

Cateter Balão Farmacológico no
tratamento da reestenose coronariana
intra-stent

Nº 169
Julho/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: <http://conitec.gov.br>



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.



Cabe 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
3.	A TECNOLOGIA	6
4.	ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS	8
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	23
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	26
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	27
9.	CONSULTA PÚBLICA	27
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	28
11.	DECISÃO.....	28
12.	REFERÊNCIAS	29



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cateter Balão Coronariano Farmacológico

Indicação: Tratamento da reestenose intra-*stent*

Demandante: Advocacia Geral da União - Procuradoria Seccional da União em Uberlândia

Contexto: A incorporação do cateter balão farmacológico para a reestenose intra-*stent* foi avaliada num primeiro momento em 2013 quando a CONITEC deliberou por sua não incorporação até que o *stent* farmacológico fosse avaliado para tratamento da mesma doença. Com a incorporação do *stent* farmacológico no SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 29 de 28 de agosto de 2014, uma nova demanda para incorporação do cateter balão farmacológico foi apresentada. A reestenose intra-*stent* ocorre pela hiperplasia mio-intimal excessiva, reobstruindo a luz do vaso coronariano. Os tratamentos existentes no SUS para essa doença consistem na angioplastia através de cateter balão comum (não farmacológico), intervenção cirúrgica para revascularização e implantes de *stent* convencional e, agora também, de *stent* farmacológico.

Pergunta estruturada: O uso do cateter balão farmacológico é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com reestenose intra-*stent* quando comparado ao cateter balão comum e ao *stent* farmacológico?

Evidências científicas: As evidências científicas parecem indicar que o uso do cateter balão farmacológico pode reduzir a perda tardia de luz no vaso e o risco de eventos adversos cardíacos maiores quando comparado com a angioplastia com balão comum, possuindo resultados semelhantes quando comparado ao implante 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 farmacológico 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 o justifique.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, por unanimidade, deliberaram por recomendar a não incorporação do cateter balão farmacológico para a reestenose intra-*stent*.



Consulta Pública: A consulta pública obteve apenas uma contribuição relacionada à tecnologia avaliada, onde foram mencionados 05 estudos por uma empresa fabricante do cateter balão farmacológico que demonstravam a sua não inferioridade em relação ao stent recoberto, sendo que em um deles, os resultados seriam superiores ao stent farmacológico. Não houve manifestações dos fabricantes sobre uma eventual redução de preços da tecnologia, importante barreira à incorporação, tampouco os estudos mencionados demonstraram claramente a superioridade da tecnologia em relação ao stent farmacológico que pudesse resultar num impacto econômico positivo para o sistema.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/07/2015 deliberaram, por unanimidade, ratificar a recomendação de não incorporar o cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose intra-stent.

Decisão: Foi publicada a portaria nº 35, de 27 de julho de 2015, da decisão de não incorporar o cateter balão farmacológico para o tratamento de pacientes com reestenose coronariana intra-stent no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Publicação no DOU nº 141 de 27 de julho de 2015, pág. 57.



2. A DOENÇA

A doença arterial coronariana (DAC) representa a principal causa de óbito no mundo, estando entre as patologias de maior impacto clínico e financeiro. 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 oxigênio¹.

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)².

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%³, segundo a literatura.

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 arterial³.

Segundo dados obtidos no sistema Tabnet do DATASUS⁴, no ano de 2013 foram emitidas 61240 Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) para a realização de angioplastias com implante de stents no Sistema Único de Saúde (SUS). Considerando que um dos procedimentos contabilizados prevê a colocação de dois stents, o número total de stents implantados seria de 82560. No ano de 2014, houve um aumento desta demanda na ordem de 3,3%, representando um total de 63107 AIHs para angioplastias com 85387 stents implantados⁴. Neste levantamento, foram apurados os números correspondentes aos seguintes procedimentos:

0406030030 – ANGIOPLASTIA C/ IMPLANTE DE STENT

0406030022 – ANGIOPLASTIA C/ IMPLANTE DE DOIS STENTS

0406030073 – ANGIOPLASTIA EM ENXERTO CORONARIANO (C/ IMPLANTE DE stent)



Considerando uma incidência de reestenose intra-*stent* em 20,7%³ dos casos e o mesmo crescimento do número de procedimentos observado entre 2013 e 2014, o número de reestenoses intra-*stents* projetado para 2015 será de aproximadamente 18258 casos.

Tratamento

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. O cateter balão disponível atualmente no SUS é o comum (não farmacológico) ao preço de R\$ 500,00 (Código 0702040088) e a angioplastia coronariana está incorporada ao preço de R\$ 1.575,72 (Código 0406030014)⁵.

A Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (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 cita 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) e de localização intra-*stent* devem ser submetidas a angioplastia com balão e nas demais, longas e proliferativas, deve-se considerar o implante de um novo *stent* farmacológico. Para pacientes que apresentam padrão proliferativo envolvendo bordos e até promovendo oclusão do vaso, o resultado inicial pode até ser bem-sucedido com o cateter balão comum, porém as taxas de nova recorrência são elevadas, acima de 50%, atingindo até 70% dos enfermos assim tratados⁶.

