



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Análise custo-benefício das terapêuticas da insuficiência cardíaca**

**Pedro Armindo Machado Cunha**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Anabela Almeida  
Co-orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

**Covilhã, Maio 2016**



## **Dedicatória**

Dedico aos meus pais, ao meu tio, ao meu avô e avós e aos meus padrinhos por me terem feito o homem que sou hoje.



# Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à minha namorada que me faz superar os meus limites todos os dias, obrigando-me a melhorar em todos os aspetos da minha vida tanto a nível pessoal como académico.

Agradeço também à minha orientadora a Professora Doutora Anabela Almeida e ao meu co-orientador Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues por toda a disponibilidade demonstrada e por todos os conselhos e críticas construtivas que fizeram deste estudo uma aventura entusiasmante.

Um agradecimento especial aos meus amigos por serem a minha segunda família ao longo destes seis anos.

E para finalizar agradeço à minha família por serem um exemplo a seguir.



# Resumo

A insuficiência cardíaca acarreta elevados custos tanto a nível pessoal como a nível económico. É uma doença com elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade, sendo que estas taxas têm vindo a aumentar muito devido ao aumento da esperança média de vida e aos melhores tratamentos existentes de doenças que podem levar a doenças crónicas, tais como a insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca consome 1 a 2% de todo o orçamento para a saúde, sendo que os custos relacionados com os internamentos são os maiores responsáveis pelos gastos com os pacientes com IC. Existem vários tipos tratamentos tanto a nível farmacológico como não farmacológicos e os estudos custo-efetividade ajudam a optar pelo melhor tratamento relacionado os custos com os outcomes clínicos. Esta revisão analisa vários estudos sobre IC, referindo qual as melhores relações custo-efetividade tanto na prevenção primária, como nos tratamentos farmacológicos e tratamentos cirúrgicos.

## Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Custo-efetividade; Custo-benefício; Tratamento;





# Abstract

Heart failure involves high costs as personally and economically. It is a disease with high morbidity and mortality rates, and these rates have increased significantly due to increased life expectancy and better treatments to diseases that can lead to chronic diseases, such as heart failure. Heart failure consumes 1-2 % of the entire budget for health, and the costs related to hospitalizations is the biggest responsible for these high costs. There are a lot of treatments, pharmacological and non-pharmacological, and the cost-effectiveness studies help choosing the best treatment because they related cost with clinical outcomes. This review analyzes several studies about HF, referring what the best cost-effectiveness relations in primary prevention, as in pharmacological treatments and surgical treatments.

# Keywords

Heart-failure; Cost-effectiveness; Cost-benefit; Treatment;



# Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract	IX
Lista de Tabelas	XIII
Lista de Acrónimos	XV
1- Introdução	1
1.1- Definição	2
1.2- Epidemiologia	2
1.3- Morbilidade e Mortalidade	2
1.4- Tratamento	3
1.4.1- Prevenção Primária	3
1.4.2- Tratamento Farmacológico	3
1.4.3- Tratamento Invasivo	4
1.5- Avaliação Económica	4
1.5.1- Conceitos básicos	4
1.5.2- Dificuldades dos estudos	5
1.5.3- Limites Económicos	6
2- Metodologia	7
3- Resultados	9
3.1- Prevenção Primária	9
3.1.1- Tabaco	9
3.1.2- Álcool	9
3.1.3- Dieta	10
3.1.4- Exercício Físico	10
3.2- Tratamento Farmacológico	11
3.2.1- Diuréticos	11
3.2.2- Inibidores da ECA	12
3.2.3- ARAs	13
3.2.4- Beta-bloqueador	15
3.2.5- ARMs	17
3.3- Tratamento Invasivo	20
4- Discussão	25
5- Conclusão	29
Referências bibliográficas	31



# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Classificação Funcional (NYHA)	2
<b>Tabela 2:</b> Custo-efetividade das intervenções que levam à redução do consumo de álcool	10
<b>Tabela 3:</b> Custo-efetividade das intervenções que levam à prática de exercício	11
<b>Tabela 4:</b> Análises custo-benefício dos inibidores da ECA para tratamento da IC	13
<b>Tabela 5:</b> Análises custo-benefício dos bloqueadores dos recetores da angiotensina	15
<b>Tabela 6:</b> Análises custo-benefício dos bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos	17
<b>Tabela 7:</b> Análises custo-benefício dos antagonistas do recetor de aldosterona	20
<b>Tabela 8:</b> Análises custo-benefício dos tratamentos invasivos	24



## Lista de Acrónimos

IC	Insuficiência cardíaca
NYHA	New York Heart Association
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
ARA	Antagonistas dos recetores da Angiotensina
ARM	Antagonista dos recetores mineralocorticoides
BCRE	Bloqueio completo do ramo esquerdo
QALY	Anos de vida com qualidade ajustados
ICER	Ratio custo benefício
LYG	Anos de vida ganhos
US	Estados Unidos da América
AUS	Austrália
CA	Canadá
SU	Suécia
AL	Alemanha
IRL	Irlanda
CDI	Desfibrilhador de cardioversão implantável
CRT	Ressincronização cardíaca
CRT-P	CRT com pacemaker
CRT-D	CRT com pacemaker com desfibrilhador
OPT	Terapêutica médica otimizada





# Capítulo 1

## Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença que está a ser reconhecida cada vez mais como uma doença de Saúde Pública, ela acarreta consigo elevados custos tanto a nível económico como a nível pessoal. Sendo que o seu tratamento é responsável por consumir 1 a 2% de todo o orçamento disponível para a saúde. O custo das hospitalizações representa a maior fatia dos gastos totais. Diminuir os comportamentos de risco e melhorar a medicação são a principal forma de combater este problema <sup>[1]</sup>.

Segundo um estudo realizado no Reino Unido quase dois terços dos gastos usados no tratamento da IC são utilizados nos internamentos sendo que a terapia medicamentosa ainda representa uma pequena porção dos gastos totais. Este mesmo estudo chegou à conclusão que 57,4 milhões de libras por ano são usados apenas no diagnóstico de IC <sup>[1]</sup>. Um estudo observacional realizado nos US sobre doentes hospitalizados com insuficiência cardíaca congestiva chegou à conclusão que médicos especialistas em cardiologia estavam associados a custos maiores e usavam mais recursos que um médico generalista mas isto não se traduzia numa melhoria da sobrevida num follow-up a 30 dias <sup>[2]</sup>.

Um estudo de revisão realizado por Colin Berry agrupou vários estudos realizados em vários países e observou que através de um estudo holandês de 1994 que o tratamento da IC representava 9,7% do produto interno bruto (aproximadamente 234.3 milhões de libras), observou também que nos US os custos totais da IC, já incluindo a produtividade perdida (estimada em 2 biliões de dólares), poderiam chegar aos 22,5 biliões de dólares <sup>[3]</sup>.

Assim como a IC tem um grande impacto económico na sociedade, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre qual o tratamento, dos muitos disponíveis, que acarreta menos custos e trás mais vantagens em termos de saúde e bem-estar.

Este estudo começa com uma introdução onde aborda temas pertinentes da IC como a sua definição, epidemiologia, morbilidade, mortalidade e tratamento, aborda também conceitos básicos da avaliação económica em Medicina. Os resultados são organizados por temas tendo em conta a forma de tratamento (prevenção, tratamento farmacológico e tratamento invasivo). A discussão compara os resultados analisados no Capítulo 3 e o estudo finaliza com uma breve conclusão.

## 1.1. Definição de Insuficiência Cardíaca:

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome que ocorre devido a alterações estruturais ou funcionais que impede o coração de bombear o sangue em volumes suficientes para atender as necessidades do corpo humano. É caracterizado por sintomas como a dispneia e fadiga, sinais como edemas, que levam a hospitalizações frequentes aumentando a morbidade e a mortalidade. Os pacientes com IC são classificados em dois grupos:

- 1- IC com diminuição da fração de ejeção (insuficiência sistólica)
- 2- IC com fração de ejeção preservada (insuficiência diastólica)

Existe uma classificação feita pela New York Heart Association que divide a Insuficiência Cardíaca em 4 classes, sendo que a menos grave é a classe I e a mais grave a classe IV (tabela 1) [4].

Tabela 1: Classificação Funcional (NYHA) [4]

Classe I	Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada para indivíduos normais
Classe II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas
Classe III	Sintomas desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços
Classe IV	Sintomas em repouso

## 1.2. Epidemiologia

A IC afeta mais de 20 milhões de indivíduos, nos países desenvolvidos tem uma prevalência de 2%. A prevalência aumenta exponencialmente com a idade, atingindo 6 a 10% dos indivíduos com mais de 65 anos. A incidência é menor nas mulheres que nos homens numa relação de 2:1 [4]. A prevalência está a aumentar ao contrário das outras doenças cardíacas muito provavelmente devido ao aumento da esperança média de vida e também pelo melhor tratamento do enfarte agudo do miocárdio e das valvulopatias.

## 1.3. Morbidade e Mortalidade

A qualidade de vida está muito prejudicada nos pacientes com Insuficiência Cardíaca, sendo que, hospitalização é a principal causa de morbidade da IC. No Reino Unido, em 1990,

o tempo estimado de hospitalização de um doente seja de 11,4 dias num enfermaria e de 28,4 dias numa enfermaria geriátrica.

