

Custo-efetividade dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose em  
pacientes com insuficiência cardíaca no Brasil.

Dissertação

Mariana de Castro Lopes

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

**Custo-efetividade dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose em  
pacientes com insuficiência cardíaca no Brasil.**

**Autora: Mariana de Castro Lopes**

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Gehling Bertoldi**

*Dissertação submetida como requisito para  
obtenção do grau de mestrado ao Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,  
Área de Concentração: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2024

### CIP - Catalogação na Publicação

Lopes, Mariana de Castro

Custo-efetividade dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose em pacientes com insuficiência cardíaca no Brasil / Mariana de Castro Lopes. -- 2024. 63 f.

Orientador: Eduardo Gehling Bertoldi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Análise econômica. 3. Custo-efetividade. 4. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2. 5. iSGLT2. I. Bertoldi, Eduardo Gehling, orient. II. Título.

## Sumário

<b>Lista de abreviaturas e siglas.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>6</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>7</b>
<b>Revisão da literatura .....</b>	<b>10</b>
<b>Justificativa .....</b>	<b>26</b>
<b>Objetivo .....</b>	<b>26</b>
<b>Referências da revisão da literatura .....</b>	<b>27</b>
<b>Cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction from the perspective of the Brazilian public health system.....</b>	<b>35</b>
<b>Cost-effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction from the perspective of the Brazilian public health system .....</b>	<b>44</b>
<b>Supplementary appendix – Article 1 .....</b>	<b>54</b>
<b>Supplementary appendix – Article 2 .....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusões e considerações finais .....</b>	<b>62</b>

## Lista de abreviaturas e siglas

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
AF	Atrial fibrillation
AMI	Acute miocardial infarction
ARB	Angiotensin Receptor Blockers
ARNI	Inibidores da neprilisina
AVC	Acidente vascular cerebral
BNP	Brain natriuretic peptide
BPS	Banco de Preços em Saúde
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CAD	Coronary artery disease
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
CI	Confidence interval
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes melito
DM2	Diabete melito tipo 2
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
FA	Fibrilação atrial
FDA	Federal Drug Administration
FE	Fração de ejeção
GDP	Gross Domestic Product
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HF	Heart failure
HF <sub>r</sub> EF	Heart failure with reduced ejection fraction
HF <sub>p</sub> EF	Heart failure with preserved ejection fraction
HBP	High blood pressure
HR	Hazard ratio

IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICFep	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
inibidores da DPP4	Inibidores da dipeptidil peptidase-4
iSGLT2	Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
NT-proBNP	N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto interno bruto
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
QALY	Ano de vida ajustado para qualidade
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RR	Risco relativo
SGLT2i	Sodium-glucose cotransporter 2
SGLT	Cotrasnportador sódio-glicose
SGLT1	Cotransportador sódio-glicose 1
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose 2
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de filtração glomerular
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
UTI	Urinary tract infection

## Resumo

Benefícios clínicos do iSGLT2 no tratamento da IC torna relevante a análise de custo-efetividade desta classe medicamentosa. Objetivo: estimar o custo, a efetividade e a relação de custo-efetividade dos iSGLT2 sob perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Métodos: modelo de decisão de Markov com quatro estados de saúde (estável, hospitalização, morte cardiovascular e morte não cardiovascular), horizonte temporal "lifetime" e desconto anual de 5%. A população baseou-se nos participantes dos estudos DAPA-HF e DELIVER e na população brasileira. Resultados: na ICFeR, o iSGLT2 acrescentou 0,48 QALY em relação ao tratamento padrão e a RCEI encontrada foi de R\$ 32.745,72/QALY ganho; na ICFeP, houve incremento de 0,3 QALY com iSGLT2 no tratamento da IC e RCEI de R\$ 31.495,43/QALY ganho. Os resultados são inferiores ao limiar de disposição-a-pagar de R\$ 126.742,56. Conclusão: o acréscimo de iSGLT2 à terapia padrão da IC é custo-efetiva sob a perspectiva brasileira.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca; análise econômica; custo-efetividade; inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; iSGLT2.

## Abstract

SGLT2 inhibitors positive effects on heart failure treatment requires a cost-effectiveness analysis in the Brazilian public health scenario. Objective: to estimate cost, effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio of SGLT2 inhibitors in the public health system in Brazil. Methods: consisted of a Markov model with four health states (stable, hospitalization, cardiovascular death and non-cardiovascular death), with lifetime horizon and 5% annual discount. The model population were based on the participants of DAPA-HF and DELIVER trials and the Brazilian population. Results: in the HFREF analysis, SGLT2 inhibitors added 0,48 QALY in comparison with standard treatment; the ICER was R\$ 32.745,72/QALY gained. The HFpEF scenario revealed an increment of 0,3 QALY in the SGLT2 inhibitors arm and an ICER of R\$ 31.495,43/QALY gained. The willingness-to-pay threshold of R\$ 126.742,56 was not exceeded. Conclusion: the addition of SGLT2 inhibitors to standard therapy of heart failure is cost-effective from the Brazilian perspective.

**Keywords:** heart failure; economic analysis; cost-effectiveness; SGLT2 inhibitors; SGLT2i.

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica com alta morbidade e mortalidade sendo uma das principais causas de internação no Brasil<sup>1</sup>. Aproximadamente 50% dos pacientes hospitalizados serão readmitidos em 90 dias tornando a hospitalização e re-hospitalização fatores de risco importantes para a mortalidade desta população<sup>2</sup>. As projeções indicam que a população portadora de IC aumentará em 46% desde 2012 até 2030 em parte pelo aumento da expectativa de vida da população contribuindo para o alto custo desta síndrome<sup>3</sup>.

Em 2012, os custos relacionados à IC nos Estados Unidos foram estimados em 30,7 bilhões de dólares com expectativa de aumento de 127% em 2030<sup>3</sup>. Já no Brasil, em 2015, os gastos relacionados a esta condição clínica foram estimados em 14,5 bilhões de reais<sup>1</sup>. O impacto econômico da IC no Brasil relaciona-se às internações hospitalares, aos atendimentos de urgência, a diminuição da qualidade de vida e da atividade diária culminando em aposentadorias precoces. Desta forma, é imperativo que a escolha das ações para o tratamento da IC se baseie não apenas nos benefícios em saúde, mas também nos custos dessas ações.