O 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) recomenda o uso do *stent* farmacológico para o tratamento da reestenose intra-*stent*. Essa recomendação foi resultado da análise e observações dos estudos clínicos encontrados e dos critérios adotados por vários outros países⁷. 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 tardia³. A escolha do novo modelo de *stent* farmacológico para esse tipo de tratamento 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, por exemplo, pode amparar a utilização de um mesmo tipo de *stent* farmacológico previamente utilizado, 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 utilizado³.

O implante do *stent* farmacológico no SUS foi deliberado pela CONITEC em seu relatório de recomendação nº 111, indicando sua utilização apenas para as intervenções endovasculares cardíacas e extracardíacas em pacientes diabéticos e com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm)⁸. Sua incorporação no SUS se deu por meio da Portaria SCTIE/MS nº 29 de 28 de agosto de 2014.

3. A TECNOLOGIA

O cateter balão farmacológico 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 mm². O Paclitaxel é uma droga quimioterápica potente prescrita em tratamentos de neoplasia que interfere o processo de divisão (multiplicação) celular.

Indicação aprovada na Anvisa: Lesões (uso primário em caso de estenose ou oclusão) inclusive pequenas veias; estenose residual após balão ou reestenose intra-*stent*; pré e pós-dilatação durante implante de *stent* coronário; oclusão vascular iminente ou aguda⁹.

Indicação proposta: Tratamento de reestenose intra-*stent*

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 parece ser uma vantagem em relação aos *stents* farmacológicos cuja entrega da droga pode ser inconsistente devido à sua área de contato cobrir apenas 15% da parede do vaso, sendo nesta pequena área onde a adesão da droga ocorre¹⁰.

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 a transluminal percutânea (ACPT) ou outras técnicas intervencionais; pacientes com fração de ejeção <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.

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 executada⁹.

Levantamento Mercadológico

As empresas BBraun, Biotronik, Boston Cientific, Eurocor e Medtronic atuam no mercado brasileiro e são fabricantes do cateter balão farmacológico. Em consulta à base de dados da ANVISA, foram encontrados os seguintes modelos com registro vigente:

CATETER PTCA DE TROCA RÁPIDA PANTERA - Biotronik AG – Suíça

Registro: 80224390157 - Vencimento do Registro: 15/09/2018

SEQUENT PLEASE - CATETER BALÃO FARMACOLÓGICO DE TROCA RÁPIDA - B.Braun – Alemanha

Registro: 80136990654 - Vencimento do Registro: 31/03/2020



CATETER BALÃO PARA PTCA COM ELUIÇÃO DE PACLITAXEL DIOR - Eurocor GmbH - Alemanha

Registro: 80102510982 - Vencimento do Registro: 04/07/2016

No sentido de obter informações de preços do dispositivo, as empresas detentoras do registro foram consultadas, no entanto somente a Biotronik do Brasil respondeu ao pedido de cotação, estimando em R\$ 6.580,00 o cateter balão coronariano modelo Pantera LUX.

Na primeira demanda para incorporação do cateter balão farmacológico analisada pela CONITEC, a empresa demandante, BBraun, propôs o preço de R\$ 4.700,00 para o seu produto, modelo Sequent Please.

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma nova busca na literatura, compreendendo o período entre 01/01/2013 até 20/02/2015 posterior à busca realizada quando da elaboração do primeiro relatório sobre a incorporação do cateter balão farmacológico. Essa busca ocorreu no sentido de verificar se alguma nova evidência relevante foi disponibilizada após a primeira demanda, sendo que para o período anterior, foram consideradas as mesmas evidências contidas no primeiro relatório para incorporação. Foram avaliados apenas os estudos que se enquadravam nos critérios estabelecidos da pergunta PICO (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* farmacológico?

TABELA 01. PERGUNTA ESTRUTURADA (PICO)

População	Pacientes com reestenose intra- <i>stent</i> (ISR)
Intervenção (tecnologia)	Cateter balão farmacológico
Comparação	Cateter balão comum e <i>stent</i> farmacológico
Desfechos (Outcomes)	Taxas de reestenose e eventos cardíacos adversos maiores
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), preferencialmente



No primeiro relatório, foram apresentadas nove publicações sobre a eficácia e a segurança do uso do cateter balão farmacológico no tratamento de pacientes com ISR, comparando-o com o cateter balão coronariano comum ou com o *stent* farmacológico no tratamento da reestenose intra-*stent*: Scheller 2006¹¹, Scheller 2008¹², Unverdorben 2009¹³, Habara 2011¹⁴, Scheller 2012¹⁵, Rittger 2012¹⁶, Wöhrle 2012¹⁷, Byrne 2012¹⁸ e Indermuehle 2013¹⁹. Na avaliação da qualidade destas evidências, foram detectadas as seguintes 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 declarado com empresas fabricantes 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. 2006¹¹</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).