A mortalidade aumenta com a severidade da doença sendo de 60% no primeiro ano numa IC de classe IV. Sendo que em geral os pacientes com IC têm uma probabilidade de morrer 3 a 5 vezes maior do que os pacientes sem IC <sup>[3]</sup>.

## **1.4. Tratamento**

O tratamento tem como objetivo prevenir a ocorrência de agudizações de Insuficiência Cardíaca não apenas tratando as causas evitáveis (ex. hipertensão arterial) como também tratar com fármacos que impeçam a progressão da doença (ex. inibidores da ECA e betabloqueadores).

### **1.4.1. Prevenção:**

O clínico, através da história clínica, deve descobrir fatores capazes de precipitar descompensação aguda em pacientes com insuficiência cardíaca e corrigi-los. Deve ser evitado o consumo de mais de duas doses de bebidas alcoólicas nos homens e uma nas mulheres, deve-se recomendar a restrição da ingestão de sódio (2 a 3 g/dia), também recomenda-se a prática de exercícios leves e rotineiros e aconselha-se a cessação tabágica <sup>[4]</sup>.

### **1.4.2. Tratamento farmacológico:**

Diuréticos: na IC existe retenção de água e sal que leva à expansão de volume e aos sintomas congestivos. Os diuréticos são os únicos fármacos que controlam a retenção de líquidos. A furosemida e tosemedida (diuréticos de ansa) são os mais utilizados no tratamento da IC <sup>[4]</sup>.

Inibidores da ECA: os IECAs devem ser usados em todos os pacientes sintomáticos ou assintomáticos com redução da FEVE (<40%). Estes fármacos melhoram os sintomas, reduzem as hospitalizações e prolongam a vida <sup>[4]</sup>.

Antagonistas do recetor da angiotensina: devem ser utilizados pelos pacientes impedidos de utilizar inibidores da ECA devido a este fármaco ter efeitos adversos como a tosse, exantema cutâneo e angiodema.

Bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos: estes fármacos impedem os efeitos nocivos da ativação mantida do sistema nervoso adrenérgico. Devem ser administrados em conjunto com um inibidor da ECA.

Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides: são diuréticos poupadores de potássio mas trazem benefícios independentes dos seus efeitos sobre o equilíbrio do sódio. São recomendados a pacientes com um redução da FEVE (<35%) que estejam recebendo tratamento padrão (diurético, inibidores da ECA e betabloqueadores)

### **1.4.3. Tratamento invasivo:**

Ressincronização cardíaca: para pacientes com ritmo sinusal que tenham FE <35% e QRS > 120ms com bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) tem uma classe de recomendação I com nível de evidência A bem como aqueles que se mantenham sintomáticos (NYHA III-IV) apesar de estarem a ser tratados com a melhor combinação de fármacos possível tendo estes uma classe de recomendação IIb com nível de evidência C.

Desfibriladores cardíacos implantáveis: deve-se considerar o implante em pacientes que tenham IC das classes II-III da NYHA com diminuição da FEVE para <35%.

## **1.5. Avaliação Económica**

### **1.5.1. Conceitos básicos**

Com a crise económica global, com o aumento exponencial da investigação farmacêutica ocorrem um aumento do número de fármacos que os médicos podem escolher para tratar as mais diversas patologias, entre elas a insuficiência cardíaca. Por isso, termos como eficácia, efetividade, utilidade e custos estão cada vez mais a ser utilizados em medicina. Então estudos que comparam os mais diversos tratamentos tanto em termo de custos como em termo de outcomes tiveram que ser desenvolvidos para oferecer poder de escolha aos médicos na hora de escolherem um tratamento adequado.

Existem quatro formas de análise económica que podem ser usadas para criar uma relação entre o custo e o outcome e elas são: custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e minimização de custos.

A análise custo-efetividade é análise mais utilizada atualmente, relaciona o custo com um resultado de sucesso e é importante nas situações em que quem decide tem recursos limitados e tem que optar pela melhor opção <sup>[5,6]</sup>.

A análise custo-utilidade relaciona o custo com os benefícios sendo que as consequências podem ser unidimensionais ou multidimensionais, as consequências são medidas em anos de vida com qualidade ajustados (QALY) é uma análise útil para tratamentos que levam a reduções de morbilidade e não mortalidade <sup>[5,6]</sup>.

A análise custo-benefício compara resultados positivos e negativos com uso de vários recursos, não é utilizada na prática clínica porque como avalia os resultados em termos monetários não consegue medir em dinheiro a qualidade de vida [5,6].

A análise minimização de custos é o método de análise mais simples, utiliza como comparação apenas o custo e tem como objetivo determinar a opção com o menor custo que resulta em desfechos equivalentes.

Dando um exemplo prático, temos um medicamento A que é mais efetivo e mais caro que um medicamento B, isto cria uma necessidade de fazer uma análise custo-efetividade para saber se o fármaco A é muito mais efetivo que o fármaco B para compensar o maior encargo financeiro [5].

Normalmente os custos nestes trabalhos são: os gastos com o medicamento, os custos com os internamentos, os recursos usados pelo paciente do estudo que poderiam ter sido utilizados por outros pacientes, sendo que os outcomes utilizados são o aumento da qualidade de vida, o aumento da sobrevida, entre outros.

Uma medida foi criada que contempla tanto a utilidade quanto a sobrevida e esta medida é anos de vida com qualidade ajustados (QALY), esta medida é a melhor medida de outcomes pois incorpora a sobrevida com a qualidade de vida que é um outcome muito importante para os pacientes [5,6].

O rácio custo-efetividade (ICER) calcula o quanto uma unidade de efetividade pode custar, isto é, quanto um ano de qualidade ajustada pode custar ao paciente, e calcula-se da seguinte forma:

$$ICER = \frac{Custos\ A - Custos\ B}{QALY\ A - QALY\ B} \quad (1)$$

### 1.5.2. Dificuldades dos estudos

Os estudos sobre custo-efetividade têm duas variantes, os custos e os outcomes clínicos, enquanto os outcomes podem ser medidos com semelhante precisão entre todos os países, os custos não têm a mesma facilidade, pois para cada país há um custo diferente. Por esta razão os estudos custo-efetividade conduzido num país pode não conseguir ser utilizado noutra país. Isto causa dificuldades aos países que não conseguem realizar estudos sobre custo-efetividade de um determinado medicamento e também não conseguem utilizar outros estudos realizados sobre o mesmo medicamento [6,7].

Uma das formas que se utiliza para adaptar os estudos para diferentes países é modificar o custo do medicamento na equação do estudo original e realizar a equação com o custo do medicamento do país que adaptou o estudo. Mas como muitas vezes o custo do

medicamento não é colocado como um membro da equação separado, esta adaptação não se consegue realizar. A única solução vista pelos especialistas para este problema é colocar todas as variáveis bem explícitas no estudo para que quem o vá reproduzir não tenha dificuldades em alterar certos valores para se ajustar ao país em questão <sup>[7]</sup>.

### **1.5.3.Limites económicos**

Os órgãos responsáveis por controlar o orçamento para a saúde vão se apercebendo da importância dos estudos sobre a avaliação económica dos mais diversos tratamentos existentes para as diferentes patologias. Por isso, vários países tais como o Reino Unido, Brasil, Canada, Alemanha e Austrália estão a criar legislações e guidelines para verem quais os limites de avaliação económica que cada terapêutica pode ter para que seja aconselhável a sua utilização <sup>[8,9]</sup>.

Em tão de exemplo a NICE, uma organização que cria várias guidelines para o Reino Unido, diz que os limites aconselháveis para a terapêutica ter um custo-benefício aceitável é um ICER de £20,000 até to £30,000 <sup>[8]</sup>. Outros limites são de US\$50,000 por QALY nos USA, AU\$52,000 por QALY na Austrália e de CA\$20,000 até CA\$40,000 por QALY no Canada <sup>[9]</sup>.

Mas como é óbvio os limites não são estanques e podem ser alterados tendo em conta a necessidade e a possibilidade de cada país. Outras variáveis como a idade, o género, o grau em que a patologia se encontra e a morbilidade vão influenciar os limites que cada fármaco tem que ter para ser considerado custo-efetivo.

# Capítulo 2

## Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) usando os seguintes termos de pesquisa: “heart failure”, “cost-effectiveness”, “treatment”. Foi usado apenas artigos escritos em português e inglês ou de data de publicação. Foi dada preferência às publicações mais recentes e à importância do seu conteúdo. A partir dos artigos obtidos, da referida pesquisa, foram ainda tidos em conta outros trabalhos mencionados nas suas bibliografias, cujo interesse era pertinente. Foram ainda consultados livros de texto especializados.





# Capítulo 3

## Resultados

### 3.1. Prevenção primária

A prevenção primária são ações que tentam evitar a doença, atuando nos fatores de risco modificáveis das populações. Fatores de risco como a idade, o género, a raça não são modificáveis e os prestadores de saúde não conseguem atuar sobre estes. Já fatores de risco como o consumo tabágico e alcoólico, sedentarismo, má alimentação conseguem ser alterados e a sua modificação acarreta grandes benefícios para a população.

