardíaca) Infarto agudo do miocárdio (IAM) Eventos adversos cardíacos maiores (MACE) – incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), Reestenose Reintervenção (revascularização do vaso-alvo ou lesão alvo, por a intervenção cardíaca percutânea ou cirurgia)) Trombose intra- <i>stent</i> DESFECHOS DOS ESTUDOS ECONÔMICOS: Razão de custo-efetividade incremental Diferença de custos

Pergunta: O *stent* farmacológico é considerado custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença cardiovascular elegíveis à ICP?

2. INTRODUÇÃO

Como consequência do crescimento dos gastos em saúde, a busca pela eficiência na alocação dos recursos tem ocupado papel importante na pauta das discussões de políticas públicas. Uma questão central no pensamento econômico é que os recursos da sociedade são finitos frente à sua demanda. No caso do setor saúde, essa demanda encontra-se em contínuo crescimento, dada a alto grau de inovação tecnológico que caracteriza a área. Em virtude disso, existe um permanente conflito entre usos de recursos e a necessidade de escolher entre alocações alternativas (BRASIL, 2009).

Na saúde, novos procedimentos e novas técnicas de tratamento são incorporados pelos diversos profissionais de forma muitas vezes acelerada e mesmo antes da existência de evidências suficientes que comprovem sua segurança, eficácia e efetividade. Além disso, com muita frequência, as tecnologias na área da saúde não são substitutas; pelo contrário, tendem a ser complementares. Em parte, por conta desse caráter — não substitutivo, e em bom número de casos, cumulativo — vem ocorrendo um aumento das despesas que é diretamente proporcional ao aperfeiçoamento dos conhecimentos e equipamentos utilizados na detecção e cura das doenças. Esse aumento dos custos da atenção, e a necessidade de efetuar e justificar decisões de alocação de recursos nos orçamentos setoriais, enfatizam a importância de otimizar a relação entre custos e benefícios de saúde resultantes dos serviços prestados (BRASIL, 2009).

Esse parecer técnico científico pretende avaliar se o *stent* farmacológico é considerado custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença cardiovascular elegíveis à intervenção cardíaca percutânea.

3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 18/05/2013 nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase (Quadro 2). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Quadro 2. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 18/05/2013

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	((((((((((((((((((("Coronary Stenosis"[Mesh])) OR ("Death"[Mesh] OR "Death, Sudden, Cardiac"[Mesh])) OR ("Myocardial Infarction"[Mesh])) OR ("Thrombosis"[Mesh] OR "Venous Thrombosis"[Mesh] OR "Coronary Thrombosis"[Mesh])) OR (coronary disease)) OR ("Coronary Artery Disease"[Mesh] OR "Coronary Disease"[Mesh])) OR (coronary artery disease)) OR (coronary arteries)) OR (coronary angiography)) OR (coronary angiogram)) OR (intravascular ultrasound)) OR (major adverse cardiac event*)) OR (IVUS)) OR (MACE)) OR (TLR)) OR (target lesion revascularisation)) OR (stent thrombosis))) AND (((((((((((((((((((((drug-eluting <i>stent</i>*) OR (drug eluting <i>stent</i>*) OR ("Drug-Eluting Stents"[Mesh])) OR (SES)) OR (sirolimus-eluting <i>stent</i>*) OR (sirolimus eluting <i>stent</i>*) OR (paclitaxel-eluting <i>stent</i>*) OR (paclitaxel eluting <i>stent</i>*) OR (everolimus-eluting <i>stent</i>*) OR (everolimus eluting <i>stent</i>*) OR (zotarolimus-eluting <i>stent</i>*) OR (zotarolimus eluting <i>stent</i>*) OR (novolimus-eluting <i>stent</i>*) OR (novolimus eluting <i>stent</i>*) OR (tacrolimus-eluting <i>stent</i>*) OR (tacrolimus eluting <i>stent</i>*) OR (mycophenolic acid-eluting <i>stent</i>*) OR (mycophenolic acid eluting <i>stent</i>*) OR (cypher)) OR (taxus)) OR (xience)) OR (desyne)) OR (janus)) OR (endeavor)) OR (promus)) OR (bare metal <i>stent</i>*) AND (((cost-benefit analysis)) OR (cost-effectiveness analysis)) OR (cost-utility analysis))
Embase	bare AND 'metal'/exp AND <i>stent</i>\$ OR promus OR endeavor OR janus OR 'desyne'/exp OR 'xience'/exp OR 'taxus'/exp OR cypher OR mycophenolic AND 'acid'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR mycophenolic AND 'acid eluting' AND <i>stent</i>\$ OR 'tacrolimus'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'tacrolimus eluting' AND <i>stent</i>\$ OR novolimus AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'novolimus eluting' AND '<i>stent</i>'/exp OR 'zotarolimus'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'zotarolimus eluting' AND <i>stent</i>\$ OR 'everolimus'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'everolimus eluting' AND <i>stent</i>\$ OR 'paclitaxel'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'paclitaxel eluting' AND <i>stent</i>\$ OR 'sirolimus'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'sirolimus eluting' AND <i>stent</i>\$ OR ses OR 'drug'/exp AND eluting AND <i>stent</i>\$ OR 'drug eluting' AND <i>stent</i>\$ AND coronary AND 'disease'/exp OR coronary AND 'artery'/exp AND 'disease'/exp OR coronary AND 'stenosis'/exp OR cardiac AND 'death'/exp OR death, AND sudden, AND cardiac OR myocardial AND 'infarction'/exp OR 'thrombosis'/exp OR venous AND 'thrombosis'/exp OR coronary AND 'thrombosis'/exp OR coronary AND angiogram OR coronary AND 'angiography'/exp OR intravascular AND 'ultrasound'/exp OR ivus OR major AND adverse AND cardiac AND event\$ OR 'mace'/exp OR trl OR target AND lesion AND 'revascularisation'/exp OR '<i>stent</i>'/exp AND 'thrombosis'/exp AND 'cost utility'/exp AND 'analysis'/exp OR 'cost effectiveness'/exp AND 'analysis'/exp OR 'cost benefit'/exp AND 'analysis'/exp