As metas das terapias não-farmacológicas e farmacológicas compreendem a redução do número de internações, mortalidade e desfechos cardiovasculares na IC<sup>1</sup>. Dentre os tratamentos propostos, a terapia medicamentosa que apresenta maior impacto na mortalidade e na taxa de hospitalização é a que contempla o uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). No entanto, estas medicações apresentam redução de desfechos duros e relação de custo-efetividade consistentes apenas no caso da IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr)<sup>4</sup>.

Por outro lado, no que diz respeito à população com IC de fração de ejeção preservada (ICFEp), há uma carência de terapias baseadas em evidências que promovam redução de desfechos clínicos duros. Atualmente, a terapia com melhor grau de recomendação para o tratamento da ICFEp consiste no uso de diuréticos para redução de sintomas e congestão sistêmica (classe de recomendação I)<sup>1,5,6</sup>. Além dos diuréticos, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), inibidores da neprilisina (ARNI), antagonistas mineralocorticoides e BRA também fazem parte da terapia para ICFEp<sup>5,6</sup> porém com

classes de recomendação inferiores e sem impacto econômico avaliado até o presente momento nesta população.

Com relação aos portadores de ICFeR, a empagliflozina e a dapagliflozina reduziram morte por causa cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes diabéticos tipo 2 com disfunção sistólica<sup>7,8</sup>. Mais recentemente, o estudo DAPA-HF demonstrou que, independentemente da presença de diabetes, o risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares foi menor entre pacientes com ICFeR que receberam dapagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo adicionados à terapia padrão<sup>9</sup>. Os efeitos da empagliflozina e da dapagliflozina em reduzir mortalidade cardiovascular e internações por IC foram sustentados inclusive na metanálise dos estudos EMPEROR-Reduced e DAPA-HF<sup>10</sup>. Dessa forma, os iSGLT2 tornaram-se medicamentos adjuvantes no tratamento da ICFeR<sup>11,12</sup>.

Diferentemente das terapias anteriormente propostas, os iSGLT2 apresentaram desfechos positivos na população com ICFeR. Os ensaios clínicos randomizados EMPEROR-Preserved<sup>13</sup> e DELIVER<sup>14</sup> demonstraram que a empagliflozina e a dapagliflozina, respectivamente, em comparação com placebo, reduziram o desfecho composto de morte por causa cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com fração de ejeção maior ou igual a 40% estáveis e sintomáticos independente da presença de diabetes. Embora estes resultados sejam às custas da redução de hospitalização, é a primeira vez que uma droga demonstra redução do desfecho primário nesta população.

Estudos de custo-efetividade tornam-se necessários no cenário do tratamento da IC com iSGLT2 associado à terapia padrão. Inicialmente, a dapagliflozina foi objeto de estudo em diversos países a partir de 2020. Na Austrália, Savira et al. realizaram estudo de custo-efetividade da dapagliflozina usando os dados do ensaio clínico DAPA-HF demonstrando uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de 12.842 dólares australianos por QALY (ano de vida ajustado para qualidade) ganho com o acréscimo de dapagliflozina à terapia padrão para ICFeR<sup>15</sup>. Da mesma forma, Yao Y et al. também avaliaram custo-efetividade da dapagliflozina na China apresentando maior custo, mas maior efetividade e uma relação de custo-efetividade incremental de 3.827 dólares americanos por QALY ganho com o tratamento da ICFeR associado à dapagliflozina<sup>16</sup>.

Com a publicação do EMPEROR-Reduced<sup>10</sup>, outros estudos de custo-efetividade tiveram como objetivo avaliar a empagliflozina no contexto da ICFeR. Liao et al. demonstraram que a empagliflozina é custo-efetiva na perspectiva dos sistemas de saúde da Ásia para o manejo da ICFeR. As relações de custo-efetividade incremental foram de 20.508 dólares americanos por QALY em Taiwan, 24.046 dólares americanos por QALY no Japão, 8.846 dólares americanos por QALY na Coreia do Sul, 53.791 dólares americanos por QALY em Cingapura, 21.543 dólares americanos por QALY na Tailândia e 20.508 dólares americanos por QALY na Austrália<sup>17</sup>.

Mais recentemente, análise de custo-efetividade foi realizada no contexto da ICFeP após a publicação dos ensaios clínicos randomizados EMPEROR-Preserved<sup>13</sup> e DELIVER<sup>14</sup>. Cohen et al. avaliaram a custo-efetividade da empagliflozina e da dapagliflozina no tratamento da ICFeP nos Estados Unidos com relação de custo-efetividade incremental de 141.200 dólares americanos por QALY ganho<sup>18</sup>.

Embora as evidências apontem o benefício clínico dos inibidores do SGLT2 como parte integrante da terapia da IC, é necessário levar em conta a realidade de um país em desenvolvimento como o Brasil, e seu sistema de saúde com recursos limitados. Assim sendo, se faz necessário um estudo que leve em conta o contexto brasileiro de custos das medicações para planejar a alocação dos recursos financeiros disponíveis.

Os objetivos desse trabalho consistem em estimar o custo, a efetividade (medida em ganho de QALY) e a relação de custo-efetividade dos iSGLT2 de acordo com a perspectiva do sistema de saúde pública brasileira. Além disso, avaliar as informações disponíveis por meio de revisão pragmática da literatura em relação aos estudos de efetividade dos iSGLT2 assim como os efeitos adversos das medicações. A partir disso, produzir análises de sensibilidade com diferentes parâmetros de gravidade de forma a estimar a relação de custo-benefício em populações de pacientes com IC com diferentes perfis de risco.

## Revisão da literatura

### **Insuficiência cardíaca – definição, diagnóstico e classificação.**

A mais recente definição de IC descreve uma síndrome clínica com sinais e sintomas causados por uma anormalidade cardíaca funcional ou estrutural confirmada por elevação dos peptídeos natriuréticos e/ou evidências de congestão pulmonar ou sistêmica<sup>19</sup>. A IC pode apresentar diferentes perfis clínicos, com ampla variação da função sistólica ventricular esquerda, assim como manifestar alterações estruturais e biomarcadores alterados sem sintomas cardiovasculares<sup>20</sup>. Devido à complexidade da síndrome e do espectro clínico da IC, há diferentes formas de classificá-la, sendo possível encontrar variações tanto na literatura brasileira, quanto norte-americana ou europeia sobre o assunto<sup>19</sup>.

Conforme sugerido pela última diretriz brasileira de IC<sup>20</sup>, o passo inicial para o diagnóstico consiste na realização de história clínica, de exame físico, de eletrocardiograma (ECG) e de radiografia de tórax. Outros exames podem ser realizados complementando a investigação como coleta de peptídeos natriuréticos e ecocardiograma para avaliação estrutural, função ventricular e função diastólica. Além disso, os escores diagnósticos, como os critérios de Boston e de Framingham, utilizam os achados de anamnese e exame físico quanto resultado dos exames complementares para determinação da probabilidade do diagnóstico de IC.