#### 3.1.1. Tabaco

Num estudo realizado por David Cohen, que abrangeu quatro doenças, entre as quais a IC, foi observado que em todos os países abrangidos pelo estudo houve uma redução importante nos custos dos serviços de saúde bem como da incidência e da mortalidade das quatro doenças. Mais especificamente em 2030 uma redução de 3% de fumadores no Reino Unido pode levar uma poupança de 603.7 milhões de euros e uma redução de 35% pode levar a uma poupança de 7.1 biliões <sup>[10]</sup>.

#### 3.1.2. Álcool

Num estudo realizado na Austrália observou-se que, através de medidas que promovem a redução do consumo de bebidas alcoólicas, se consegue reduzir os custos do tratamento de doenças relacionadas com o álcool em 130 milhões de dólares. Conclui-se também que das 13 medidas estudadas apenas 3 (aumentar a idade mínima de consumo alcoólico, aumentar os impostos sobre o álcool e publicidade à diminuição do consumo) (tabela2) têm grande probabilidade de estarem abaixo de 50 mil dólares por QALY e, assim sendo, serem as melhores medidas no que toca à relação custo-efetividade <sup>[11]</sup>.

Tabela 2: Custo-efetividade das intervenções que levam à redução do consumo de álcool [11]

Tipo de intervenção	Probabilidade de ser custo-efetiva	Probabilidade de ser <\$50 000/QALY
Aumentar os impostos sobre o álcool	100%	100%
Publicidade à diminuição do consumo	85%	100%
Aumentar a idade mínima de consumo para 21	61%	100%
Aumentar controlo das licenças de venda	5%	100%
Controlo por parte do médico	0%	100%
Publicidades nos meios de comunicação sobre beber e conduzir	0%	81%
Testes ao álcool na estrada	0%	90%
Tratamento nas clínicas de desintoxicação	0%	0%

### 3.1.3. Dieta

Um estudo realizado na Noruega tinha como objetivo perceber as consequências económicas da redução de consumo de sal na população norueguesa através de campanhas de publicidade, aumentar os impostos sobre o sal, aumentar os subsídios para as empresas que usam pouca quantidade de sal, entre outros. Observou-se neste estudo que ao reduzir 2 mmHg na PA com a diminuição de consumo de sal ocorre um ganho de 1.8 meses em homens e de 1.4 meses em mulheres. Concluiu-se também que em 25 anos essa redução de 2 mmHg pouparia 87000 LGY, isto é, nos 25 anos mais 6000 pessoas estariam vivas, e traria uma poupança de 270 milhões ao sistema de saúde norueguês [12].

### 3.1.4. Exercício físico

Inatividade física e obesidade estão associados a um aumento de gastos de saúde na maioria dos países desenvolvidos, pois a falta de exercício é um fator de risco para muitas doenças crónicas, inclusive as doenças cardiovascular como a insuficiência cardíaca. Nota-se um aumento do número de pessoas que não atinge o nível recomendado de exercício físico pela OMS que é de 30 minutos de exercício moderado na maioria dos dias. Segundo um trabalho realizado na Austrália que estudou seis tipos diferentes de campanhas que promovem o exercício físico (prescrição médica, aconselhamento com um especialista, campanhas publicitárias no mass-media, pedómetros, campanhas na internet e *Travelsmart*) observou-se que o número de DAYLs evitados iam desde os 740 com as campanhas na internet até aos 23.000 QALYs evitados com a campanha nos mass media. Concluiu-se que as duas melhores campanhas, tendo em conta os custo-efetividade, são as campanhas nos mass e os pedómetros com 100% de probabilidade de serem efetivos (tabela 3). Segundo o estudo implantar as 6 intervenções tinham um custo de 940 milhões mas era compensado com uma

redução de custos de 1.400 milhões tendo um lucro de 460 milhões de dólares australianos [13].

**Tabela 3: Custo-efetividade das intervenções que levam à prática de exercício [13]**

Tipo de Intervenções	Probabilidade de ser custo-efetiva	Probabilidade de ser <\$50 000/QALY
Pedómetros	100%	100%
Meios de comunicação	100%	100%
TravelSmart	10%	74%
Prescrição Médica	15%	89%
Referenciação para um especialista	0%	13%
Internet	47%	84%

## 3.2. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico tem como principal objetivo evitar a progressão da doença atuando principalmente nos mecanismos de ação que são responsáveis pela patologia e pelos seus efeitos secundários.

### 3.2.1. Diuréticos

Os edemas são um sinal comum nos pacientes com IC e é responsável por dois terços das hospitalizações relacionadas com esta doença. Devido ao fato de estes pacientes reterem sódio e água, a torasemida e a furosemida são usados para tratar o edema associado à IC, porque estes fármacos extraem mais 10 % de sódio que os diuréticos tiazídicos [4]. A torasemida tem um perfil de absorção melhor, maior semivida e início mais rápido que a furosemida e tem também uma longa duração de ação. A furosemida ao contrário da torasemida já tem um genérico o que faz com que o seu custo para o doente seja mais baixo.

Um trabalho realizado nos EUA comparou o número de readmissões no hospital e os custos diretos relacionados com o tratamento em dois grupos de pacientes tratados cada um com um fármaco diferente e concluiu que, apesar de a torasemida custar US\$531 dólares por ano a cada paciente, em vez dos US\$13 dólares da furosemida, a torasemida é mais custo-eficiente que a furosemida isto porque o estudo mostrou que a redução de custos num hospital com os pacientes tratados com torasemida era US\$1,054 dólares, ou seja, havia um lucro de US\$536 dólares por paciente (1,054-518). Este estudo também que concluiu que se os 1297 pacientes com IC que foram internados na zona onde se realizou o estudo tivessem sido tratados com torasemida teriam sido poupados US\$700,000 nesse ano [14].

### 3.2.2. Inibidores da ECA

Os inibidores da ECA reduzem a progressão da IC e reduzem também a necessidade de hospitalização em 30%. Quando adicionados à terapia existente os inibidores da ECA fazem com que os pacientes com IC se sintam melhor e vivam mais tempo <sup>[15]</sup>.

Nos EUA, uma análise SAVE mostrou que o custo-efetividade do captopril (IECA) têm um custo de US\$3,700 a US\$5,600 por QALY ganhos para pacientes entre 60 a 80 anos de idade e de US\$ 10.400 por QALY ganhos para pacientes com 50 anos de idade. Noutro estudo realizado concluíram que com o uso do fosinopril poupavam US\$ 1.639.589 por 1000 habitante <sup>[16]</sup>.

Um estudo realizado na Suécia comparou um inibidor da ECA (ramipril) com o placebo em pacientes com IC depois de um enfarte do miocárdio. Foi um estudo baseado no estudo AIRE, teve um período de seguimento de 1, 2 e 3,2 anos. Eles calcularam que o custo variava de SU\$14,148 por LYG até SU\$33,033 por LYG dependendo da duração do tratamento <sup>[17]</sup>.

Um estudo realizado na Alemanha que usou como fonte o estudo AIRE, com um período de seguimento de 1, 2, 3 e 3.8 anos que comparou um IECA ao placebo, e mostrou que aumentava o tempo de vida dos pacientes que tomavam o ramipril, diminuindo também o tempo de internamento destes pacientes. Foi calculado um ICER de AL\$2.500 a AL\$8.300 dependendo da duração do tratamento, o ICER é mais favorável no período de 3.8 anos, apesar de aumentar o custo mais \$710, mas compensa com um aumento de 0.289 anos de vida <sup>[18]</sup>.

Um estudo, realizado por Henry Glick e colaboradores, desenvolvido na Bélgica, Canada e EUA, basearam-se no estudo SOLVD e mostrou que, nos 48 meses do estudo, os pacientes que receberam enalapril ganham 0.14 LYG e de 0.11 QALY que aqueles que receberam placebo e durante toda a vida ganhem 0.3 LYG e de 0.21 QALY. Este estudo também conclui que os pacientes tratados com enalapril têm menor custos e possuem uma maior qualidade de vida que os pacientes que receberam o placebo, sendo que cada paciente que tomava o enalapril tinha, em média, nos quatro anos do estudo um custo de US\$11,840 em internamentos e ambulatório, enquanto os pacientes tratados com placebo tinham um custo de US\$12,560, ou seja, os havia uma poupança de US\$720 para os pacientes que tomavam enalapril, mas ocorre apenas uma poupança de US\$25 se o tratamento de perpetuar para a vida toda de cada paciente. Este estudo mostrou então que durante a vida toda de cada paciente o enalapril tinha um custo de US\$80 por LYG e de US\$115 por QALY <sup>[19]</sup>.

Outro estudo realizado na Austrália, com uma base populacional de 2569 pacientes seguidos por 41 meses, estabeleceu o custo-efetividade do enalapril em relação a um placebo e mostrou que a sobrevida dos pacientes aumentava de 1.68 até 1.8 meses. Este estudou

mostrou também que a terapia, apesar de aumentar os custos dos medicamentos de AUS\$1,184 para AUS\$1,954, compensava com uma diminuição do custo em reinternamentos de AUS\$2,063, ou seja, o uso de enalapril trazia uma poupança de AUS\$109 por paciente [20].