Estudo	Tipo de estudo	População	Comparadores	Resultados
<i>Scheller et al. 2008</i> ¹² <i>Two year follow-up after 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	<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>



Estudo	Tipo de estudo	População	Comparadores	Resultados
<i>Unverdorben et al. 2009</i> ¹³ <i>Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis.</i>	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>
<i>Habara et al. 2011</i> ¹⁴ <i>Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis.</i>	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>



Estudo	Tipo de estudo	População	Comparadores	Resultados
<i>Scheller et al. 2012</i> ¹⁵ <i>Long-term follow-up after 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=54; grupo cateter balão convencional, n=54. 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).
<i>Rittger 2012</i> ¹⁶ <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>	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	Grupo cateter balão farmacológico, n=72; grupo cateter balão convencional, n=38. 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 (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio). 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<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<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.



Estudo	Tipo de estudo	População	Comparadores	Resultados
<i>Wöhrle 2012¹⁷</i> <i>SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuentPlease paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study.</i>	Estudo prospectivo (registry) multicêntrico internacional	Pacientes com reestenose intra-stent coronariano farmacológico e metálico	Não se aplica	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<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 cateter balão farmacológico com ou sem implantação de <i>stent</i> metálico adicional (p=0,31).
<i>Byrne 2012¹⁸</i> <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>	Ensaio clínico randomizado (de não inferioridade)	Pacientes com reestenose intra-stent coronariano farmacológico (<i>limus-stents</i>)	Cateter balão com paclitaxel versus <i>stent</i> recoberto por paclitaxel versus cateter balão convencional	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)<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;



Estudo	Tipo de estudo	População	Comparadores	Resultados
<i>Indermuehle 2013¹⁹ 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).



A busca complementar realizada compreendeu publicações no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2015, representando o tempo decorrido desde a elaboração do relatório inicial referente à primeira demanda apresentada à CONITEC. Foram utilizadas como palavras chave os termos: “*Drug Coated Balloon Paclitaxel Restenosis In Stent*” e a estratégia de busca: “*Drug[All Fields] AND Coated[All Fields] AND Balloon[All Fields] AND Restenosis[All Fields] AND ("stents"[MeSH Terms] OR "stents"[All Fields] OR "stent"[All Fields])*”. Na Cochrane Library foram encontrados 2 registros, mas sem aderência necessária à pergunta estruturada; no Centre for Reviews and Dissemination foi encontrada uma meta-análise publicada em 2013; e na Pubmed foram encontrados 51 publicações, das quais, após leitura do título e *abstracts* permaneceram apenas 03 com aderência à pergunta estruturada e disponibilidade de acesso ao texto completo. Segue um resumo dos 04 achados na literatura após 2013:

*Speck U, et al.*²⁰ publicaram um artigo de revisão baseado nos estudos mais relevantes sobre o histórico e as possibilidades de uso do cateter balão farmacológico nos últimos 13 anos. Num estudo citado no artigo, o cateter balão farmacológico foi usado para tratamento de reestenose intra-*stent* devido a alta incidência de estenose recorrente já esperada nos pacientes com *stents* implantados. A randomização entre o cateter balão farmacológico e o cateter balão comum teve a participação de 5 centros com o melhor cegamento possível dos pesquisadores em relação ao tratamento e avaliação de angiografias por núcleos independentes para reduzir dúvidas que poderiam surgir sobre os resultados de efetividade. A perda tardia da luz no vaso após 6 meses foi de $0.81 \pm 0.79\text{mm}$ no grupo controle contra $0.11 \pm 0.45\text{mm}$ ($P < 0.001$) no grupo tratado com o cateter balão farmacológico. Durante um período de 2 anos, a realização de revascularização da lesão alvo no grupo tratado com cateter balão comum foi de 21 de 54 pacientes (38,9%), enquanto que no grupo do cateter balão farmacológico foram apenas 3 de 54 pacientes (5,6%).

*Bo Xu, et al.*²¹ realizaram um estudo clínico randomizado multicêntrico para verificar a eficácia e segurança do cateter balão farmacológico recoberto com Paclitaxel em comparação ao *stent* farmacológico (também com Paclitaxel) no tratamento da reestenose intra-*stent* em população não europeia. O estudo foi conduzido com 220 pacientes que, após receberem o tratamento com o cateter balão farmacológico ou com o *stent* farmacológico, tiveram um seguimento por nove meses em relação aos desfechos monitorados. Não houve diferença entre os grupos tratados em termos de pacientes, lesões ou características de procedimentos. O desfecho principal foi a perda tardia de luz no vaso. Como resultados, a perda luminal tardia para o grupo do cateter balão farmacológico não foi significativamente inferior ao grupo do



stent farmacológico (0.46 - 0.51 mm vs. 0.55 - 0.61 mm; 95% CI; 0.23 - 0.10). A taxa de reestenoses binárias e eventos clínicos também não foi significativamente diferente entre os grupos. Os autores concluem que a angioplastia com o cateter balão farmacológico não é inferior à angioplastia com *stent* farmacológico quando utilizados no tratamento da reestenose intra-*stent* e que o cateter balão farmacológico oferece uma alternativa segura para o tratamento sem necessidade de implantes adicionais de novos *stents*.