O ecocardiograma transtorácico é o exame inicial para todos os pacientes com IC (classe I e nível de evidência C) e tem função de seguimento para os pacientes em tratamento. Com o resultado do ecocardiograma, nos casos em que a fração de ejeção (FE) seja maior que 50% e haja sinais inequívocos de IC, idealmente devem ser aplicados escores H2FPEF, HFA-PEFF e até teste de exercício hemodinâmico. A partir da conclusão deste algoritmo, será possível classificar o tipo de IC e instituir o tratamento adequado para o paciente.

A principal maneira de classificar a IC é com base na FE<sup>1</sup>. Isto se deve ao fato de que a grande maioria dos ensaios clínicos randomizados que guiam a terapêutica da IC utilizam essa classificação para incluir os participantes e divulgar os seus resultados. Aqueles com FE menor que 40% possuem ICFEr e aqueles com FE maior ou igual a 50% possuem ICFEp. No entanto, mudanças ocorreram a partir de 2021 com a publicação de um novo

consenso em que foram adicionadas as categorias de IC com fração de ejeção levemente reduzida (FE entre 40-49%) e FE recuperada (FE de base menor ou igual a 40% que aumenta 10 pontos ou mais seguida de segunda medida da função ventricular maior ou igual a 40%)<sup>19</sup>. Esta mudança na classificação destaca que pessoas com FE recuperada permaneçam com terapia clínica otimizada para ICFeR, pois ainda apresentam maior risco de eventos adversos e desfechos cardiovasculares como morte e hospitalização por IC quando comparadas àquelas que sempre tiveram com FE preservada<sup>21</sup>.

Embora a função ventricular seja a forma principal de identificar os tipos de IC, existem outras classificações que complementam o diagnóstico auxiliando no tratamento e no prognóstico dos pacientes. Por exemplo, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) utiliza os estágios clínicos da IC classificando emestágios A, B, C ou D. Outra maneira é a classificação fundamentada na severidade dos sintomas proposta pela New York Heart Association (NYHA) em uma escala de I-IV<sup>21</sup>.

### **Epidemiologia**

A prevalência da IC vem aumentando em proporções epidêmicas representando 2-3% da população mundial<sup>4</sup>. Da mesma forma, o número de hospitalizações, de mortes e, conseqüentemente, dos custos relacionados à esta síndrome também aumentaram<sup>2</sup>. Estimativas do estudo Global Burden of Disease 2017 apontam para prevalência de quase 1,7 milhão de pessoas com IC no Brasil no ano de 2017 representando um incremento de 1 milhão de indivíduos quando comparado ao ano de 1990. Além disso, projeções mostram que até 2030 existirão mais de 8 milhões de pessoas com IC nos Estados Unidos. Este aumento se deve em parte pela maior sobrevivência dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), doenças valvares e arritmias, que são as desordens cardíacas mais relacionadas à etiologia da IC<sup>21</sup>.

Dados disponíveis de aproximadamente 50% da população sulamericana<sup>22</sup> mostram que a IC é a principal causa de internação hospitalar. Este dado é semelhante ao encontrado de que, entre 2008 e 2019, um terço das hospitalizações por causas cardiovasculares no Brasil foi representada pela IC<sup>23</sup>. Considerando que a internação neste perfil de paciente é fator de risco para morte e nova internação, cabe salientar que por volta de 50% dos pacientes voltarão ao hospital em 90 dias após uma internação por IC. No que diz respeito à mortalidade, 6,3% do total de mortes em São Paulo no ano de 2006 foram relacionadas

à IC<sup>22</sup> e a mortalidade intra-hospitalar é de 12,6% de acordo com dados do estudo BREATHE. Isso contribui ainda mais para o alto custo econômico desta síndrome e justifica sua alta morbidade e mortalidade<sup>2</sup>.

O estudo BREATHE permite traçar o perfil do paciente brasileiro com IC a partir do registro de pacientes de todas as regiões do país. De acordo com os dados publicados, a média de idade da população incluída é de 64 +/- 16 anos, 60% são mulheres, 58,7% com função ventricular reduzida e 70,8% são hipertensos. As etiologias predominantes são as isquêmicas e hipertensivas seguidas pela etiologia chagásica. Informação relevante observada neste estudo é a de que a terapia clínica otimizada guiada pelas evidências não foi prescrita em sua totalidade durante as internações. Ainda, o fator principal para a descompensação da IC é a má aderência medicamentosa, o perfil clínico-hemodinâmico na internação predominante é o quente-úmido e a mortalidade intra-hospitalar observada foi de 12,6%<sup>2</sup>.

Outro estudo que delineou a população com IC no Brasil demonstra diferenças no perfil da ICFEp e da ICFEr<sup>22</sup>. A ICFEp é mais prevalente em mulheres idosas além de possuir associação com comorbidades como HAS, doença arterial coronariana (DAC), fibrilação atrial (FA) e obesidade. Apesar de dados relacionados à ICFEp no Brasil ainda serem escassos, os resultados obtidos neste estudo transversal estão de acordo com o Framingham Study<sup>24</sup>.

### **Impacto econômico da insuficiência cardíaca**

De acordo com o panorama cardiovascular brasileiro, foram gastos quase 360 milhões de reais apenas para o pagamento direto da assistência aos pacientes com IC no ano de 2019<sup>25</sup>. Os custos com medicamentos, hospitalizações, visitas à emergência, consultas médicas e cuidado domiciliar geralmente são contabilizados. No entanto, devemos também considerar os gastos indiretos que são relacionados à morbidade como a perda de funcionalidade e produtividade fazendo com que o gasto real seja maior do que o demonstrado nos relatórios.

O custo total do paciente com IC sobrecarrega os recursos de saúde pública de forma expressiva. Dados fornecidos pelo DATASUS demonstram que no período de 2007 a 2016 houve aumento no custo da hospitalização no Brasil em 97% passando de R\$ 739,39

em 2007 para R\$ 1559,08 em 2016<sup>26</sup>. Os fatores que devem justificar este incremento são o aperfeiçoamento do tratamento da IC nas últimas décadas incluindo tratamentos baseados em dispositivos como, por exemplo, cardiodesfibriladores implantáveis (CDI), ressinchronizadores biventriculares e suporte ventricular mecânico<sup>4</sup> assim como o aumento no tempo de internação que inicialmente era de aproximadamente 5,8 dias em 2001 atingindo 6,6 dias em 2012.