**Tabela 4: Análises custo-benefício dos inibidores da ECA para tratamento da IC** [adaptado de Rohde et al. (9)]

Estudo (anos)	Fármacos	Tipo de Pacientes	Período de tempo do estudo	Fonte da estimativa da eficácia	ICER
Szucs et al. (1996) <sup>[16]</sup>	Captopril vs placebo	Pacientes com 50-80 anos com IC	Tempo de vida	SAVE	\$3,700-\$10,400/QALY
Erhardt et al. (1996) <sup>[17]</sup>	Ramipril vs placebo	IC após EM	1, 2, 3 e 3.8 anos	AIRE	\$14,148-\$33,033/LYG (O ICER diminui com o prolongamento dos anos)
Schadlich et al. (1998) <sup>[18]</sup>	Ramipril vs medicação tradicional	IC após EM	1, 2, 3 e 3.8 anos	AIRE	\$2,500-\$8.300 (O ICER diminui com o prolongamento dos anos)
Glick et al. (1995) <sup>[19]</sup>	Enalapril vs Placebo	Pacientes com IC e FE (<35%)	Tempo de vida	SOLVD	\$80/LYG e de \$115/QALY
Butler & Flecher (1996) <sup>[20]</sup>	Enalapril vs Placebo	Pacientes com IC e FEVE (<35%)	Tempo de vida	SOLVD	Poupança de \$109 por paciente

### 3.2.3. Antagonistas dos recetores da Angiotensina

Os bloqueadores dos recetores da angiotensina (ARAs) são um grupo de fármacos que bloqueiam os efeitos da angiotensina II no recetor AT1 sem aumentar o nível de bradicinina, que pode ser responsável pelos efeitos adversos aos IECAs como a tosse o angioedema.

Val-HeFT foi um estudo realizado para determinar se os ARAs poderiam reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes que já estavam a ser tratados para a IC. É um estudo randomizado, em que um grupo de pacientes receberam valsartan em conjunto com a sua terapia habitual ou lhes foi acrescentado um placebo. Este estudo mostrou que os pacientes que receberam o valsartan tiveram 13.9% menos internamentos, e passaram menos 1,2 dias nos hospitais aquando o internamento. O custo médio do internamento dos pacientes

que receberam o ARA foi US\$423 menor do que os pacientes com placebo, mas se os pacientes não tinham um IECA na sua medicação habitual os custos do grupo com o valsatran eram US\$929 inferiores ao grupo com placebo, isto devido a uma taxa de redução de 56% de internamentos. No entanto o custo médio no grupo que recebeu valsatran era US\$1,246 superior se estes já tivessem a receber um IECA e um beta-bloqueador. No subgrupo de pacientes que não recebiam um IECA como terapia habitual o rácio custo-efetividade fica a menos de US\$10,000 por LYG, ao passo que o subgrupo que recebia IECA fica aproximadamente a \$15,200 por LYG e tem uma probabilidade de 68,6% de ser menor que \$50,000 por LYG [21].

John McMurray realizou um estudo que englobava França, Alemanha e Reino Unido que baseou-se no estudo CHARM que abordou o efeito do candesartan em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA (CHARMA-Alternativo) e o seu efeito em pacientes que estavam medicados com um inibidor da ECA (CHARMA-Aditivo), e mostrou que em França o candesartan tinha um custo-efetividade positivo. Na Alemanha o ICER era de €1,427 no CHARM-Aditivo e de €3,881 no CHARMA-Alternativo, e que no Reino Unido o ICER era de £2,547 no CHARMA-Alternativo [22].

Outro estudo realizado por Giorgio Colombo que, como no estudo anterior, se baseou no programa CHARM para realizar um estudo custo-efetivo sobre o uso do candesartan na IC em Itália. Conclui-se que o grupo medicado com valsatran teve menos internamentos e passou menos dias no hospital quando comparado com o grupo medicado com placebo. Foi calculado um ICER de €713 para o grupo CHARM-Alternativo e foi considerado dominante no estudo CHARM-Aditivo [23].

Lorenzo Pradelli realizou um modelo Markov baseando-se no estudo Val-HeFT e mostrou que o custo com medicamentos no grupo de valsatran aumentava em \$657 por paciente mas compensava com uma redução de custos, principalmente ao diminuir o número de internamentos, de €1,200, ou seja, ocorria uma poupança de €550 por paciente no grupo do valsatran quando comparado com o grupo do placebo. Este estudo conclui que o tratamento com valsatran era dominante em relação ao placebo, exceto em três grupos, nos pacientes que recebiam inibidores da ECA com terapia base com um custo de €36,500 por QALY, nos pacientes com IC de classe NYHA II com um custo de €21,240 por QALY e nos pacientes que recebiam um antagonista dos recetores Beta com um custo de €129,200 [24].

Um estudo realizado no Reino Unido avaliou a custo-efetividade do valsartan nos pacientes após um IAM que desenvolveram IC e não podiam receber inibidores da ECA como terapêutica base, usaram um modelo o estudo VALIANT e concluíram que os pacientes do grupo do valsatran tinham um total de 5,021 QALYs por paciente enquanto o grupo do placebo tinha 4,519 QALYs. Sendo que neste estudo foi calculado o custo-efetividade tendo dado um resultado de £5,338 por QALY e £4,672 por LYG [25].

Tabela 5: Análises custo-benefício dos bloqueadores dos recetores da angiotensina [adaptado de Rohde et al. (9)]

Estudo (anos)	Fármacos	Tipo de Pacientes	Período de tempo do estudo	Fonte da estimativa da eficácia	ICER
Reed et al. (2004) <sup>[21]</sup>	Valsatran vs placebo	IC sintomática com FE (<40%)	23 meses	Val-HeFT	<\$10,000/LYG nos pacientes que não recebiam IECA e \$15,200/LYG se recebiam IECA
McMurray et al. (2006) <sup>[22]</sup>	Candesartan vs placebo	IC sintomática com FE (<40%)	40 meses	CHARM	€1,427 no CHARM-Aditivo; €3,881 no CHARMA-Alternativo (Alemanha)  £2,547 no CHARMA-Alternativo (Reino Unido)
Colombo et al. (2008) <sup>[23]</sup>	Candesartan vs placebo	IC sintomática com FE (<40%)	40 meses	CHARM	€713 no CHARM-Alternativo e dominante nos outros grupos
Pradelli et al. (2009) <sup>[24]</sup>	Valsatran vs placebo	Pacientes com IC	10 anos	Val-HeFT	Dominante exceto nos pacientes que rebem IECA e beta-bloqueadores e pacientes de classe NYHA II
Taylor et al. (2009) <sup>[25]</sup>	Valsatran vs Placebo	IC após EM e que não podem ser medicados com IECAs	10 anos	VALIANT	£5,338/QALY e £4,672/LYG

### 3.2.4. Bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos

Patricia A. Cowper e colaboradores realizaram um estudo baseado num modelo Markov em que examinaram os benefícios económicos dos beta-bloqueadores no tratamento da IC. Eles estimaram que o custo para a sociedade de tratar um doente sem beta-bloqueadores seria de US\$52,999 durante um período de 5 anos, quando tratados com um beta-bloqueador o custo seria de US\$49,040. Esta poupança resulta principalmente de uma redução do internamento de 2.6 para 2.1 internamentos por paciente. Também observou que a sobrevivência aumentava com os beta-bloqueadores, aumentando de 3.6 para 3.9 anos em

média. Além disso, observaram no estudo, mesmo que o beta-bloqueador mais caro, o carvedilol, fosse prescrito as poupanças a 5 anos seriam de US\$3,600 por paciente [26].

Outro estudo que usou o modelo Markov para comprovar o custo-efetividade dos beta-bloqueadores foi o desenvolvido por Thomas E. Delea e colaboradores, neste estudo eles observaram que a esperança média de vida dos pacientes que recebiam a terapia convencional era de 6.67 anos. Assumindo apenas os benefícios limitados do carvedilol os pacientes que começavam a toma o beta-bloqueador com a terapia habitual tinham uma esperança média de vida de 6.98, ou seja, mais 0.31 anos, mas com todos os benefícios do carvedilol a esperança média de vida aumentava para 7.62 anos, isto é, mais 0.95 anos. Em relação aos custos do tratamento ao longo da vida este estudo observou que era de US\$28,756 para a terapia convencional e de US\$36,420, mais US\$7,664, quando acrescentado o carvedilol, este aumento deve-se ao facto da esperança de vida aumentar. Os investigadores calcularam para o uso de carvedilol a quantia de US\$29,477 por LYG, com os benefícios limitados, e de US\$12,799 assumindo a totalidade dos benefícios [27].

Um estudo no Canadá, que usou também o modelo Markov, tentou comparar dois beta-bloqueadores, o metoprolol e o carvedilol, para saber qual dos dois era o mais custo-efetivo. Mostrou que o metoprolol reduzia a taxa de mortalidade em 0.71, enquanto o carvedilol reduzia 0.56. Em relação às taxas de internamento o metoprolol reduzia 0.51 e o carvedilol reduzia 0.66. Este estudo calculou que com a terapia convencional mais metoprolol a esperança de vida seria 5.70 anos que quando comparado com os 4.53 anos que eram esperados só com a terapia convencional mostra um ganho de 1.17 anos quando conjugado com o custo de tratamento isto dá CA\$4,844 por LYG. Já em relação à terapia convencional mais o carvedilol este estudo mostrou que a esperança de vida seria de 6.21 anos, mais 1.68 anos que dá um total de CA\$4140 por LYG. Então concluiu-se que o carvedilol apesar de ser mais caro em termos de números é mais custo-efetivo [28].