*Kwong, et al.*²² realizaram meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do cateter balão farmacológico em relação ao *stent* farmacológico e ao cateter balão comum. Foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados na revisão, totalizando 861 pacientes. Quando comparado com o *stent* farmacológico, não houve diferença significativa em relação à revascularização da lesão alvo, eventos adversos cardíacos maiores (MACE), mortalidade, infarto do miocárdio e trombose. Resultados similares foram apresentados para a população com reestenose intra-*stent*. Também não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos em relação à perda tardia de luz no vaso, diâmetro mínimo do lumen e reestenoses binárias. Quando comparado ao cateter balão comum, houve significativa diferença estatística a favor do cateter balão farmacológico na redução de revascularização da lesão alvo (OR 0.27, 95% CI 0.15 - 0.48), MACE (OR 0.30, 95% CI 0.20 - 0.44) e mortalidade (OR 0.39, 95% CI 0.16 - 0.92). O uso do cateter balão farmacológico também esteve associado à significativa redução na perda tardia de luz no vaso intra-*stent* (MD -0.61, 95% CI -0.77 a -0.46), diâmetro mínimo do lumen intra-*stent* (MD 0.68, 95% CI 0.50 - 0.85) e reestenose binária intra-*stent* (OR 0.12, 95% CI 0.06 - 0.34). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao infarto do miocárdio. O autor conclui que esse trabalho reafirma que o uso do cateter balão farmacológico é eficaz e seguro comparável ao *stent* farmacológico e superior ao cateter balão comum em relação à revascularização da lesão alvo, MACE e mortalidade.

*Navarese et al.*²³ 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.¹⁴, Scheller et al.^{11, 12, 15}, Unverdorben et al.¹³, Rittger¹⁶). 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)²³.



TABELA 03. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE DE NAVARESE et al.

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. ¹⁴	2011	Single centre	Single	Sequent please	POBA	ISR of SES	50	25	25	23	24	6
PACCOATH ISR I AND II ^{11,12,15}	2008	Multicentre, Germany	Double	Paccocath	POBA	ISR of BMS or DES	108	54	54	49	48	24
PEPCAD II ISR ¹³	2009	Multicentre, Germany	Unblinded	Sequent please	DES*	ISR of BMS	131	66	65	57	59	12
PEPCAD-DES ¹⁶	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 DE NAVARESE et al.

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

MI = Myocardial infarction, TLR = Target lesion revascularisation



TABELA 05. RESUMO DOS DESFECHOS ANGIOGRÁFICOS DA META-ANÁLISE DE NAVARESE et al.

Study	Angiographic follow-up (n)		Binary restenosis		Late luminal loss	
	DCB	Control	DCB	Control	DCB	Control
Habara et al. ¹⁴	23	24	2	15	0.17 ± 0.45	0.72 ± 0.56
PACCOCATH ISR I AND II ^{11,12,15}	49	48	3	24	0.14 ± 0.46	0.81 ± 0.79
PEPCAD II ISR ¹³	57	59	4	10	0.19 ± 0.39	0.45 ± 0.68
PEPCAD-DES ¹⁶	64	31	11	18	0.43 ± 0.61	1.03 ± 0.77
Overall	193	162	20	67	0.23	0.75