### **Tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**

A estratégia de tratamento da ICFEr tem como meta a redução de sintomas congestivos, a melhoria da qualidade de vida e do prognóstico do paciente.

Os diuréticos são as medicações de escolha para o tratamento da retenção hídrica e da hipervolemia e conseqüentemente para alívio dos sintomas. No entanto, nunca foi conduzido ensaio clínico randomizado (ECR) avaliando o efeito dessa classe de medicamentos em IC crônica, impedindo conclusões acerca de seu efeito na mortalidade. Sobre o uso e descontinuação dos diuréticos, o ECR multicêntrico ReBIC-1<sup>27</sup> revelou que é seguro interromper o diurético de alça em pacientes com IC estável sem aumentar a percepção de dispneia e sem aumentar a reutilização de diuréticos. Dessa forma, recomenda-se que diuréticos de alça sejam utilizados no controle de congestão (classe I) e que diurético tiazídico pode ser associado quando este controle não é atingido apenas com diurético de alça (classe I). Em contrapartida, iniciar diurético no paciente com ICFEr assintomática é inadequado<sup>1</sup>.

Em relação aos pilares do tratamento da ICFEr que mostraram redução de mortalidade, os IECA ou BRA, betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides, iSGLT2 e ARNI foram os mais consistentes.

Os IECA têm como função final reduzir a retenção de água e sódio por meio da diminuição da formação da angiotensina 2 impedindo a degradação de bradicininas. São utilizados em pacientes com disfunção ventricular sintomática por reduzirem mortalidade e eventos cardiovasculares maiores pós-IAM (classe de recomendação I)<sup>26,28,29,30,31</sup> ,28,.. Os BRA são utilizados apenas na intolerância aos IECA, pois não demonstraram resultados tão consistentes para redução de mortalidade e eventos cardiovasculares maiores<sup>1</sup>.

Os betabloqueadores são a primeira linha de tratamento da ICFEr sintomática e atuam bloqueando a atividade simpática. As drogas que demonstraram benefício foram carvedilol, succinato de metoprolol, bisoprolol<sup>32-35</sup>. Logo, para a disfunção sistólica sintomática, estão indicados com classe de recomendação I. O nebivolol em particular tem demonstração de benefício em idosos acima de 70 anos com redução de hospitalização por IC, mas sem redução de mortalidade<sup>36</sup> (classe II b).

Os ARNI funcionam reduzindo a degradação do BNP e da bradicinina estimulando os peptídeos natriuréticos à vasodilatação. O estudo PARADIGM-HF<sup>37</sup> comparou a utilização do sacubitril/valsartana versus enalapril em pacientes com IC crônica, FE menor de 40% e classe funcional NYHA II-IV e os seus resultados foram redução de 20% de morte cardiovascular e 21% de redução de hospitalização por IC (NNT = 20). De acordo com a diretriz brasileira, o sacubitril/valsartana pode ser usado desde o início do tratamento da ICFEr ou em substituição aos IECA/BRA quando ICFEr sintomática com terapia otimizada (classe I)<sup>1</sup>.

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides mais conhecidos são a espironolactona e a eplerenona. Estão indicados nos pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo sintomática em associação ao IECA e betabloqueador (classe I) por reduzir desfechos duros em vários ensaios clínicos nesta população<sup>1</sup>.

O uso concomitante de nitrato e hidralazina está indicado com classe de recomendação I em duas situações: pacientes com IC NYHA II-IV com contraindicação ao uso de IECA/BRA independente da raça; e em pacientes negros com ICFEr NYHA III-IV a despeito da terapia otimizada e em uso pleno de IECA/BRA (classe I)<sup>1</sup>.

Os pacientes intolerantes ou com contraindicações aos betabloqueadores podem se beneficiar do uso de digoxina ou ivabradina. A digoxina reduziu hospitalização por IC, mas sem redução na mortalidade sendo indicada principalmente para redução de sintomas e hospitalizações (classe II a) ou para controle de frequência cardíaca em pacientes com ICFEr e FA sintomática a despeito de betabloqueadores (classe II a)<sup>1</sup>. Já a ivabradina foi testada no estudo SHIFT com pacientes com terapia otimizada, FE menor de 35% e frequência cardíaca maior de 70 batimentos por minuto. Houve redução do desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC às custas de hospitalização

sendo indicação classe II a em pacientes com IC FEr sintomática, terapia otimizada e ritmo sinusal acima de 70 batimentos por minuto<sup>38</sup>.

### **Tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida**

Embora os dados que suportam o tratamento da IC FEr sejam de análise de subgrupos provenientes dos estudos em IC FEr e IC FEp, os resultados demonstram potencial benefício com o tratamento semelhante ao da IC FEr. Dessa maneira, o uso de diuréticos para alívio sintomático (classe 1), betabloqueadores, IECA/BRA, espirolactona, sacubitril-valsartana e iSGLT2 (classe 2 a) estão indicados pela diretriz brasileira<sup>20</sup>.

### **Tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**

Para o controle de sintomas congestivos, os diuréticos de alça ou tiazídicos são recomendados com classe de recomendação I baseado em estudo sem controle por placebo. Apesar disso, houve redução de sintomas de IC e melhora na qualidade de vida naqueles que utilizaram diuréticos<sup>39</sup>.

O primeiro estudo que diferenciou a IC de acordo com a FE foi o DIG trial entre participantes com FE maior e menor que 45%. Em estudo proveniente do DIG trial chamado DIG-PEF, o uso de digoxina não diminuiu mortalidade nem hospitalização não sendo recomendado para o tratamento da IC FEp<sup>40</sup>.

Após, o ensaio clínico randomizado CHARM-Preserved incluiu pacientes com IC com FE maior que 40%, NYHA II e III para comparação da candesartana com placebo. Apesar de ter reduzido internação por IC em 26% de forma isolada, o desfecho primário de morte cardiovascular ou admissão hospitalar por IC não foi alcançado<sup>41</sup>. Outro ensaio testou outro BRA chamado Irbesartan<sup>42</sup> e não conseguiu demonstrar redução do desfecho primário. Sendo assim, de acordo com a diretriz brasileira, os BRA tem classe de recomendação II b com objetivo de redução de hospitalizações na IC FEp<sup>1</sup>.

O perindopril foi testado no estudo PEP-CHF<sup>43</sup> em participantes acima de 70 anos de idade, FE de 45% ou mais. No entanto, não houve redução do desfecho primário composto de morte ou internação por IC. Dessa forma, as diretrizes de IC não recomendam o uso de IECA para o tratamento da IC FEp puramente<sup>1</sup>.