O estudo MERIT-HF demonstrou um aumento da sobrevida e uma diminuição nos internamentos dos pacientes com IC que começaram a tomar metoprolol, por isso o J. Jamie Caro e colaboradores usaram este trabalho e realizaram uma análise custo-benefício do metoprolol nos doentes com IC. Eles concluíram que o metoprolol aumentava 7.1 anos por cada 100 pacientes nos 2 anos que duraram o estudo, ocorreram menos 14.4 internamentos por cada 100 doentes, tendo isto permitido poupar US\$1,126 em média por paciente ao longo dos dois anos. Através deste estudo mostrou-se que o metoprolol é economicamente dominante em mais de 90% das diversas análises nunca ultrapassado os US\$4200 por LYG [29].

O estudo SENIORS demonstrou que o nebivolol é efetivo no tratamento da insuficiência cardíaca nos pacientes mais velhos (>70 anos), o Guiqing Yao e colaboradores realizaram uma análise custo-efetividade usando dados do estudo SENIORS para mostrar se o nebivolol é custo-efetivo nos pacientes mais velhos. Este estudo mostrou que apesar de o



custo de tratamento aumentar de €6,740 para €9,288 com o acrescentar do nebivolol à terapêutica habitual foi calculado um ICER de €3,066 por LYG e de €3,926 por QALY [30].

Tabela 6: Análises custo-benefício dos bloqueadores dos recetores beta-adrenérgicos [adaptado de Rohde et al. (9)]

Estudo (anos)	Fármacos	Tipo de Pacientes	Período de tempo do estudo	Fonte da estimativa da eficácia	ICER
Cowper et al. (2004) [26]	Beta-bloqueadores vs terapia habitual	IC estável com terapêutica habitual	5 anos	Dados recolhidos da NYHA	\$3,600 poupados por paciente
Delea et al. (1999) [27]	Carvedilol vs placebo	IC estável com terapêutica habitual	Tempo de vida		\$12,799 - \$29,477/LYG
Levy et al. (2001) [28]	Carvedilol/ Metoprolol vs terapia habitual	IC estável com terapêutica habitual	Tempo de vida		Carvedilol- \$4,140/LYG
Caro et al. (2005) [29]	Metoprolol vs placebo	IC estável com terapêutica habitual	2 anos	MERIT-HF	Dominante com ICER máximo de \$4,200
Yao et al. (2008) [30]	Nebivolol vs terapia habitual	IC em pacientes idosos.	Tempo de vida	Seniors	€3,926/QALY e €3,066/LYG

### 3.2.5. Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides

Os antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (ARM) têm uma recomendação classe I, nível de evidência B apenas em pacientes com NYHA classe III ou IV. Só que o estudo EMPHASIS-HF mostrou uma redução da mortalidade e dos internamentos quando um antagonista do recetor da aldosterona é adicionado a pacientes sintomáticos com IC de NYHA classe II [31].

Um estudo realizado por Dawn Lee avaliou o custo-efetividade da eplerenona em pacientes com IC e sintomáticos (NYHA classe II) porque além da eficácia e da segurança a adoção de novos tratamentos também é influenciada pela sua farmacoeconomia, o estudo foi feito numa perspetiva económica do Reino Unido e de Espanha. Conclui-se que durante a vida do paciente os custos do tratamento com eplerenona são maior do que os custos com o tratamento habitual, mais especificamente £4,284 no Reino Unido e €7,358 em Espanha. Foi

também demonstrado neste estudo que os pacientes que receberam eplerenona subiram de 4.98 para 6.19 QALYs no Reino Unido e de 5.20 para 6.53 QALYs em Espanha. Então estas melhorias produzem ICERs de £3,520 por QALY no Reino Unido e de € 5,532 em Espanha <sup>[31]</sup>.

Um estudo realizado na Austrália tinha como objetivo determinar o custo-efetividade da eplerenona (antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides) comparando a com placebo em pacientes com IC e um NYHA classe II sintomáticos, usaram um modelo Markov, com 2000 pacientes durante 10 anos. Neste modelo eles estimaram que o grupo que recebeu o placebo iria ter 697 internamentos relacionados com a IC, 791 mortes relacionadas com problemas cardíacos e 97 mortes não relacionadas com problemas cardíacos. Enquanto o grupo que recebeu a eplerenona iria ter 488 internamentos, 731 mortes relacionadas com problemas cardíacos e 86 mortes devido a outros problemas, ou seja, notou-se uma diminuição de todos os parâmetros avaliados no grupo de pacientes tratados com eplerenona. Este estudo também previu que o grupo do placebo vive-se em média 4.6 anos e 3.3 QALYs e tinham um custo líquido de AUS\$6,010 por paciente, já o grupo da eplerenona viviam em média 5.1 anos e 3.7 QALYs com um custo líquido de AUS\$12,127 por paciente. Assim o ICERs da eplerenona em relação ao placebo, ao longo dos 10 anos, seria de AUS\$12,024 por LYG e de AUS\$16,700 por QALY salvo. Os investigadores também calcularam que a eplerenona tinha uma probabilidade de ser custo-efetiva de 99.0% <sup>[32]</sup>.

O estudo EPHEBUS teve como objetivo mostrar que o acrescento de eplerenona à medicação habitual nos doentes com insuficiência cardíaca depois de sofrerem um enfarte agudo do miocárdio era capaz de reduzir as taxas de mortalidade, e baseando-se nesse estudo o investigador De Pouvourville e colaboradores tentaram calcular o custo-efetividade da eplerenona mais o tratamento habitual vs somente tratamento habitual em paciente que sofreram EAM e desenvolveram IC, este estudo foi realizado em França, teve 6632 pacientes como objeto de estudo e foram seguidos durante 16 meses. Neste estudo observaram-se que a mortalidade em geral foi de 478 no grupo tratado com eplerenona e 554 na terapia habitual, enquanto a mortalidade e o internamento devido à IC foi de 885 no grupo da eplerenona e de 993 no do placebo. O estudo demonstrou que o grupo que usou a eplerenona teve menos 169 admissões hospitalares, menos 128 admissões por causas cardiovasculares e menos 112 visitas ao serviço de urgência, assim pode-se concluir que houve uma redução nos recursos usados com o grupo da eplerenona. Por fim este estudo calculou o ICER da eplerenona em €9,819 por LYG <sup>[33]</sup>.

Um estudo dirigido por L. Tilson baseou-se no estudo RALES, estudo esse que mostrou que a espironolactona reduz a mortalidade em 30% e reduz a taxa de internamentos por agudizações da insuficiência cardíaca em 35% quando comparadas com o grupo que foram medicados com placebo. Estes investigadores mostraram que a espironolactona tem um ICER de IRL\$466 por LYG sendo que o máximo que pode atingir com as piores variáveis é de IRL\$1,136 por LYG <sup>[34]</sup>.

O investigador Zefeng Zhang também se baseou no estudo EPHEBUS para realizar uma análise de custo-efetividade da eplerenona no subgrupo de pacientes com IC que já estavam medicados com um IECA e um BRA e que tinham sofrido um EAM à 3-14 dias. Este estudo mostrou que o grupo que foi medicado com eplerenona teve um tratamento mais caro em \$US1713 e que depois de terem sido calculadas as variáveis o ICER calculado foi de US\$7,888 por LYG até ao máximo de US\$17,506 por LYG e de US\$11,393 por QALY até US\$25,447 por QALY <sup>[35]</sup>.

A investigadora Claire McKenna usou os dados do estudo EPHEBUS e da meta-análise Bayesian para compra o custo-efetividade da eplerenona contra a espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca que sofreram um enfarte agudo do miocárdio através da perspectiva do serviço nacional de saúde do Reino Unido. Mostrou que tanto a dois anos como em toda a vida do paciente a eplerenona tem uma melhor relação custo-efetividade que a espironolactona com um ICER de £4,457 por QALY a 2 anos e de £7,893 por QALY para toda a vida do paciente <sup>[36]</sup>.

**Tabela 7: Análises custo-benefício dos antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides** [adaptado de Rohde et al. (9)]

Estudo (anos)	Fármacos	Tipo de Pacientes	Período de tempo do estudo	Fonte da estimativa da eficácia	ICER
Lee et al. (2014) [31]	Eplerenona vs terapia habitual	IC sintomática	Tempo de vida	EMPHASIS-HF	£3,520/QALY no RU €5,532/QALY em Esp
Zanfina et al. (2014) [32]	Eplerenona vs placebo	IC com NYHA classe II	10 anos	EMPHASIS-HF	\$12,024/LYG \$16,700/QALY
De Pouvourville et al. (2005) [33]	Eplerenona vs placebo	IC com LVEF <40% com EAM após 3-14 dias	Tempo de vida	EPHESUS	€9,819/LYG
Tilson et al. (2003) [34]	Eplerenona vs placebo	IC severa	10 anos	RALES	\$466/LYG sendo que pode atingir \$1,136/LYG
Zhang et al. (2010) [35]	Eplerenona vs placebo	IC com LVEF <40% com EAM após 3-14 dias com terapia habitual	Tempo de vida	EPHESUS	\$7,888/LYG - \$17,506/LYG \$11,393/QALY - \$25,447/QALY
McKenna et al. (2012) [36]	Eplerenona vs espironolactona	IC com LVEF <40% com EAM após 3-14 dias	2 anos e tempor de vida	EPHESUS e Bayesian	Eplerenona dominante em relação à espironolactona a 2 anos (£4,457/QALY) e ao longo da vida (£7,893/QALY)

### 3.3. Tratamento invasivo

O tratamento invasivo muitas vezes utilizado como a última linha de atuação devido a serem procedimentos com um grande encargo financeiro e acarretam risco para o paciente aquando a sua realização. Normalmente são utilizados em pacientes com IC refrataria a tratamentos farmacológicos ou em pacientes com características especiais IC com QRS >120ms com BCRE.