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) de estudos econômicos e estudos econômicos primários que avaliassem indivíduos que foram submetidos à intervenção coronária percutânea, em uso de *stent* farmacológico comparado com *stent* convencional. Não houve restrição de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram selecionados 99 estudos e incluídos 10 publicados no período de 2009 a 2013. Foram selecionados estudos que realizaram revisão sistemática de estudos econômicos e estudos econômicos isolados, comparando *stent* farmacológico *versus* *stent* convencional ou comparação de *stents* farmacológicos. Além disso, foram incluídas avaliações de tecnologias de saúde sobre *stents* para o tratamento da doença cardiovascular.

Foram excluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, relatos de caso, revisões da literatura, revisões não sistemáticas e revisões sistemáticas de ECR.

A Figura 1 apresenta o diagrama com os estudos encontradas e selecionados para esse PTC.

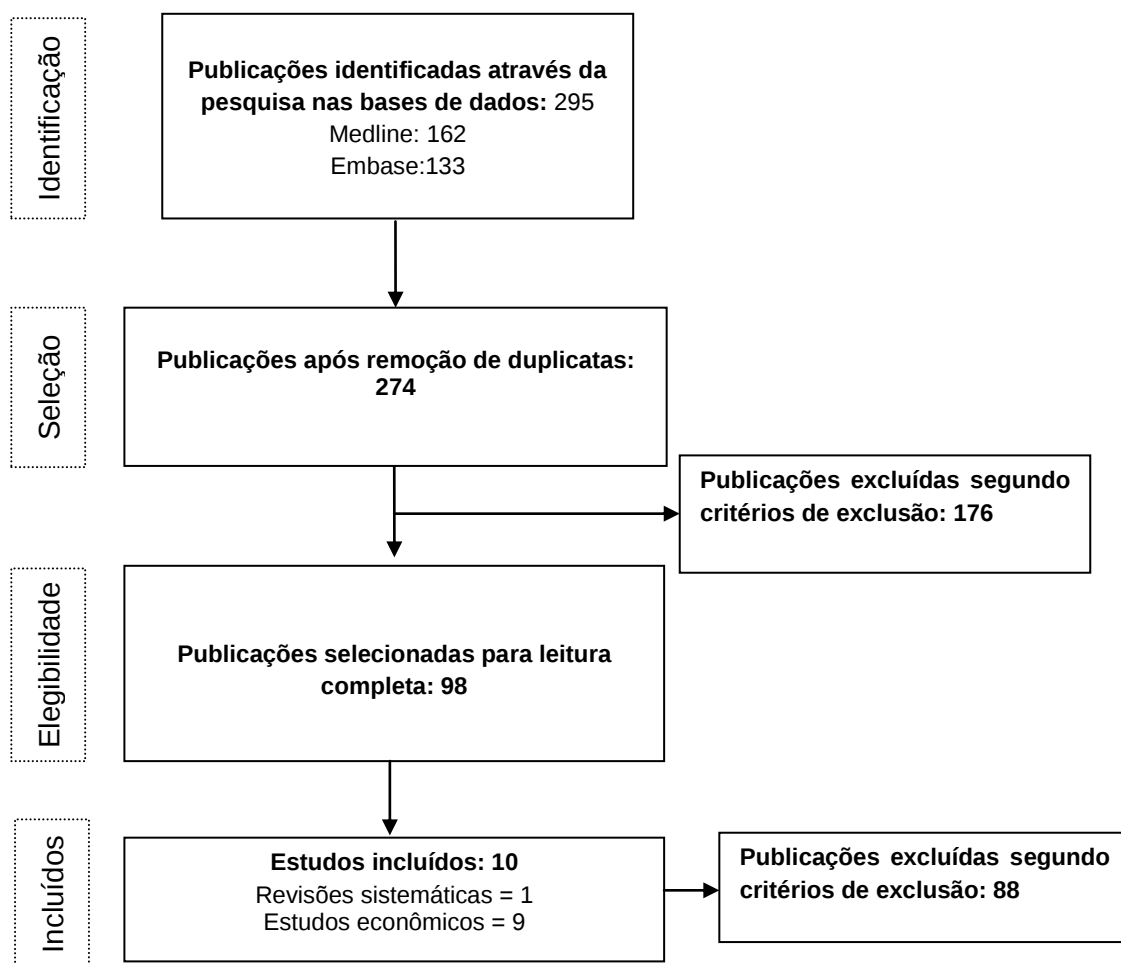


Figura 1. Diagrama de estudos encontradas e selecionados

5. RESULTADO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

5.1. Resultados de custo-efetividade dos estudos incluídos

Foram selecionados nove estudos econômicos e uma revisão sistemática. Os resultados de custo-efetividade estão sumarizados nos Quadros 3, 4, 5 e 6. Foram consideradas como medida de efetividade: sobrevida, reintervenção evitada, MACE evitada e reestenose evitada.

Sobrevida

Nos três estudos analisados que consideraram a sobrevida como medida de efetividade, realizados na Noruega, Reino Unido e Alemanha, observou-se que os custos dos tratamentos, independente do tipo de *stent* utilizado, apresentaram pequena variação. Quanto a efetividade, observou-se que o estudo de Bäümler *et al.*(2012) conduzido em um ano mostrou que BMS são mais custo-efetivos que DES. Entretanto, os demais, considerando período de 4 a 10 anos, mostraram melhor relação de custo-efetividade para DES.