O antagonista do receptor mineralocorticoide testado nesta população foi a espironolactona no estudo TOPCAT<sup>44</sup>. Foram incluídos 3445 participantes com FE de 45% ou mais que receberam espironolactona ou placebo para avaliar o desfecho primário composto de mortalidade cardiovascular total, morte súbita ou hospitalização por IC. Este desfecho não foi alcançado apesar da taxa de hospitalização ter sido reduzida em 14% de forma isolada. Após polêmicas envolvendo este ensaio, realizou-se análise post-hoc excluindo pacientes da Rússia e da Geórgia permanecendo apenas os participantes dos EUA, Canadá, Brasil e Argentina. Nesta análise do subgrupo das Américas, ocorreu redução de 35% do desfecho primário. Observação que pode ser feita é de que os participantes excluídos eram mais jovens, com menor prevalência de diabetes melito tipo 2 (DM2) e FA, porém com mais casos de IAM e hospitalização por IC. Atualmente, a espironolactona é recomendação classe II a para redução de hospitalização nos pacientes com ICFEp.

O sacubitril-valsartana também foi testado na ICFEp no estudo PARAGON-HF<sup>45</sup> comparado à valsartana. Neste ensaio, os participantes possuíam FE maior ou igual a 45%, NYHA II-IV e peptídeos natriuréticos elevados. O desfecho primário composto avaliado era de hospitalizações por IC e morte cardiovascular, no entanto não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho primário. Quando se observa o desfecho de hospitalização por IC, há uma redução de 15% no grupo intervenção porém com IC 0,72-1,0. Não há recomendação pela diretriz brasileira para o uso desta medicação na ICFEp<sup>1</sup>.

Além das terapias acima descritas, sabendo da prevalência de outras doenças associadas à ICFEp, é importante ressaltar a necessidade de controle das demais comorbidades. De acordo com as recomendações da diretriz brasileira vigente, o tratamento da obesidade, da HAS, da DAC, da FA e do DM2 devem ser obstinados pois diminuem sintomas e também a progressão da ICFEp (classe de recomendação I)<sup>1</sup>.

## **Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2**

A busca por tratamentos alternativos para o diabetes que não provocassem aumento de peso, hipoglicemias e efeitos cardiovasculares negativos fez com que novas classes de medicamentos surgissem por volta dos anos 2000. Dentre as novas classes disponíveis, os iSGLT2 apareceram com a promessa de, por meio de efeitos renais, diminuir a reabsorção de glicose por meio da glicosúria e por consequência reduzir os níveis de glicose sérica<sup>46</sup>.

Existem cotransportadores de sódio-glicose no intestino e nos rins, porém evidências sugerem que o SGLT intestinal desempenha papel pouco relevante na reabsorção de glicose. Já nos rins, mais especificamente no túbulo contorcido proximal, a maior parte da glicose filtrada é reabsorvida pelo SGLT2 e pelo SGLT1<sup>47</sup>. O receptor SGLT2 tem baixa afinidade, mas alta capacidade de transporte sendo responsável por 90% da reabsorção ficando os 10% restantes sob responsabilidade do receptor SGLT1. Ainda, estima-se que aproximadamente 180 gramas de glicose são filtrados pelos rins por dia e, devido a presença dos receptores SGLT2, a glicose não é eliminada pela urina<sup>46</sup>,

Em 2004, Asano et al.<sup>48</sup> realizaram estudo com animais utilizando florizina, um fenol glicosídeo natural que pode ser encontrado na casca da macieira, para inibição dos SGLT. A florizina promoveu efeito de redução da glicemia nos roedores diabéticos, o que também foi observado em outros estudos com animais. O efeito de glicosúria e de redução de pressão arterial e de perda de peso foi consistente nestes ensaios<sup>49,50</sup>. No entanto, esta substância também é capaz de inibir o transportador SGLT1 no intestino, causando sérios efeitos colaterais, além de possuir baixa biodisponibilidade pela via oral<sup>46</sup>.

Devido a maior relevância do SGLT2 no efeito de redução de glicemia, uma nova classe de drogas começou a ser desenvolvida com o objetivo de inibir esse cotransportador. A canagliflozina foi o primeiro iSGLT2 aprovado nos EUA, atingindo reduções significativas de hemoglobina glicada quando comparada ao placebo<sup>51</sup>. Porém, a dapagliflozina é a droga com mais estudos publicados<sup>51</sup> sendo avaliada inicialmente em meados de 2008 em ensaios pré-clínicos em ratos com resultados positivos<sup>46</sup>. Com isso, seguiram-se os estudos clínicos em participantes diabéticos e saudáveis até o de fase 3 em 2010<sup>52</sup>.

Bailey et al.<sup>52</sup> conduziram um ensaio clínico randomizado comparando os efeitos da dapagliflozina versus placebo em pacientes diabéticos recebendo metformina em doses maiores que 1500 mg por dia. O desfecho primário avaliado foi a mudança na hemoglobina glicada (HbA1c) em 24 semanas, revelando redução de 0,84% (-0,98 a -0,70,  $p < 0,0001$ ) da HbA1c basal com dose de 10 mg/dia de dapagliflozina. Após, vários estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos da dapagliflozina em monoterapia<sup>46</sup> ou em associação a outros medicamentos como insulina, sulfonilureias, inibidores da DPP4. Com isso, a droga foi aprovada pelo FDA em 2014<sup>53</sup>.

Além da redução da HbA1c nos pacientes diabéticos, os iSGLT2 demonstraram também efeitos cardiovasculares interessantes nesta população. A redução de peso e do nível tensional com o uso de empagliflozina suscitou o debate em relação aos desfechos cardiovasculares e mortalidade nesta população que tem risco cardiovascular aumentado intrinsecamente. Dessa forma, o estudo EMPA-REG foi realizado para avaliar o risco de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal como desfecho primário<sup>54</sup>.

O EMPA-REG<sup>54</sup> foi um estudo que incluiu 7020 pacientes diabéticos com doença cardiovascular estabelecida para receber empagliflozina 10 mg ou 25 mg ou placebo adicionados à terapia padrão. O tempo de seguimento médio foi de 3,1 anos e houve redução do desfecho cardiovascular composto de 14% no grupo intervenção [Hazard Ratio (HR) 0,86 confidence interval (CI) 0,74-0,99  $p < 0,04$  para superioridade]. Além disso, apresentou redução de morte por qualquer causa em 32% [Risco Relativo (RR) 0,68 CI 0,57-0,82]. Quanto aos eventos adversos, a taxa de infecção genital foi a mais frequente e ocorreu em 6,4% no grupo empagliflozina versus 1,8% no grupo placebo.