Um estudo realizado por Gillian D. Sanders e colaboradores que foi baseado em oito estudos diferentes para calcular a relação custo-efetividade da implementação de desfibriladores de cardioversão (CDI) em pacientes com IC em risco de morte súbita devido a uma disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Neste estudo mostrou-se que em todos os oito estudos avaliados a colocação dos CDIs aumenta o preço do tratamento, mas em seis taxa de ocorrência de morte súbita diminuía substancialmente tendo sido calculado um ICER de US\$24,500 até US\$50,700 por LYG e de US\$34,000 até US\$70,200 por QALY ganho. Nos outros dois em que não se via uma diferença na mortalidade entre a terapia habitual e a colocação de CDI o ICER era muito negativo [37].

O investigador Tim Smith e colaboradores viram-se na necessidade de elaborar um estudo sobre o custo-efetividade da colocação de desfibriladores de cardioversão implantáveis na Europa pois ainda não havia nenhum estudo sobre este assunto. Eles abordaram doentes com IC com LVEF <40% sem histórico de arritmias e concluíram que o custo durante toda a vida do paciente a que eram implantados CDI era de \$86000 com uma efetividade de 7.08 QALYS sendo que o custo de pacientes tratados apenas com fármacos era de €50,685 com uma efetividade de 6.26 QALYS, foi calculado um ICER de €43,993 por QALY ganho [38].

De 15% a 30% dos pacientes com IC têm contrações dessincronizadas no VE devido ao atraso no sistema de condução, levando a uma diminuição da performance do VE, aumento da mortalidade, por isso a utilização de terapia de ressincronização cardíaca (CRT) aumenta a função sistólica do VE, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida dos pacientes com IC [39].

O estudo COMPANION conclui que os pacientes que recebiam CRT tanto com pacemaker (CRT-P) ou com pacemaker-desfibrilhador (CRT-D) combinados com a terapia médica otimizada (OPT) tinham uma redução de todas as causas de morte e de internamentos quando comparados com pacientes apenas com OPT [39].

Um estudo realizado por Arthur M. Feldman e colaboradores usou os dados do estudo COMPANION para calcular o custo-efetividade do CRT-D e CRT-P quando comparados com OPT. Este estudo mostrou que os custos totais de tratamento dos pacientes, ao longo de um follow-up de 7 anos, que foram tratados com CRT-D foram de US\$82,200, os de CRT-P de US\$59,900 e de US\$46,000 para os pacientes tratados apenas com OPT. Este estudo mostrou também que 40% os pacientes tratados com CRT-D ao longo desses sete anos estão vivos comparados com 33% do CRT-P e apenas 23% dos pacientes tratados com OPT. Conclui-se também que os pacientes do grupo de CRT-D vivem mais 4.15 anos com 3.15 QALYs, o grupo de CRT-P vivem mais 3.87 anos com 3.01 QALYs enquanto o grupo de OPT vivem mais 3.37 anos com 2.30 QALYs. Sendo assim o grupo de CRT-D tinha um custo de US\$43,000 por QALY quando comparado com o grupo OPT e o grupo CRT-P tinha um custo de US\$19,600 por QALY

comparado com o grupo OPT. Este estudo também conclui que o CRT-D e o CRT-P tinham respetivamente 95% e 91% de probabilidade de ficarem abaixo de US\$100,000 por LYG e de 69% e 77% de ficarem abaixo de US\$100,000 por QALY [39].

Katia Noyes e colaboradores formularam um estudo com o objetivo de estimar o ICER do tratamento com ressincronização cardíaca com pacemaker com desfibrilhador (CRT-D) contra apenas o pacemaker com desfibrilhador (CDI) em pacientes com uma baixa fração de ejeção e um QRS ( $\geq 120$ ms). O custo da implantação, em média, do CRT-D seria de US\$36,870 por paciente e o custo do CDI seria de US\$29,550, sendo que o custo total do tratamento ao longo de sete anos seria de US\$62,600 para o CRT-D com um ganho de 3.16 QALYs e de US\$57,050 para o CDI com um ganho de 3.07 QALYs, assim calculou-se um ICER de US\$58,330 por QALY entre o CRT-D e o CDI, concluindo-se que o CRT-D é economicamente atrativo para o grupo de pacientes estudados [40].

Um estudo realizado na Bélgica tentou perceber qual o custo-efetividade da CRT tanto com a CRT-P e com CRT-D em pacientes com NYHA classe III/IV. Quando comparado com a terapêutica ajustada, o estudo observou um ganho em média de 1.31 QALY com o CRT-P com um custo adicional de €14,700, resultando num ICER de cerca de €11,200 por QALY. O estudo também observou que o CRT-D quando comparado com o CRT-P ocorreu um ganho de 0.55 QALYs, com um custo extra de €30,900 resultando num ICER de €57,000 por QALY [41].

O investigador M. Fox e colaboradores tinha como objetivo calcular o custo-efetividade do CRT-P e CRT-D comparando cada um com a terapia médica otimizada (OPT) e entre eles em doentes com IC de grau NYHA III-IV. Eles mostraram que tanto o CRT-P como o CRT-D diminuíam significativamente a mortalidade e o número de internamentos, além de melhorar a qualidade de vida do grupo de doentes estudados. Eles estimaram que os custos das diferentes terapêuticas para toda a vida por doente seriam de £9,375 para a OPT de £20,804 para a CRT-P e de £32,689 para a CRT-D. Tendo em conta os resultados alcançados os investigadores calcularam um ICER de £16,735 por QALY do CRT-P vs OPT, como o CRT-D confere mais 0.29 QALY por £11,689 por pessoa em relação ao CRT-P foi calculado um ICER de £40,160 por QALY [42].

Outro estudo que usou o estudo COMPANION além do estudo CARE-HF para realizar uma análise custo-benefício do CRT-P e do CRT-D em relação a OPT foi o estudo realizado pelo investigador Guiging Yao e colaboradores que mostraram que o custo para a vida do paciente é de €87,350 para o CRT-D, de €53,996 para o CRT-P e de €39,060 para o OPT. Conclui-se neste trabalho que o CRT-P tinha um ganho efetivo de 1.98 QALY e de 2.13 LYG em relação à OPT tendo sido calculado um ICER de €7,538 por QALY e de €7,011 por LYG. Já quando comparado o CRT-D com o CRT-P mostrou-se que efetivamente o CRT-D aumenta o QALY em 0.7 e o LYG em 0.93 tendo dado um ICER de €47,909 por QALY e de €35,864 por LYG ganho [43].

Eduardo G. Bertoldi e colaboradores realizaram um estudo Markov através de várias meta-análises durante um seguimento de 20 anos de pacientes com IC de grau NYHA II-IV numa perspectiva económica do Brasil e calcularam o ICER das terapias CRT-D e CRT-P quando comparadas com OPT e o CDI. Mostraram que efetivamente os pacientes medicados com OPT tinham 5.92 LYG destes 4.4 QALYs, os pacientes que receberam CRT-P tinham 6.77 LYG destes 5.99 QALYs, os que receberam apenas ICD tinham 6.9 LYG e 5.97 QALYS e os que receberam CRT-D tiveram 7.54 LYG sendo que destes 6.56 eram QALYs. Foi então calculado um ICER de BRA\$29,411 por LYG e de BRA\$15,723 por QALY quando comparado o CRT-P com a OPT, também foi calculado um ICER de BRA\$43,054 por LYG e de BRA\$36,940 por QALY quando comparado CRT-D com CDI e de BRA\$62,437 por LYG e de BRA\$84,345 por QALY quando comparado CRT-D com CRT-P [44].