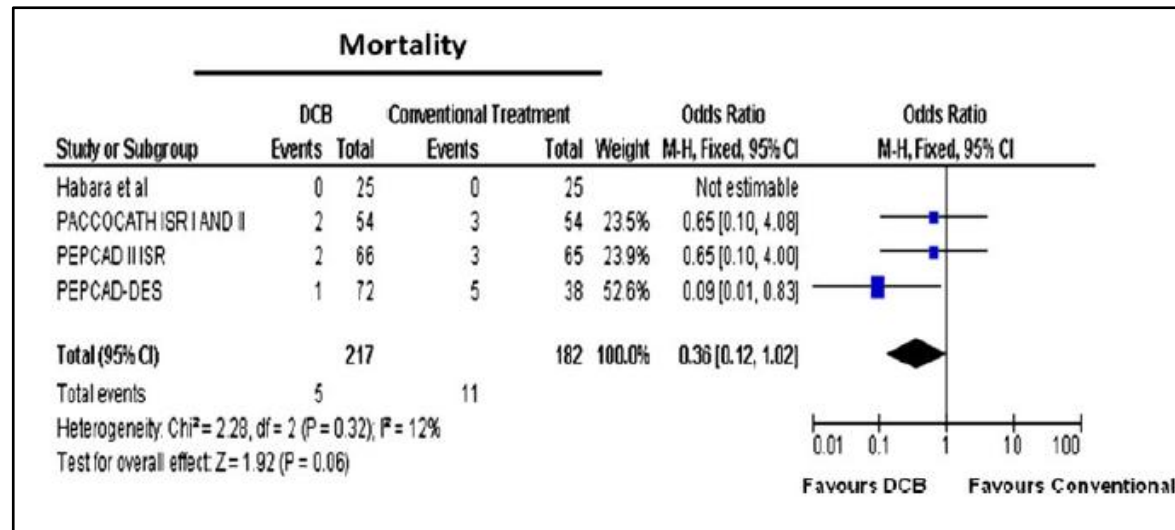


Figura 01 - Mortalidade em reestenose intra-stent para DCB versus controle

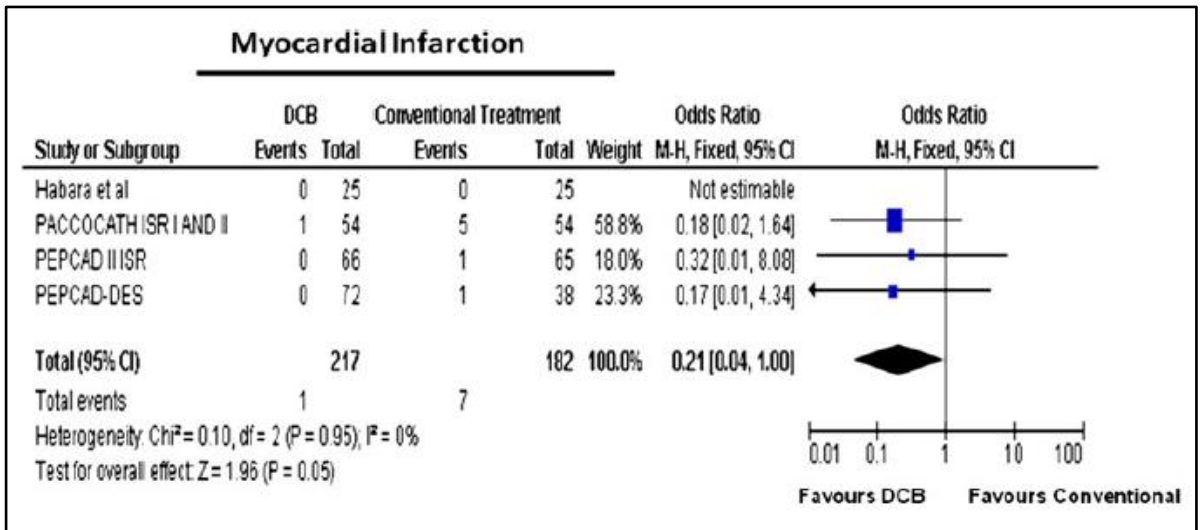


Figura 02 – Infarto do miocárdio na reestenose intra-stent para DCB versus controle

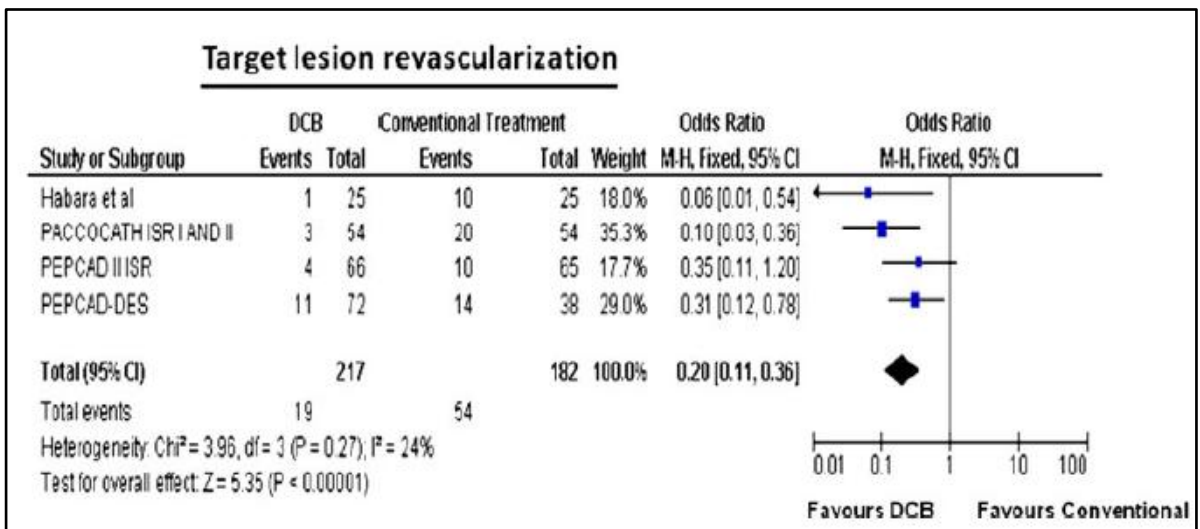


Figura 03 – Revascularização da lesão alvo na reestenose intra-stent para DCB versus controle