Após, foram publicados outros ensaios com canagliflozina, dapagliflozina e ertugliflozina em perfil de pacientes semelhantes aos do EMPA-REG. O CANVAS-Program<sup>55</sup> publicado em 2018 foi um estudo de não-inferioridade que avaliou a canagliflozina em pacientes com diabetes em tratamento usual e alto risco cardiovascular. Houve redução de eventos cardiovasculares adversos em 14% (HR 0,86 CI 0,75-0,97) e hospitalização por IC em 33% (HR 0,67 IC 0,52-0,87). Em 2019, o estudo DECLARE-TIMI 58<sup>56</sup> avaliou a dapagliflozina e revelou redução em 17% (HR 0,83 IC 0,73-0,95) de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Diferentemente, no estudo Vertis-CV<sup>57</sup> com

ertugliflozina, não houve redução significativa do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC.

Levando em consideração os claros benefícios cardiovasculares em paciente diabéticos com os iSGTL2, o estudo DAPA-HF<sup>58</sup> foi desenvolvido. Neste estudo, foram incluídos pacientes com ICFEr NYHA II-IV e FE menor que 40% com ou sem DM2 recebendo terapia otimizada para IC, NT-proBNP (N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B) acima de 600 pg/mL e taxa de filtração glomerular (TFG) acima de 30 mL/min. Os resultados favoreceram o uso de dapagliflozina 10 mg/dia em comparação ao placebo com redução do desfecho primário composto de agravamento da IC e morte cardiovascular em 26% (HR 0,74 CI 95% 0,65-0,85  $p < 0,001$ ). Cabe salientar que o benefício foi visto no desfecho de morte cardiovascular isoladamente com redução de 18% (HR 0,82 CI 95% 0,69-0,98  $p < 0,001$ ). Neste estudo, 55% dos pacientes não eram diabéticos, e na análise de subgrupo o benefício foi semelhante entre diabéticos e não-diabéticos. Portanto, a dapagliflozina demonstrou reduzir desfechos cardiovasculares em pacientes portadores de ICFEr com ou sem diabetes.

Na sequência, o estudo EMPEROR-Reduced<sup>59</sup> com desenho semelhante ao estudo DAPA-HF, comparou empagliflozina 10 mg/dia ao placebo. Os participantes incluídos apresentavam TFG a partir de 20 mL/min. O desfecho primário de hospitalização ou morte cardiovascular foi alcançado com redução de 25% (HR 0,75 CI 95% 0,65-0,86  $p < 0,001$ ), mas não foi estatisticamente significativo para redução de mortalidade isoladamente. Os participantes incluídos neste estudo apresentavam níveis de NT-proBNP maiores e maior prevalência de dispositivos como marcapasso, CDI e ressinronizadores em comparação ao estudo DAPA-HF<sup>35</sup>. A partir da publicação dos estudos EMPEROR-Reduced e DAPA-HF, os iSGLT2 são recomendados na ICFEr sintomática, independentemente da presença de DM2, em pacientes que já estão em dose máxima tolerada de IECA/BRA/ARNI, betabloqueador e espironolactona (classe I).

No cenário da ICFEp, o primeiro estudo de fármaco que mostrou benefícios clínicos estatisticamente significativos foi o ensaio clínico EMPEROR-Preserved<sup>60</sup> publicado em 2021. Foram incluídos 5988 pacientes com FE maior ou igual a 40%, classe funcional NYHA II-IV, diabéticos ou não, para receber empagliflozina 10 mg/dia ou placebo. Houve redução de 21% do desfecho composto primário de morte cardiovascular ou

hospitalização no grupo empagliflozina (HR 0,79 CI 0,69-0,90) às custas de redução de hospitalização (HR 0,71 CI 0,60-0,83).

Devido aos resultados positivos tanto no EMPEROR-Preserved quanto no EMPEROR-Reduced, realizou-se uma análise agrupada destes dois ensaios. O EMPEROR-POOLED<sup>61</sup> teve como objetivo avaliar os efeitos da empagliflozina ao longo de espectros de FE. Esta análise post-hoc demonstrou que os benefícios desta medicação parecem ser consistentes desde FE menor que 25% até 55-64% para os desfechos de tempo até a primeira hospitalização por IC e hospitalizações por IC (primeira e recorrente) com uma atenuação do efeito nos participantes com FE acima de 65%. Neste estudo, a empagliflozina resultou em redução do risco de hospitalização por IC em aproximadamente 30% tanto na FE reduzida quanto na FE preservada, com magnitude do efeito similar quando FE menor que 65%.

Em 2022, a dapagliflozina também foi testada na ICFEp, no estudo DELIVER<sup>62</sup>. 6263 participantes com FE maior ou igual a 40% e classe funcional II-IV foram randomizados para receber dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo. Este estudo também demonstrou redução no desfecho primário composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou piora da IC em 18% (HR 0,82 CI 0,73-0,92) às custas de redução da piora da IC em 21% (HR 0,79 CI 0,69-0,91). Na diretriz brasileira de IC ainda não há recomendação dos iSGLT2 para pacientes com ICFEp, pois estes estudos foram publicados após a última atualização. Atualmente, o único guideline que recomenda iSGLT2 para tratamento da ICFEp é o da AHA/ACC com classe de recomendação 2a<sup>19</sup>.

Os efeitos positivos dos iSGLT2 no tratamento de pacientes com IC foram demonstrados em vários ECR. Metanálise realizada agrupando nove ECR que utilizaram empagliflozina e dapagliflozina comparados ao placebo reforçou esses benefícios<sup>63</sup>. Houve redução significativa de mortalidade geral em 12% (RR 0,88 0,79-0,98  $I^2 = 0$ ), de mortalidade cardiovascular em 13% (RR 0,87 0,77-0,99  $I^2 = 0$ ) e de hospitalização por IC em 27% (RR 0,73 0,66-0,81  $I^2 = 0$ ). Além disso, o uso dessa classe de medicamento na IC aumentou a qualidade de vida medida pelo escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)<sup>64</sup>.

Em conclusão, os iSGLT2 compõem importante papel tanto no tratamento do diabetes quanto na terapia de pacientes com IC independente da FE e estão presentes nas diretrizes europeia, americana e brasileira.