**Tabela 8: Análises custo-benefício dos tratamentos invasivos** [adaptado de Rohde et al. (9)]

Estudo (anos)	Fármacos	Tipo de Pacientes	Período de tempo do estudo	Fonte da estimativa da eficácia	ICER
Sanders et al. (2005) <sup>[37]</sup>	CDI vs OPT	IC	Tempo total de vida	Vários estudos	\$24,500-\$50,700/LGY  \$34,000-\$70,200/QALY
Smith et al. (2013) <sup>[38]</sup>	CDI vs OPT	IC com LVEF <40%	Tempo total de vida	Meta-análises	€43,993/QALY
Feldman et al. (2005) <sup>[39]</sup>	CRT-P vs OPT	IC com NYHA III-IV	7 anos	COMPANION	\$19,600/QALY
	CRT-D vs OPT	IC com NYHA III-IV	7 anos	COMPANION	\$43,000/QALY
Noyes et al. (2009) <sup>[40]</sup>	CRT-D vs CDI	IC com LVEF <35% com NYHA I-II	4 anos	MADIT-CR	\$58,330/QALY
Neyt et al. (2011) <sup>[41]</sup>	CRT-P vs OPT	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	COMPANION	€11,200/QALY
	CRT-D vs CRT-P	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	COMPANION	€57,000/QALY
Fox et al. (2007) <sup>[42]</sup>	CRT-P vs OPT	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	Meta-análises	£16,735/QALY
	CRT-D vs CRT-P	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	COMPANION	£40,160/QALY
Yao et al. (2007) <sup>[43]</sup>	CRT-P vs OPT	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	COMPANION e CARE-HF	€7,538/QALY e de €7,011/LYG
	CRT-D vs CRT-P	IC com NYHA III-IV	Tempo total de vida	COMPANION e CARE-HF	€47,909/QALY e de €35,864/LYG
Bertoldi et al. (2011) <sup>[44]</sup>	CRT-P vs OPT	IC com NYHA II-IV	20 anos	Meta-análises	\$29,411/LYG e de \$15,723/QALY
	CRT-D vs CRT-P	IC com NYHA II-IV	20 anos	Meta-análises	\$62,437/LYG e de \$84,345/QALY
	CRT-D vs CDI	IC com NYHA II-IV	20 anos	Meta-análises	\$43,054/LYG e de \$36,940/QALY



# Capítulo 4

## Discussão

A insuficiência cardíaca é uma doença que todos os anos é responsável por uma parte substancial do orçamento para a saúde de vários países. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos muito devido ao aumento da esperança média de vida e de um melhor tratamento dos enfartes agudos do miocárdio e das valvulopatias.

Existem fatores de risco que são universais a quase todas as doenças cardíacas como o sedentarismo, o consumo de grandes quantidades de sal, o consumo de tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas. Como analisado na literatura <sup>[10-14]</sup> existem formas mais eficazes de combater estes fatores de risco e formas que não têm uma boa relação custo benefício. Ao diminuir o consumo de tabaco em 3% consegue-se uma poupança de 603.7 milhões de euros. Em relação ao álcool, segundo a literatura, as três melhores formas de combater o consumo de álcool são aumentar a idade mínima de consumo alcoólico, publicidade à diminuição do consumo e aumentar os impostos sobre o álcool, sendo que estas medidas têm uma probabilidade de serem custo-efetivas de 61%, 85% e 100% respetivamente. Uma redução de 2mmHg através da diminuição do consumo de sal em 25 anos traria uma poupança de 270 milhões. Em relação ao sedentarismo foram estudadas quais as melhores formas de estimular o exercício físico e o estudo analisado mostra que as melhores formas de combater o sedentarismo é através das campanhas publicitárias e os pedómetros, ambos com 100% de probabilidade de serem custo-efetivos.

Os diuréticos têm um papel importante na IC pois os pacientes que padecem desta patologia têm muitas vezes edemas que só cedem quando lhes são administrados diuréticos de Ansa como a furosemida e a torasemida <sup>[4]</sup>. Na literatura analisada, <sup>[14]</sup> sobre os diuréticos observamos que em contexto norte-americano quando se põe frente-a-frente estes dois diuréticos o que têm melhor custo-efetividade é a torsemida, que apesar de este ser mais caro, quando é utilizada existe uma poupança de US\$536 dólares por paciente.

Os IECAS reduzem tanto a mortalidade como o número de internamentos por pacientes. As guidelines dizem que os pacientes devem começar a fazer um IECA e um beta-bloqueador mal lhe sejam diagnosticados IC com fração de ejeção diminuída. Foi provado também que os IECAS diminuem os sintomas, aumentam a capacidade de realizar exercício e aumentam a qualidade de vida dos pacientes que possuem IC <sup>[45]</sup>. Os estudos de custo-efetividade analisados <sup>[16-20]</sup> comprovam o benefício dos IECAS tanto a nível dos outcomes médicos como a nível de custos para os diversos países onde estes estudos foram realizados. Não se pode deixar de realçar que estes estudos serem antigos e que possivelmente o ICER

atual do IECAS seria ainda mais demonstrativo das vantagens que estes fármacos trazem aos pacientes com IC. Estes estudos mostram também que os IECAs melhoravam o ICER quanto maior a duração de tratamento pois compensam o aumento do custo com o tratamento pois diminuem os custos com os internamentos.

Os ARAs estão indicados quando os pacientes com IC têm reações adversas aos IECAs, principalmente tosse, angioedema e exantema cutâneo. Os artigos analisados [21-25] mostram que os ARAs têm um melhor ICER principalmente quando os IECAs estavam contraindicados aos pacientes, sendo a única exceção na Alemanha em que o CHARM-aditivo tinha um melhor ICER que o CHARM-alternativo [22]. Atualmente nos pacientes que apesar de estarem medicados com um IECA e um beta-bloqueador continuam sintomáticos o melhor fármaco a administrar é um antagonista dos recetores dos mineralocorticoides como a eplerenona ou a espironolactona, em vez de um ARA, pois ficou provado que estes reduzem mais a taxa de mortalidade que os ARAs [45].

Os beta-bloqueadores, como referido em cima, juntamente com os IECAs são os primeiros fármacos a serem administrados em pacientes com IC com diminuição da taxa de ejeção. Estes fármacos são anti-isquémicos e provavelmente são os fármacos mais efetivos para evitar a morte súbita. Como os IECAs, estes fármacos também diminuem a taxa de mortalidade e o número de internamentos, sendo que este efeito é aditivo aos do IECAs. Deve-se ter cuidado que durante a descompensação a dose de beta-bloqueadores pode ter que ser revista [46]. Os estudos analisados [26-30] também mostram o benefício do beta-bloqueadores, sendo que todos os estudos analisados mostram que são custo-efetivos, ou então dominantes nas populações mais idosas [30] sendo que este fármaco neste grupo populacional consegue ter um ICER de €3,926 por QALY.

Os antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides como anteriormente referido são utilizados como primeira linha em pacientes já medicados com um IECA e um beta-bloqueador que continuam sintomáticos, é preciso ter cuidado a administrar estes fármacos em pacientes idosos, e em pacientes com insuficiência renal pois estes causam hipercaliémia. Os estudos analisados [31-36] mostram que os ARMs têm uma boa relação custo-efetividade em pacientes que sofreram enfarte agudo do miocárdio em vários países diferentes. Um ponto importante dos ARMs é que os dois fármacos estudados, a eplerenona e a espironolactona, têm preços de comercialização diferentes, sendo que a eplerenona é mais cara que a espironolactona, mas neste caso, como aconteceu nos diuréticos, o fármaco mais caro tem um ICER superior quando comparado com o fármaco mais barato, o estudo realizado por McKenna et al. [36] mostra que a eplerenona é dominante em relação à espironolactona tanto com 2 anos de tratamento £4,457 por QALY como para toda a vida com um ICER de £7,893/QALY.

O CDI foi testado em pacientes com IC não isquémica com risco de morte súbita juntamente com a amiodarona e o placebo e mostrou-se que o CDI era o único dos três que diminuía a taxa de mortalidade destes doentes <sup>[47]</sup>. Em ambos estudos que analisei sobre o CDI como prevenção primária da morte súbita o ICER pode ser aceitável. No primeiro, numa perspectiva dos Estados Unidos da América, realizado por Sanders et al. <sup>[37]</sup> foram analisados vários estudos e foi calculado um ICER de \$34,000-\$70,200 por QALY. No segundo estudo realizado na Europa por Smith et al. <sup>[38]</sup> foi calculado um ICER de €43,993 por QALY, estes resultados díspares mostram que as variáveis económicas numa análise económica farmacológica entre países são muito diferentes e que cada país tem que analisar os seus custos e outcomes para perceber qual o melhor tratamento em termos de custo-efetividade.

Vários estudos <sup>[48,49]</sup> mostraram que o CRT em pacientes muito sintomáticos com classe NYHA de III-IV diminui o risco de morte por qualquer causa e reduz o número de internamentos por agudizações da IC, estes benefícios são somatórios aos efeitos benéficos dos fármacos. Também foi provado nestes estudos que o CRT diminuía os sintomas, aumentava a qualidade de vida dos pacientes com IC e melhorava a função ventricular. Outros artigos <sup>[50-51]</sup> mostraram que o CRT também era benéfico em pacientes com sintomatologia moderada, mostrando que o CRT diminui a taxa de mortalidade relacionada com a IC e diminui o número de internamentos melhorando também a qualidade de vida dos pacientes. Em relação à relação custo-efetividade do CRT em todos os artigos <sup>[39-43]</sup> em pacientes com IC de classe NYHA III-IV mostram um claro benefício do CRT-P em relação à OPT, com ICERs a variar deste €7,538 por QALY até £16,735/QALY. A CRT-D é um procedimento mais caro que a CRT-P, mas nestes estudos provou-se que a CRT-D consegue produzir melhores outcomes clínicos que a CRT-P com ICERs a variar de £47,909 por QALY até €57,000 por QALY. O estudo realizado por Bartoli et al. <sup>[44]</sup> teve como população alvo pacientes com IC de classe NYHA II-IV e quando se comparou o CRT-P com a OPT obteve-se um ICER de \$15,723 por QALY o que mostra que o CRT-P deveria ser aplicado mais cedo nos pacientes com IC.