Remak *et al* (2010) utilizaram o modelo de Markov na perspectiva do sistema nacional de saúde do Reino Unido comparando o *stent* eluidor de sirolimo (SES) ao *stent* convencional, utilizando dados de eficácia obtidos do ensaio clínico Endeavor que foi realizado por um período de quatro anos. As medidas de resultados avaliadas nesse ensaio clínico foram mortalidade, IAM e revascularização do vaso alvo, além de trombose tardia. Nesse estudo SES apresentou um resultado clínico superior ao BMS, com uma redução de 4% no número de mortes, 33% no IAM e 45% na revascularização do vaso alvo. Trombose tardia foi o único evento que demonstrou um aumento da incidência de 0,2% para SES em comparação a 0% para BMS. Em quatro anos, os custos totais com desconto foram de £5.739 para SES e de £5.636 para BMS. Os anos de vida ajustados por qualidade (QALY) com descontos foram 3,11 para SES e 3,08 para BMS. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi £3.757/QALY. Na análise de sensibilidade, os resultados foram sensíveis ao número de *stents* utilizados, duração de terapia com clopidogrel, percentual de IAM e variação nos escores de utilidade. Variando os parâmetros em análise de

sensibilidade probabilística, as análises demonstraram que o SES foi custo-efetivo no limiar de £20,000 em 62% das simulações, e 81% das simulações considerando limiar de £30,000. Os autores consideram difícil uma transposição dos resultados para o mundo real, contudo concluíram que o *stents* eluidor de sirolimo é considerado custo-efetivo para os pacientes que necessitam de *stent* na artéria coronária, durante um período de até quatro anos e usando premissas conservadoras.

Outro estudo realizou uma comparação dos DES (sem especificação) e BMS em base de dados administrativa na Alemanha. Os pacientes foram admitidos no hospital entre 2004 e 2005, e seguidos por um ano. Os resultados demonstraram custos médios de €12.714 e €11.714, respectivamente para DES e BMS. Diferença na sobrevida em um ano não foi estatisticamente significativa, mas após um ano 97,5% dos pacientes que utilizaram BMS e 97,36% dos que utilizaram DES estavam vivos, proporcionando uma RCEI de - €718.709/AVG. Os resultados da análise econômica confirmam que tratamento com DES é menos custo-efetivo que com BMS, considerando não haver diferenças estatisticamente significantes com relação à sobrevida e o custo ter sido mais elevado. A análise foi feita na perspectiva do provedor de cuidado e a disponibilidade a pagar de \$US 100.000 por AVG (BAÜMLER *et al*, 2012).