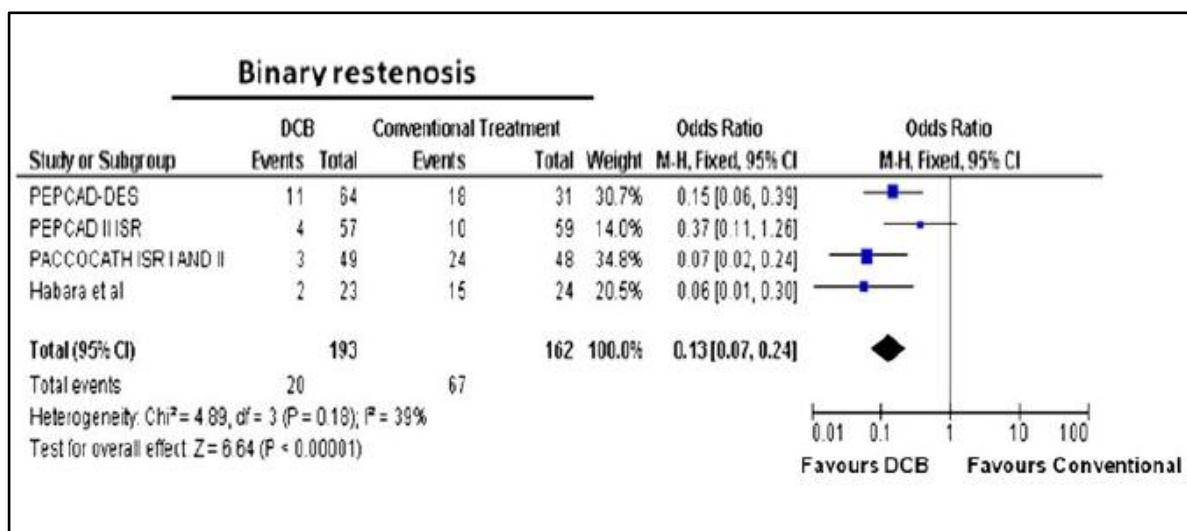


Figura 04 – Reestenoses binárias na reestenose intra-stent para DCB versus controle

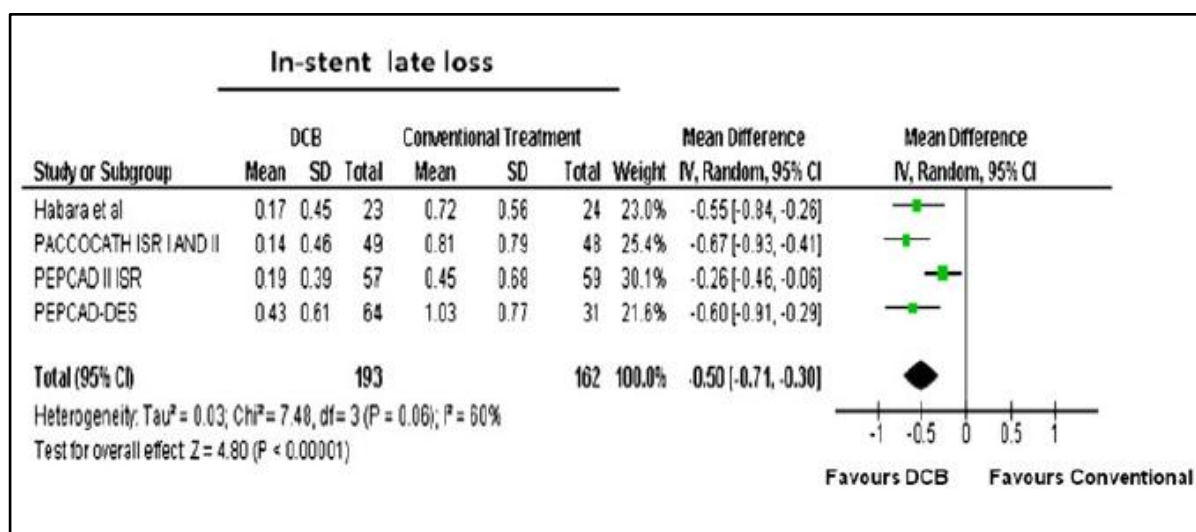


Figura 05 – Perda luminal tardia na reestenose intra-stent para DCB versus controle



5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Partindo do pressuposto que as evidências científicas demonstram que os desfechos entre o cateter balão farmacológico e o seu principal comparador, o *stent* farmacológico, são similares, uma projeção simplificada do provável impacto orçamentário associado aos procedimentos e dispositivos envolvidos é apresentada a seguir. Também está incluído nesta projeção o custo referente à angioplastia com cateter balão comum, embora seu uso atualmente pareça estar mais associado de forma coadjuvante no implante de *stent* coronário na pré-dilatação do vaso.