# Capítulo 5

## Conclusão

A IC tem um grande impacto na sociedade tanto a nível económico como a nível pessoal com altas taxas de morbilidade. Com o maior número de estudos publicados sobre a IC o conhecimento sobre a prevenção e desenvolvimento de novas terapias farmacológicas e não farmacológicas tem crescido exponencialmente dando ao médico a oportunidade de diminuir as taxas de morbilidade e mortalidade relacionadas com esta patologia. Devido à sua grande carga económica, conceitos como eficácia, eficiência e efetividade cada vez mais têm de ser considerados na escolha do melhor tratamento.

A prevenção primária é uma ferramenta que todos os que prestam cuidados de saúde devem utilizar para diminuir a taxa de prevalência, alertando para a forma como os estilo de vida não saudável influenciam a saúde da população em geral, usando sempre as formas mais custo-efetivas para melhorar o comportamento populacional.

Os IECAs, os beta-bloqueadores, e os ARMs são os fármacos que produzem melhores outcomes médicos (diminuindo a taxa de mortalidade e de morbilidade e melhorando a qualidade de vida), são também dos fármacos com melhor relação custo-efetividade. Nos últimos anos procedimentos invasivos como o CDI e o CRT têm mostrado ser custo-efetivos na maioria das classes da IC.

Mais do que nunca, com a crise económica global, todos os recursos são indispensáveis, por isso os estudos que relacionam o custo e a efetividade têm uma maior importância na escolha dos tratamentos a administrar e devem ser encarados como uma peça-chave na Medicina moderna.

Obviamente, este tema precisa de ganhar uma maior importância tanto no panorama nacional como no europeu, pois cada vez mais os custos interferem com a escolha da terapêutica a administrar. É preciso aumentar a legislação sobre estes estudos para que este tipo de análises possa ser reproduzida em diferentes países que queiram repetir o estudo original, já que vários parâmetros avaliados variam para os diferentes países. Durante a realização desta revisão encontrei algumas dificuldades como o pouco conhecimento que tinha sobre análises custo-efetividade e o pequeno número de artigos publicados sobre esta temática.



# Referências bibliográficas

1. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray J. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(3):361-371.
2. Auerbach A. Resource Use and Survival of Patients Hospitalized with Congestive Heart Failure: Differences in Care by Specialty of the Attending Physician. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(3):191.
3. Berry C, Murdoch D, McMurray J. Economics of chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(3):283-291.
4. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
5. Weintraub W, Cole J, Tooley J. Cost and cost-effectiveness studies in heart failure research. *American Heart Journal*. 2002;143(4):565-576.
6. Mark D. Medical Economics and the Assessment of Value in Cardiovascular Medicine: Part I. *Circulation*. 2002;106(4):516-520.
7. Sun X, Wang L, Li Y. Methodological issues in cost-effectiveness studies: a brief overview. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2010;3(4):201-204.
8. Appleby J, Devlin N, Parkin D, Buxton M, Chalkidou K. Searching for cost effectiveness thresholds in the NHS. *Health Policy*. 2009;91(3):239-245.
9. Rohde L, Bertoldi E, Goldraich L, Polanczyk C. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(6):338-354.
10. Cohen D, Alam M, Jarvis P. An analysis of the economic impact of smoking cessation in Europe. *BMC Public Health*. 2013;13(1):390.
11. Cobiac L, Vos T, Doran C, Wallace A. Cost-effectiveness of interventions to prevent alcohol-related disease and injury in Australia. *Addiction*. 2009;104(10):1646-1655.
12. Selmer R. Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2000;54(9):697-702.

13. Cobiac L, Vos T, Barendregt J. Cost-Effectiveness of Interventions to Promote Physical Activity: A Modelling Study. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000110.
14. Stroupe K, Forthofer M, Brater D, Murray M. Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torasemide or Furosemide. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(5):429-440.
15. McMurray J, Davie A. The Pharmacoeconomics of ACE Inhibitors in Chronic Heart Failure. *Pharmacoeconomics.* 1996;9(3):188-197.
16. Szucs T. Pharmacoeconomics of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure. *American Journal of Hypertension.* 1997;10(12):272S-279S.
17. Erhardt L, Ball S, Andersson F, Bergentoft P, Martinez C. Cost Effectiveness in the Treatment of Heart Failure with Ramipril. *Pharmacoeconomics.* 1997;12(2):256-266.
18. Schadlich P, Huppertz E, Brecht J. Cost-Effectiveness Analysis of Ramipril in Heart Failure after Myocardial Infarction. *Pharmacoeconomics.* 1998;14(6):653-669.
19. Glick H, Cook J, Kinosian B, Pitt B, Bourassa M, Pouleur H et al. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: An economic analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) treatment trial. *Journal of Cardiac Failure.* 1995;1(5):371-380.
20. Butler J, Fletcher P. A cost-effectiveness analysis of enalapril maleate in the management of congestive heart failure in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Medicine.* 1996;26(1):89-95.
21. Reed S, Friedman J, Velazquez E, Gnanasakthy A, Califf R, Schulman K. Multinational economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American Heart Journal.* 2004;148(1):122-128.
22. McMurray J. Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal.* 2005;27(12):1447-1458.
23. Colombo G. Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) and resource utilization and costs in Italy. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(1):223-234.



24. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O. The Cost Effectiveness and Cost Utility of Valsartan in Chronic Heart Failure Therapy in Italy. *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2009;9(6):383-392.
25. Taylor M, Scuffham P, Chaplin S, Papo N. An Economic Evaluation of Valsartan for Post-MI Patients in the UK Who Are Not Suitable for Treatment with ACE Inhibitors. *Value in Health*. 2009;12(4):459-465.
26. Cowper P, DeLong E, Whellan D, Allen LaPointe N, Califf R. Economic effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure. *The American Journal of Medicine*. 2004;116(2):104-111.
27. Delea T, Vera-Llonch M, Richner R, Fowler M, Oster G. Cost effectiveness of carvedilol for heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(6):890-896.
28. Levy A, Briggs A, Demers C, O'Brien B. Cost-effectiveness of  $\beta$ -blocker therapy with metoprolol or with carvedilol for treatment of heart failure in Canada. *American Heart Journal*. 2001;142(3):537-543.
29. Caro J, Migliaccio-Walle K, O'Brien J, Nova W, Kim J, Hauch O et al. Economic Implications of Extended-Release Metoprolol Succinate for Heart Failure in the MERIT-HF Trial: A US Perspective of the MERIT-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(9):647-656.
30. Yao G, Freemantle N, Flather M, Tharmanathan P, Coats A, Poole-Wilson P. Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Nebivolol Compared with Standard Care in Elderly Patients with Heart Failure. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(10):879-889.
31. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie M, Zannad F, Krum H et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart*. 2014;100(21):1681-1687.
32. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost Effectiveness of Eplerenone in Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):209-216.
33. de Pouvourville G, Solesse A, Beillat M. Cost-effectiveness analysis of aldosterone blockade with eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction in the French context: The EPHEUS study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2008;101(9):515-521.

34. Tilson L, McGowan B, Ryan M, Barry M. Cost-effectiveness of spironolactone in patients with severe heart failure. *Irish Journal of Medical Science*. 2003;172(2):70-72.
35. Zhang Z, Mahoney E, Kolm P, Spertus J, Caro J, Willke R et al. Cost Effectiveness of Eplerenone in Patients with Heart Failure after Acute Myocardial Infarction Who were Taking Both ACE Inhibitors and B-Blockers. *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2010;10(1):55-63.
36. McKenna C, Walker S, Lorgelly P, Fenwick E, Burch J, Suekarran S et al. Cost-Effectiveness of Aldosterone Antagonists for the Treatment of Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Value in Health*. 2012;15(3):420-428.
37. Sanders G, Hlatky M, Owens D. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(14):1471-1480.
38. Smith T, Jordaens L, Theuns D, van Dessel P, Wilde A, Hunink M. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *European Heart Journal*. 2012;34(3):211-219.
39. Feldman A, de Lissoyov G, Bristow M, Saxon L, De Marco T, Kass D et al. Cost Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12):2311-2321.
40. NOYES K, VEAZIE P, HALL W, ZHAO H, BUTTACCIO A, THEVENET-MORRISON K et al. Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in the MADIT-CRT Trial. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;24(1):66-74.
41. Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technology Assessment*. 2007;11(47).
42. Neyt M, Stroobandt S, Obyn C, Camberlin C, Devriese S, De Laet C et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronisation therapy for patients with moderate-to-severe heart failure: a lifetime Markov model. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000276-30.
43. Yao G, Freemantle N, Calvert M, Bryan S, Daubert J, Cleland J. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable

- cardioverter-defibrillator. *European Heart Journal*. 2006;28(1):42-51.
44. Bertoldi E, Rohde L, Zimmerman L, Pimentel M, Polanczyk C. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: The perspective of a middle-income country's public health system. *International Journal of Cardiology*. 2013;163(3):309-315.
  45. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012. *Revista Espanhola de Cardiologia (English Edition)*. 2012;65(10):938.
  46. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M et al. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *European Heart Journal*. 2009;30(18):2186-2192.
  47. Bardy G, Lee K, Mark D. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *ACC Current Journal Review*. 2005;14(4):44.
  48. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140-2150.
  49. Dickstein K, Vardas P, Auricchio A, Daubert J, Linde C, McMurray J et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy \* Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2010;12(11):1526-1536.
  50. Tang A, Wells G, Talajic M, Arnold M, Sheldon R, Connolly S et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385-2395.
  51. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2140-2150.