Wisløff *et al* (2011) conduziram um estudo utilizando um modelo de Markov comparando BMS com farmacológicos (SES e PES), em horizonte temporal de 5 anos. Foram utilizados dados provenientes de ensaio clínico e dados administrativos. Utilizando os dados do ensaio, observou-se que os BMS foram dominados por SES, já que esses apresentaram melhores resultados de efetividade a um custo mediano menor (\$21.400/AVG). Quando se utilizaram os dados de registros administrativos, BMS apresentaram piores resultados de efetividade e custo maior. A razão de custo efetividade incremental foi de \$4.900/AVG em horizonte temporal de cinco anos. Na análise de sensibilidade, ambos os DES foram considerados mais custo-efetivos considerando uma disponibilidade a pagar superior a €800. Em horizonte temporal de 10 anos os DES foram considerados mais custo-efetivos que o BMS. A disponibilidade a pagar considerada foi de €60.800, de acordo com as recomendações da Noruega.

Quadro 3. Relação de estudos, custos considerados e resultados para sobrevida como medida de efetividade

Estudo de custo-efetividade	Custos considerados	Resultados
Remaket <i>al</i> , 2010	Procedimento de realização do <i>stent</i> , repetição do procedimento, eventos cardíacos e cerebrovasculares.	RCEI = £3.757/QALY, em análise de 4 anos Custo DES = £ 5.739 QALY DES = 3,11 Custo BMS = £ 5.636 QALY BMS = 3,08 1£ = 2,73 R\$ (julho/2010) Variando os parâmetros, as análises demonstraram que o DES foi custo-efetivo no limiar de £20,000 em 62% das simulações, e no limiar de £30,000, em 81% das simulações. Resultado favorece DES (sirolimo).
Bäumleret <i>al</i> , 2012	Valores de reembolso de base de dados administrativa alemã.	RCEI = - € 718709 / AVG, em análise de 1 ano Custo SES = € 12714 Custo BMS = € 11714 1€ = 2,56 R\$ (julho/2012) Não houve diferença estatisticamente significativa com relação à sobrevida. Na análise de sensibilidade BMS dominam DES em 54,5% das replicações. Resultado favorece BMS.
Wisløffet <i>al</i> , 2011	Custo com tratamento do IAM, cirurgia, revascularização, custo por ano com doença cardíaca assintomática, custo 6 meses após a primeira vascularização, custo de 1 ano com clopidogrel, custo do <i>stent</i> .	<i>Dados de ECR</i> BMS dominado por SES Não há diferença de custo e efetividade entre SES e PES <i>Dados de registros administrativos</i> Benefício incremental de DES = 0,079 AVG Custo incremental = \$54 RCEI = €4900/ AVG, em um cenário de 5 anos. 1 € = 2,56 R\$ (julho/2011) BMS dominado por DES, em um cenário de 10 anos. Análise de sensibilidade: DES são mais custo-efetivos. Resultado favorece DES.

BMS: *stent* convencional; DES: *stent* farmacológico; RCEI: razão de custo efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; AVG: anos de vida ganhos; SES: *stent* eluidor desirolimo; PES: *Stent* eluidor paclitaxel

Reintervenção

Nos quatros estudos que utilizam a taxa de reintervenção como medida de efetividade, observou-se que houve menores taxas com o uso de DES que com o uso de BMS. Nos estudos conduzidos nos EUA (SCHAFFER *et al*, 2011 e AMIM *et al*, 2012), DES foram considerados custo-efetivos. No estudo conduzido na França (BARONE-ROCHETTE *et al*, 2013), DES apresentou melhor relação de custo-efetividade apenas para o grupo diabético com doença multivascular. Entretanto, os autores desse estudo consideram que se houvesse redução de €400,00 no preço do *stent*, DES passaria a ser custo-efetivo para todos os indivíduos. No estudo de Hung *et al* (2011), DES não foi considerado custo-efetivo, por estar acima da disponibilidade a pagar de Taiwan.

Foi conduzido estudo em pacientes comparando BMS e DES (sirolimo e paclitaxel) no Centro Wake Forest University Baptist no período de 2000-2005. Em três anos, a taxa absoluta de reintervenção (revascularização do vaso-alvo) foi de 15,2 eventos/100 pacientes com DES e 24,1 eventos/100 para BMS, como resultado, o custo cumulativo relacionado a reintervenção foi menor (US\$2.065) por paciente para os DES. Incluindo o custo do clopidogrel, a RCEI por revascularização do vaso alvo evitada com DES foi US\$4.731 (um ano), US\$4.703 (dois anos) e US\$6.379 (três anos). Este estudo revelou que os DES reduziram a necessidade de revascularização do vaso alvo em comparação aos BMS, com uma redução absoluta na revascularização do vaso-alvo de 8,8%. A RCEI em horizonte temporal de três anos foi US\$6.379 por revascularização do vaso alvo evitada, como resultado do uso prolongado de clopidogrel. Foi realizada análise de sensibilidade avaliando o efeito de variar o tempo de uso do clopidogrel e os custos dos *stents* em período de três anos. Como resultado, variando tanto o tempo de uso do clopidogrel quanto o custo do *stent*, obteve um impacto na RCEI de US\$20.752 por revascularização evitada. O DES apresentou menor custo e menor taxa de revascularização, na perspectiva do sistema de saúde dos EUA (SCHAFFER *et al*, 2011).