### **Estudos de custo-efetividade em insuficiência cardíaca**

O manejo do paciente com IC é causa de grande encargo nos sistemas de saúde. Mesmo com os avanços nas terapias, esta síndrome é responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade, e conseqüentemente alto custo. Considerando que novos medicamentos e procedimentos invasivos foram desenvolvidos nos últimos anos, existe a necessidade de calcular os benefícios e os valores de cada ação para o tratamento da IC. Dessa forma, é imperativo que a escolha de terapias seja feita de forma racional para melhor alocação de gastos diante de um sistema de saúde com recursos limitados.

A análise de custo-efetividade é uma ferramenta que auxilia na avaliação do impacto das ações em saúde sobre os custos e os desfechos. O resultado dessa análise é frequentemente expresso em unidade combinada de sobrevida e qualidade de vida chamada de QALY. Essa unidade de medida permite comparar diferentes terapias ou intervenções com diferentes impactos em sobrevida ou morbidade. Quando tecnologias diferentes são comparadas para um mesmo desfecho, utiliza-se a medida de RCEI, calculada da seguinte maneira:

$$RCEI = \frac{\text{Custo terapia B} - \text{Custo terapia A}}{\text{Efetividade terapia B} - \text{Efetividade terapia A}}$$

A partir de um limiar de disposição a pagar previamente definido, é possível avaliar se o valor de RCEI é aceitável para incorporar a terapia proposta. Este limiar de disposição a pagar geralmente é calculado de forma variável em diferentes sistemas de saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere valores de uma a três vezes o PIB per capita do país em questão<sup>65</sup>. No Brasil, para o contexto do SUS, em condições de doença grave com redução importante de sobrevida, aceita-se o limiar alternativo de até três vezes o PIB per capita brasileiro como referencial<sup>66</sup>.

No que diz respeito ao tratamento da IC, os custos devem incluir, adicionalmente ao tratamento medicamentoso, as visitas à emergência, internações, implante de dispositivos

e transplante cardíaco. Além disso, os custos indiretos como perda da produtividade dos pacientes e dos cuidadores também podem ser considerados<sup>4</sup>.

Rohde et al. realizaram uma revisão sobre custo-efetividade do tratamento da IC desde terapias não farmacológicas, tratamentos medicamentosos, implante de dispositivos até terapias avançadas como transplante cardíaco e dispositivos de assistência circulatória<sup>4</sup>. Dentre as terapias baseadas em evidências, aquelas que têm maior impacto na mortalidade e na taxa de hospitalização são as que possuem melhor custo-efetividade na maioria dos cenários, como os betabloqueadores, IECA e BRA. Outros tratamentos que compreendem reabilitação e programas de acompanhamento ambulatorial apresentaram RCEI limítrofes apesar de diminuir a frequência de internações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, algumas intervenções mais dispendiosas como CDI e ressinchronizadores cardíacos, mostraram resultados favoráveis na maioria dos cenários e perspectivas econômicas.

A maioria dos estudos de custo-efetividade realizados no cenário da IC dizem respeito à ICFEr. As análises sobre os IECA ou BRA realizadas nos EUA, países da Europa e Austrália foram baseadas em estudos de referência em comparação ao placebo ou terapia padrão. Sob a perspectiva destes países, foram obtidos resultados favoráveis com incremento da custo-efetividade conforme a idade do paciente aumenta e o tempo de terapia se prolonga. No cenário dos EUA, por exemplo, enalapril quando comparado ao placebo possui uma RCEI de R\$ 800/QALY<sup>4</sup>.

Da mesma forma, os betabloqueadores na ICFEr revelaram que a custo-efetividade quando comparado ao placebo foi consistente. Em análises realizada na Itália e nos EUA, a estratégia com bisoprolol e succinato de metoprolol, respectivamente, mostrou RCEI favoráveis variando de 4.200 até 12.800 dólares americanos. Os benefícios de custo-efetividade foram observados inclusive em pacientes acima de 70 anos<sup>4</sup>.

Sob a perspectiva brasileira, Ribeiro et al. avaliaram a custo-efetividade do CDI para prevenção primária<sup>67</sup>. O estudo utilizado como base foi o SCD-HeFT e o modelo assumiu uma população de pacientes com IC, FE de 35% ou menos, 60 anos de idade e classe funcional NYHA II e III. A estratégia CDI foi mais cara e mais efetiva com RCEI de

50.300 dólares internacionais/QALY sendo justificável a restrição desta terapia para pacientes de maior risco conforme a perspectiva local.

Ainda, com base no sistema de saúde público brasileiro, Bertoldi et al. realizaram análise de custo-efetividade do ressincronizador quando comparado à terapia clínica padrão de ICFEr<sup>68</sup>. Baseado em metanálise sobre este dispositivo, a população alvo neste estudo foi composta de pacientes com 60 anos, ICFEr abaixo de 35%, NYHA II, III ou IV e QRS prolongado. A estratégia demonstrou RCEI de 16.800 dólares internacionais/QALY. Para CDI e ressincronizador versus CDI, o RCEI foi de 36.940 dólares internacionais/QALY. Para CDI e ressincronizador versus ressincronizador, o RCEI foi de 84.345 dólares internacionais/QALY. Logo, esta última estratégia pode ser considerada excessivamente cara em sistemas de saúde com restrição de recursos.

Em 2018, análise de custo-efetividade do sacubitril/valsartana versus enalapril foi publicada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)<sup>69</sup>. Com base no estudo PARADIGM-HF e subgrupo de pacientes latino-americanos incluídos, foi obtida a RCEI R\$ 25.833/QALY para a estratégia proposta.

### **Estudos de custo-efetividade em insuficiência cardíaca e terapia com iSGLT2**

A dapagliflozina foi a medicação mais avaliada em análises de custo-efetividade para ICFEr. Em 2020, Savira et al<sup>15</sup> publicaram análise de custo-efetividade da dapagliflozina na ICFEr sob a perspectiva australiana. Utilizando um modelo de Markov e uma população hipotética baseada no perfil de participantes do estudo DAPA-HF, obtiveram os valores de 12.842 dólares australianos/QALY ganho. O limiar de disposição a pagar descrito neste estudo foi de 50.000 dólares australianos e a adição de dapagliflozina à terapia padrão foi custo-efetiva em 98% das simulações realizadas na análise de sensibilidade probabilística. Logo, pela perspectiva do sistema de saúde da Austrália, a dapagliflozina adicionada ao tratamento padrão da IC foi custo-efetiva.