Segundo dados obtidos no sistema Tabnet do DATASUS⁴, no ano de 2013 foram autorizadas 61240 angioplastias com implante de *stents* no Sistema Único de Saúde (SUS). Considerando que um dos procedimentos contabilizados prevê a colocação de dois *stents*, o número total de *stents* implantados seria então 82560. No ano de 2014, houve um aumento desta demanda na ordem de 3,3%, representando um total de 63107 angioplastias com 85387 *stents* implantados⁴. Neste levantamento foram apurados os números correspondentes aos seguintes procedimentos:

0406030030 – ANGIOPLASTIA C/ IMPLANTE DE STENT

0406030022 – ANGIOPLASTIA C/ IMPLANTE DE DOIS STENTS

0406030073 – ANGIOPLASTIA EM ENXERTO CORONARIANO (C/ IMPLANTE DE *stent*)

Considerando a incidência de 20,7%³ de reestenose intra-*stent* encontrada na literatura e a taxa de crescimento do número de procedimentos observada entre 2013 e 2014 (3,3%), o número de reestenoses intra-*stents* projetado para 2015 será de aproximadamente 18258 casos. Baseado nestes índices, a projeção de utilização de *stents* e os potenciais casos de reestenoses intra-*stent* para os próximos 05 anos é demonstrada na Tabela 07.

TABELA 07. População elegível ao tratamento

Projeção da população elegível	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Número de <i>stents</i> implantados	85.387	88.204	91.114	94.121	97.227	100.437
Casos de reestenose intra- <i>stent</i>	17.675	18.258	18.860	19.483	20.126	20.790

Para o custo do procedimento com cateter balão comum, foi considerado o procedimento de angioplastia coronariana, incluindo os insumos extras necessários e o próprio dispositivo.



Somando-se os valores individuais mais o custo total do uso do medicamento clopidogrel (R\$ 15,00/ mês), o valor calculado é de R\$ 3.456,30 para o cateterismo comum e R\$ 3.495,30 para o cateterismo em pediatria, conforme valores unitários obtidos no SIGTAP⁵ 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 cateter 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 é de R\$ 0,50 por comprimido, totalizando R\$ 15,00 mensais a partir do Sistema SIGTAP⁵.

TABELA 09. Tempo de uso do clopidogrel

Dispositivo	Tempo de uso	Valor (R\$)	Fonte
Cateter balão farmacológico	3 meses	45,00	Bula do produto ²⁵
Cateter balão comum	12 meses	180,00	PCDT 2011 ²⁶
Stent comum/ farmacológico	9 meses	135,00	PCDT 2011 ²⁶

Para os procedimentos com *stent* e com o cateter balão farmacológico, os valores dos dispositivos isolados são somados ao procedimento de angioplastia (incluindo um cateter balão comum para o implante de *stent*) e ao consumo do clopidogrel. Para o preço do *stent* comum/ farmacológico foi considerado o valor constante no SIGTAP e para o cateter balão farmacológico o preço proposto na demanda anterior para incorporação (R\$ 4.700,00). Os valores totais são mostrados na Tabela 10.



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/ farmacológico	R\$ 2.034,50	R\$ 5.669,50
Cateter Balão Farmacológico	R\$ 4.700,00	R\$ 7.745,00*

*descontado o valor do cateter balão convencional do custo total da angioplastia

A projeção do custo total do tratamento em Reais (R\$) com cateter balão farmacológico comparado com *stent* comum/ farmacológico é demonstrada na Tabela 11.

TABELA 11. Custo total de tratamento com *stent* e cateter balão farmacológico (R\$)

Ano	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<i>Stent</i> comum/ farmacológico	100.208.412	103.513.731	106.926.770	110.458.868	114.104.357	117.868.905
Cateter Balão Farmacológico	136.892.875	141.408.210	146.070.700	150.895.835	155.875.870	161.018.550
Incremento	-	37.894.479	39.146.005	40.436.966	41.771.513	43.149.645

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

TABELA 12. Custo total de tratamento com cateter convencional e cateter balão farmacológico (R\$)

Ano	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Cateter Balão Convencional	61.862.500	63.903.000	66.010.000	68.190.500	70.441.000	72.765.000
Cateter Balão Farmacológico	136.892.875	141.408.210	146.070.700	150.895.835	155.875.870	161.018.550
Incremento	-	77.505.210	80.064.945	82.705.335	85.434.870	88.253.550

Num cenário hipotético onde todos os procedimentos de angioplastia com o cateter balão comum fossem substituídos pelo cateter balão farmacológico a R\$ 4,7 mil a unidade, o impacto orçamentário ao longo de 05 anos seria de aproximadamente R\$ 414 milhões. Em relação ao *stent* farmacológico, cujos desfechos clínicos parecem ser similares, a incorporação do cateter balão farmacológico a R\$ 4,7 mil a unidade, representaria um custo incremental de aproximadamente R\$ 200 milhões nos próximos 05 anos para o SUS.



6. 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 farmacológico 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 *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 farmacológico¹⁹.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do cateter balão farmacológico para tratamento da reestenose intra-*stent* é baseada em revisão sistemática e estudos clínicos randomizados.