Foram retrospectivamente analisados pacientes com doença cardíaca estável tratados com DES (sirolimo e paclitaxel) ou BMS, em hospital universitário de Taiwan, de setembro de 2003 a

janeiro de 2005. Embora o DES tenha demonstrado redução na taxa de reintervenção (revascularização do vaso alvo) em dois anos após o implante do *stent*, os custos foram mais elevados, com isso a alternativa não foi considerada custo-efetiva comparado ao BMS em pacientes com doença cardíaca estável (HUNG *et al*, 2011).

A partir do estudo SPIRIT-IV (Stone *et al*, 2010) foi conduzido um sub-estudo de análise de custo-efetividade comparando dois tipos de *stents* farmacológicos: everolimo (EES) e paclitaxel (PES). Após dois anos, EES apresentou tendência de redução de procedimento de repetidas revascularizações ($p=0,20$) e procedimento de revascularização de lesão alvo ($p=0,02$) comparado a PES, contudo apresentou aumento do procedimento de revascularização de lesão não alvo ($p=0,37$). Resultados de análise de custo-efetividade demonstram, nas análises de sensibilidade, que a probabilidade de EES ser uma alternativa economicamente atrativa comparada ao PES foi de 85,7% nos EUA, na perspectiva do hospital (AMIN *et al*, 2012).

Barone-Rochette *et al* (2013) conduziram uma avaliação econômica utilizando modelo de Markov, com horizonte temporal de três anos, dados administrativos franceses. A análise foi realizada em quatro grupos: pacientes diabéticos com doença univascular, pacientes não diabéticos com doença univascular, pacientes diabéticos com doença multivascular e pacientes não diabéticos com doença multivascular. SES apresentam melhor custo-efetividade, considerando as taxas de reintervenção, apenas para o grupo diabético com doença multivascular. Entretanto, em análise de sensibilidade verificou-se que com redução de €400,00 no preço do SES, essa alternativa tornaria-se custo-efetiva para as quatro categorias analisadas. A disponibilidade a pagar considerada foi de €10.000 por revascularização evitada. Foi adotada a perspectiva do financiador público francês.

Quadro 4. Relação de estudos, custos considerados e resultados para revascularização.

Estudo de custo-efetividade	Custos considerados	Resultados
Schaferet <i>al</i> , 2011	<i>Stent</i> farmacológico (sirolimo e paclitaxel), <i>stent</i> convencional, despesas hospitalares, honorários médicos, clopidogrel.	RCEI = \$4731 / revascularização evitada, em análise de 1 ano RCEI = \$6379 / revascularização evitada, em análise de 3 anos 1 \$ = 1,75 R\$(julho/2011) Taxa de revascularização DES = 15,2% Taxa de revascularização BMS = 24,1% Resultado favorece DES.
Hunget <i>al</i> , 2011	Custos iniciais: despesas hospitalares com a intervenção. Custos do seguimento: ambulatoriais, medicamentos, qualquer admissão por razões cardíacas	RCEI = NT\$ 546.444 / revascularização evitada , em análise de 2 anos 1 NT\$= 0,054 R\$ (julho/2011) Taxa de revascularização DES = 12% Taxa de revascularização BMS = 22% Custos DES = NT\$ 352.495 Custos BMS = NT\$ 298.947 DES considerado alternativa não custo-efetiva comparado ao BMS. Resultado favorece BMS.
Amin <i>et al</i> , 2012	Custo do <i>stent</i> , procedimento de realização do <i>stent</i> , cirurgia de revascularização. <i>Comparação entre everolimo (EES) e paclitaxel (PES)</i>	Taxa de revascularização EES = 14,2% Taxa de revascularização PES = 16,2% Custo incremental de EES= - \$273 1\$= 2,04 R\$(julho/2011) Análise de sensibilidade: a probabilidade EES ser uma alternativa economicamente atrativa comparada ao PES foi de 85,7%. Resultado favorece EES.
Barone-Rochette <i>et al</i> , 2013	Hospitalização inicial, custo do implante do <i>stent</i> , novas hospitalizações e medicação.	DES apresenta melhor custo-efetividade apenas para o grupo diabético com doença multivascular. Se há redução de €400,00 no preço do <i>stent</i> , DES passa ser custo-efetivo para os quatro grupos (diabético com doença univascular, não diabético com doença univascular, diabético com doença multivascular e não diabético com doença multivascular). Resultado favorece DES com redução de custo de €400,00. 1 €= 2,91 R\$ (julho/2011)

BMS: *stent* convencional; DES: *stent* farmacológico; RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental; EES; *stent* eluidor de everolimo; PES: *stent* eluidor de paclitaxel

MACE evitada

Apenas um estudo analisado considerou MACE evitada como medida de efetividade. Considerando a disponibilidade a pagar italiana, os autores concluíram que DES (sirolimo e paclitaxel) apresentaram vantagens clínicas e uma relação de custo-efetividade razoável apenas para o subgrupo de pacientes com alto risco de revascularização (Varani *et al.*, 2010).

Varani *et al.*(2010), em estudo de coorte com dois anos de acompanhamento conduzido na Itália, avaliou a custo-efetividade dos DES em comparação a um *mix* de *stents* (DES e BMS) e a BMS. Nessa coorte, foram avaliados os desfechos morte, eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE), reintervenção (revascularização do vaso alvo) e trombose intra-*stent*. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre DES e BMS apenas na taxa de revascularização do vaso alvo para o subgrupo de pacientes com alto risco para reintervenção. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes que utilizam DES e um *mix* de DES e BMS. Para a análise de custo-efetividade foi considerado o evento MACE. Na comparação entre DES e BMS para pacientes com baixo risco de reintervenção, DES foi dominado por BMS, pois BMS apresentaram menor custo e maior efetividade. Para pacientes com alto risco de reintervenção, a RCEI foi de €11.247,00 por MACE evitada. Na comparação entre DES e um *mix* de *stents* a RCEI foi de €16.050 por MACE evitada (pacientes com baixo de revascularização) e €10.279 por MACE evitada (pacientes com alto risco de reintervenção). Os autores concluíram que DES apresentaram vantagens clínicas e uma relação de custo-efetividade razoável apenas para o subgrupo de pacientes com alto risco de reintervenção. Em pacientes com doença multivascular, o uso exclusivo de DES não apresenta qualquer vantagem e tem altos custos em comparação com o uso de um *mix* de *stents*.

Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados para MACE evitada.

Estudo de custo-efetividade	Custos considerados	Resultados
Varani <i>et al</i> , 2010	Custo do stent (sirolimo e paclitaxel) e do procedimento, derivados do índice de grupos de doenças relacionadas do governo italiano.	<i>Todos os pacientes</i> RCEI= € 28669 / MACE evitado, em análise de 1 ano <i>Pacientes com alto risco de revascularização</i> RCEI = € 10194 / MACE evitado, em análise de 1 ano RCEI = € 11247 / MACE evitado, em análise de 2 anos 1 € = 2,2383 R\$ Taxa de MACE DES = 19,0% Taxa de MACE BMS = 24,2% Resultado favorece DES para pacientes com alto risco de revascularização.

BMS: *stent* convencional; DES: *stent* farmacológico; RCEI-: Razão de Custo Efetividade Incremental; MACE: eventos adversos cardiovasculares maiores

Apenas uma RS foi incluída na seleção. Nesta foram selecionados 19 estudos de avaliação econômica comparando DES e BMS, a maioria na perspectiva do provedor de saúde e com horizonte temporal de um ano. Foram realizadas análises de subgrupos considerando pacientes diabéticos, o diâmetro do vaso, a extensão da lesão, lesão de um ou mais vasos e número de *stents* utilizados. Os principais DES utilizados foram os eluidores de sirolimo e paclitaxel. Os DES apresentaram custos mais elevados na maioria dos estudos, sendo que as maiores variações de custos entre DES e BMS foram observados nos EUA, Canadá, Itália e Alemanha, e menor no Reino Unido, Austrália, Espanha e Japão. Foram observados que eventos como sobrevida e ocorrência de IAM foram semelhantes entre os grupos. O DES apresentaram elevado custo (>700 euros), pequena redução de repetidos procedimentos de revascularização e pouco ganho em qualidade de vida. Com isso, os autores concluem que os estudos apresentaram uma desfavorável razão de custo efetividade para o DES. Contudo, indicam que DES pode ser considerado custo-efetivo para pacientes com lesões coronarianas com alta propensão de reestenose, como no caso de grandes lesões, lesões em vasos estreitos ou pacientes diabéticos.