Na revisão sistemática de Indermuehle et al.¹⁹ os dados indicam redução do risco de eventos adversos cardíacos maiores impulsionado principalmente por uma menor necessidade de revascularização da lesão alvo. O risco de mortalidade também é reduzido em comparação à angioplastia com cateter balão comum. 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 farmacológico evitar o acúmulo de múltiplas camadas de *stents*, mas com a desvantagem de possuir um custo unitário bem mais elevado que o valor atual do *stent* farmacológico no SUS (R\$ 4.700,00 vs. R\$ 2.034,50). Neste sentido, mesmo que seu preço fosse eventualmente equiparado com o preço do *stent* farmacológico, haveria ainda o risco de uma utilização em maior escala do que a prevista, em substituição ao cateter balão comum (R\$



500,00 no SUS) e na pré-dilatação do vaso nas angioplastias com implante de *stents*, acarretando num impacto orçamentário ainda maior para o SUS.

A conclusão da meta-análise de Navarese et al.²³ 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. Os resultados apresentados pelos referidos estudos sugerem que o uso do cateter balão farmacológico é uma alternativa eficaz no tratamento da reestenose intra-*stent*, podendo ser utilizado como alternativa em casos onde há alguma contraindicação do *stent* farmacológico²⁴. O cateter balão farmacológico pode ser uma opção também no tratamento de reestenoses intra-*stents* quando houver indicação de redução do tempo de uso de terapia antiplaquetária.

A questão preço é uma barreira para a incorporação desta tecnologia, pois seu efeito é similar (ou inferior) à tecnologia já incorporada no SUS, o *stent* farmacológico, mas custando mais que o dobro (R\$ 4.700,00 vs. R\$ 2.034,50). O preço para viabilizar a incorporação do cateter balão farmacológico no SUS deveria ser menor que o preço do *stent* farmacológico e, num cenário ideal, igual ao preço do cateter balão comum (R\$ 500).

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 35ª reunião da CONITEC, realizada nos dias 6 e 7 de maio de 2015, por unanimidade, deliberaram por recomendar a não incorporação do cateter balão farmacológico para a reestenose intra-*stent*.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública obteve apenas uma contribuição relacionada à tecnologia avaliada, na qual foram mencionados 05 estudos por uma empresa fabricante do cateter balão farmacológico que demonstravam a sua não inferioridade em relação ao *stent* recoberto, sendo que em um deles, os resultados seriam superiores ao *stent* farmacológico. Não houve manifestações dos fabricantes sobre uma eventual redução de preços da tecnologia, importante barreira à incorporação, tampouco os estudos mencionados demonstraram uma superioridade da tecnologia em relação ao *stent* farmacológico que pudesse resultar num impacto econômico positivo para o sistema.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 02/07/2015 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do cateter balão farmacológico no tratamento da reestenose intra-stent.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 35, DE 24 DE JULHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o cateter balão farmacológico para o tratamento de pacientes com reestenose coronariana intra-stent no âmbito do 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 para o tratamento de pacientes com reestenose coronariana intra-stent no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

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

Publicada no DOU Nº 141, página 57, de 27/07/2015.



12. 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. Acesso em: Julho de 2013.
2. 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.
3. 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.
4. Ministério da Saúde. DATASUS. TABNET – Informações e indicadores de saúde. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br>. Acesso em: Fevereiro de 2015.
5. SIGTAP. Sistema de Gerenciamento das Tabelas de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br> Acesso em: 23/02/2015.
6. 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.
7. 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.
8. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC: Stent farmacológico para tratamento da Doença Arterial Coronariana (DAC). Disponível em: <http://conitec.gov.br>. Acesso em: Fevereiro de 2015.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a Banco de Dados - Produtos. Disponível em: www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato_rotulagem.htm Acesso em: 23/02/2015.
10. 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.
11. 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.



12. 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.
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Pinićek 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.
19. 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.
20. Speck U., Scheller B., Hamm B. Drug-Coated Balloons for Restenosis Prophylaxis. *Fortschr Röntgenstr* 2014; 186: 348–358.
21. Bo Xu, Runlin Gao, Jian'an Wang, Yuejin Yang, Shaoliang Chen, Bin Liu, Fang Chen, Zhanquan Li, Yaling Han, Guosheng Fu, Yelin Zhao, Junbo Ge. A Prospective, Multicenter, Randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting



- stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *JACC : Cardiovascular Interventions*. 2014. Vol. 7 - nº 2
22. Kwong JS, Yu CM. Drug-eluting balloons for coronary artery disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2013; 168(3): 2930-2932
23. 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.
24. Fröhlich et al. Drug eluting balloons for de novo coronary lesions – a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2013, 11:123.
25. Sequent Please brochure.
https://aesculap.extranet.bbraun.com/public/frame_doc_index.html?med_id=1000019569 – Acesso em: Agosto de 2012.
26. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35115
. Acesso em: Julho de 2013.