Reestenose

Estudo prospectivo foi realizado em três hospitais privados do estado do Rio de Janeiro, Brasil, em pacientes atendidos no sistema de saúde suplementar, comparando PES e BMS em 48 meses de seguimento (média de 26 meses entre setembro de 2003 a dezembro de 2007). Nesse estudo, os SF foram utilizados preferencialmente para lesões complexas e/ou pacientes diabéticos. DES apresentaram maior taxa de reestenoses e o benefício líquido necessitou de incremento de R\$7.238,16. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$90.476,97 por reestenose evitada, demonstrando não ser considerado uma alternativa custo-efetiva para o Brasil (FERREIRA *et al*, 2010).

Quadro 6. Relação de estudos, custos considerados e resultados para reestenose.

Estudo de custo-efetividade	Custos considerados	Resultados
Ferreira <i>et al</i> , 2010	Stents (BMS ou PES), manejo da reestenose, cirurgia de revascularização.	RCEI = R\$90.476,97 / reestenose evitada, em análise de 26 meses Custo incremental = R\$ 7238,16 Efetividade incremental = 7,7% Resultado favorece BMS.

BMS: *stent* convencional; PES: *stent* eluidor de paclitaxel; RCEI: Razão de Custo Efetividade Incremental

5.2 Recomendações de agências internacionais de ATS

Foi encontrado um elaborado pelo sistema de saúde britânico *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicados em 2003 e atualizado em 2008, que para intervenção coronariana percutânea recomenda o uso de *stent* farmacológico nos casos em que a artéria alvo tenha menos de 3 mm de calibre (diâmetro interno) ou a lesão seja maior do que 15 mm e a diferença de preço entre os *stents* farmacológicos e *stents* de metal seja menor do que £300 (NICE 2003; NICE, 2008).

6. RECOMENDAÇÕES

Alguns estudos indicam que DES, de uma maneira geral, poderiam ser custo-efetivos quando usados em pacientes elevada propensão de reestenose, como em pacientes com lesões longas, lesões em vasos estreitos, ou em pacientes com diabetes. No entanto, em condições reais, a redução absoluta na taxa de reintervenção com uso de DES em comparação com BMS é pequena. Devido ao protocolo orientado de seguimento angiográfico que é utilizado para verificar reestenose em ensaios clínicos, e considera o evento independente da ocorrência de sintomas, alguns estudos superestimaram a melhoria absoluta com uso de DES contra BMS, por considerarem também a reestenose assintomática. Estudos baseados em dados reais mostram um número menor de reintervenções e, portanto, reduções absolutas menores. A pequena redução absoluta nas taxas de reintervenção, em combinação com um pequeno ganho de qualidade de vida de um curto período de tempo, resulta em poucos QALYs ganhos. Portanto, para a maioria dos pacientes, a relação custo-eficácia dos DES em comparação com BMS é desfavorável.

DES poderá ser considerada uma alternativa atrativa com a redução de seu preço. No entanto, nesse cenário, provavelmente os preços do BMS também diminuirão. Além disso, o uso generalizado de DES e o consequente risco de trombose tardia estão criando um novo fenômeno clínico: a dependência de longo prazo de terapia antiplaquetária dupla, o que cria um custo adicional que precisa ser considerado.

Em termos de custo-efetividade conclui-se que, para a realidade brasileira, são necessários estudos de avaliações econômicas que considerem todos os custos envolvidos no tratamento, o que engloba o *stent*, o procedimento, o tratamento de complicações, o uso de terapia antiplaquetária, além da qualidade de vida dos pacientes. É necessária também a definição precisa de desfechos finalísticos e intermediários de forma mais clara. Só assim será possível chegar a uma conclusão a respeito do custo-efetividade dos *stents* farmacológicos para o Brasil.

REFERÊNCIAS

- AMIN, A. P. *et al.* Cost-effectiveness of everolimus versus paclitaxel eluting *stents* for patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from SPIRIT-IV Trial). **Am J Cardiol**, v. 110, n. 6, p. 765-770. Sep 15 2012.
- ANTMAN, E. M. e BRAUNWALD E. Infarto do Miocárdio com supradesnivelamento do Segmento ST: Patologia, Fisiopatologia e características clínicas. In: BRAUNWALD **Tratado de Doenças Cardiovasculares**. 7ª ed. 2006.
- BARONE-ROCHETTE Getal. The favorable price evolution between bare metal *stents* and drug eluting *stents* increases the cost effectiveness of drug eluting *stents*. **Int J Cardiol**, Pii, Jan 19 2013
- BASSAND, J. P. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. **Eur Heart J**, v. 28, n. 13, p. 1598-1660, Jul 2007
- BÄUMLER, M. *et al.* Cost effectiveness of drug-eluting *stents* in acute myocardial infarction patients in Germany: results from administrative data using a propensity score-matching approach. **Appl Health Econ Health Policy**. v. 10, n. 4, p. 235-248. Jul 1 2012
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2009** : uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- BRATS. *Stents* farmacológicos e *stents* metálicos no tratamento da doença arterial coronariana. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), número 8, Junho 2009. Disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/brats/2009/BRATS8.pdf.
- BRAUNWALD, E. *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 7, p.1366-1374, Oct 2 2002.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Drug Eluting *Stents* in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. 2012a. Disponível em: <http://www.cadth.ca/en>
- CANNON P. C. e BRAUNWALD E. Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem supradesnivelamento do Segmento ST. In: In BRAUNWALD **Tratado de Doenças Cardiovasculares**. 7ª ed. 2006.
- CARDOSO, C. O. *et al.* Perfil de uso dos *stents* farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 6, p. 356-361, Dec 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0066-782x2007001800002&script=sci_arttext. Acesso: 08/07/2013
- CÉSAR, L. A. M. *et al* Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. **Arq Bras Cardiol**, v. 83, n. supl. 2, p. 3-43, 2004.

DATASUS. Sistema de Informações hospitalares - SIH: Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em: 18/07/2013

DUNCAN, 2010 in (**Mortalidade por doenças crônicas no Brasil**: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009) <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf>. Acesso em 02/07/2013.

FERREIRA E. *et al.* Análise de custo-efetividade dos *stents* farmacológicos e não farmacológicos na doença coronariana. **Arq Bras Cardiol**, 94(3): 306-312. 2010.

FOX, K. *et al* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v. 27, n. 11, p. 1341-1381, Jun 2006.

FRANÇA, L. H. G. e PEREIRA, A. H. Atualização sobre endopróteses vasculares (*stents*): dos estudos experimentais à prática clínica. **J Vasc Bras**, v. 7, n. 4, p. 351-363, 2008

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman.As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw Hill, 11ª ed, 2006.

HUNG, C. S. *et al.* Cost-effectiveness of drug-eluting *stents* in patients with stable coronary artery disease. **J Formos Med Assoc**, v. 110, n. 2, p. 109-114, Feb 2011

LÚCIO, J. M. G. Representações sociais de adultos jovens que vivenciam a doença arterial coronariana. (Mestrado em Enfermagem. Área de Concentração: Filosofia, Saúde e Sociedade). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005

MATTOS, M. A. D. *et al.* Tendência temporal de letalidade hospitalar por infarto agudo do miocárdio: 1994-2003. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 5, p. 416-421, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE, Portaria Nº726, de 6 de dezembro de 1999, DO 234-E, de 8/12/99

NEYT M. *et al.* Cost-effectiveness analyses of drug eluting *stents* versus bare metal *stents*: a systematic review of the literature. **HealthPolicy**, v. 91, n. 2, p. 107-120, Jul 2009.

OMS. Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2004. Disponível em: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf

PESARO, A. E. *et al.* Infarto agudo do miocárdio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 2, p. 214-20, Abr-Jun 2004.

PIEGAS L. S. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 6, supl. 2, p. e179-e-264, 2009.

RASSI, A. JR *et al.* Otimização do tratamento medicamentoso na doença arterial coronariana: tarefa para o subespecialista? **Arq Bras Cardiol**, v. 83, n. 3, p. 187-188, Sep 2004.

REMAK E. *et al.* Cost-effectiveness of the Endeavor *stent* in de novo native coronary artery lesions updated with contemporary data. **EuroIntervention**, v. 5, p. 826-32, 2010.

SCHAFER, P. E. *et al.* Cost-effectiveness of drug-eluting *stents* versus bare metal *stents* in clinical practice. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 4, n. 4, p. 408-415, Jul 2011.

SPOSITO, A. C. *et al.* IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, suppl. 1, p. 2-19, 2007.

STEFANINI, G. G. e HOLMES JUNIOR, D. R. Drug-Eluting Coronary-Artery *Stents*. **N Engl J Med**, v. 368, p. 254-265, 2013.

STONE, G. W. *et al.* Everolimus-Eluting versus Paclitaxel-Eluting *Stents* in Coronary Artery Disease. **N Engl J Med**, v. 362, p. 1663-1674, May 6, 2010.

VARANI *Eet al.* Long-term clinical outcomes and cost effectiveness analysis in multivessel percutaneous coronary interventions: comparison of drug-eluting *stents*, bare-metal *stent* and a mixed approach in patients at high and low risk of repeat revascularisation. **EuroIntervention**, v. 5, n. 8, p. 953-961, Apr 2010.

WISLØFF, T.; ATAR, D.; KRISTIANSEN, I. S. Cost Effectiveness of Drug-Eluting *Stents* as Compared With Bare Metal *Stents* in Patients With Coronary Artery Disease. **Am J Ther.** Aug 4 2011.



CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