Na China, a dapagliflozina também foi avaliada explorando seus benefícios e efeitos a longo prazo na ICFEr<sup>16</sup>. O modelo de Markov foi construído e as características basais da coorte hipotética foi baseada no estudo DAPA-HF. Embora a RCEI de tenha sido de 3.827,60 dólares/QALY e abaixo do limiar de disposição a pagar chinês indicando que a

estratégia é custo-efetiva, a dapagliflozina foi custo-efetiva em apenas 53,1% das iterações<sup>49</sup>.

Da mesma forma Krittayaphong e Permsuwan<sup>70</sup> avaliaram a dapagliflozina no cenário da ICFEr na Tailândia. Os resultados dessa análise de custo-efetividade demonstraram RCEI de 1.991 dólares americanos/QALY, abaixo do limiar disponível a pagar, e a estratégia de dapagliflozina associada ao tratamento da IC padrão foi custo-efetiva em 87% das simulações.

Uma análise multinacional foi realizada sob a perspectiva do Reino Unido, Alemanha e Espanha<sup>71</sup>. A custo-efetividade da dapagliflozina na ICFEr utilizou o estudo DAPA-HF como parâmetro para construir o modelo de Markov e a coorte fictícia. Como resultados, foram obtidas mais de 90% das simulações demonstrando custo-efetividade da dapagliflozina em relação à terapia padrão. No Reino Unido, a RCEI foi de 5.822 libras/QALY ganho sendo o limiar de disposição a pagar de até 20.000 libras/QALY ganho. Já na Alemanha e na Espanha, as RCEI foram de 5.379 euros/QALY ganho e 9.406 euros/QALY ganho, respectivamente. O limiar de disposição a pagar para a Alemanha e Espanha é de 20.000 euros/QALY ganho. Dessa forma, sob a perspectiva destes sistemas de saúde, a dapagliflozina é custo-efetiva para o tratamento de ICFEr.

Parizo et al.<sup>72</sup> publicaram em 2021 analisaram a custo-efetividade da dapagliflozina em comparação à terapia padrão. O modelo de Markov foi criado e os dados para construir a população hipotética derivou de vários estudos e principalmente do DAPA-HF. Neste modelo, a dapagliflozina resultou em uma RCEI de 83.650 dólares americanos/QALY ganho. Com base na referência do ACC/AHA, corresponde a valor intermediário em comparação à terapia padrão.

A avaliação econômica da dapagliflozina para o tratamento da ICFEr nos Estados Unidos foi realizada por Isaza et al.<sup>73</sup>. A população hipotética apresentava características similares à do estudo DAPA-HF e a análise adotou a perspectiva do modelo de saúde americano. O limiar de disposição a pagar assumido foi de 100.000 dólares americanos/QALY ganho e o resultado desta análise demonstrou RCEI 68.300 dólares americanos/QALY, sendo custo-efetivo em 94% das simulações.

Quanto à empagliflozina, a análise de custo-efetividade realizada por Zheng et al avaliou a medicação no contexto da ICFEp sob a perspectiva dos Estados Unidos<sup>74</sup>. Este modelo econômico, baseado no estudo EMPEROR-Preserved, revelou uma RCEI de 437.442 dólares americanos/QALY ganho. Com isso, empagliflozina não parece ser uma medicação custo-efetiva neste cenário, talvez por não ter conseguido demonstrar redução em mortalidade no ECR que baseou a análise econômica.

Ainda, no cenário da ICFEp, análise de custo-efetividade incluindo dapagliflozina e empagliflozina na perspectiva americana foi realizada por Cohen et al<sup>75</sup>. Foi utilizada uma coorte hipotética com características dos participantes tanto do estudo EMPEROR-Preserved quanto do estudo DELIVER. Os resultados desta análise demonstraram um aumento na sobrevida em 0,19 QALY produzindo uma RCEI de 141.200 dólares americanos/QALY ganho. De acordo com os limiares estruturados pelo ACC/AHA, a terapia com iSGLT2 associada ao tratamento padrão para ICFEp é definida como de valor econômico intermediário a baixo quando comparada ao tratamento padrão isolado.

Na perspectiva brasileira, existem duas análises econômicas sobre iSGLT2 na ICFEr e na ICFEp. Em 2021, parecer técnico-científico submetido à CONITEC sobre dapagliflozina na ICFEr foi divulgado considerando como comparador o padrão de tratamento disponível no SUS<sup>76</sup>. O estudo DAPA-HF foi utilizado para obtenção de dados de eficácia, de eventos adversos e de utilidade. Os resultados dessa análise apontam para uma RCEI de R\$ 9.296/QALY ganho e um incremento de 0,52 anos de vida com a intervenção. O limiar de disposição a pagar de três vezes o PIB per capita resulta em R\$ 105.516. Logo, a dapagliflozina adicionada à terapia padrão é custo-efetiva neste cenário.

Em 2023, publicou-se relatório de recomendação sobre a empagliflozina no tratamento da ICFEp<sup>77</sup>. Este estudo de custo-efetividade foi embasado pelo estudo EMPEROR-Preserved e serviu de fonte de dados para eficácia, eventos adversos e utilidades. Os resultados dessa análise econômica mostram uma RCEI de R\$ 44.785/QALY e ganho de 0,095 QALY com empagliflozina acrescida ao tratamento usual da ICFEp. Ainda, 73% das simulações mostraram que a empagliflozina tem maior custo, mas maior efetividade quando comparada ao tratamento padrão isolado. O limiar de disposição a pagar utilizado na análise foi de R\$ 122.064/QALY ganho e, sendo assim, 91% das simulações tiveram RCEI abaixo deste valor.

## **Justificativa**

Embora evidências apontem o benefício clínico dos inibidores do SGLT2 como parte integrante da terapia da IC, é necessário levar em conta a realidade de um país em desenvolvimento como o Brasil e seu sistema de saúde com recursos limitados. Assim sendo, se faz necessário um estudo que leve em conta o contexto brasileiro de custos das medicações para planejar a alocação dos recursos financeiros disponíveis.

## **Objetivo**

Objetivo geral

Avaliar o custo, a efetividade – medida em ganho de QALY –, e a relação de custo-efetividade dos inibidores do SGLT2 de acordo com a perspectiva do sistema de saúde pública brasileira em uma coorte hipotética de pacientes com insuficiência cardíaca.

Objetivos específicos

Revisar sistematicamente a literatura disponível em relação a estudos de efetividade dos inibidores do SGLT2, assim como de relatos de efeitos adversos da medicação.

Realizar análises de sensibilidade com diferentes parâmetros de gravidade, de forma a estimar a relação custo-benefício em populações de pacientes com IC com diferentes perfis de risco.

## Referências da revisão da literatura

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.
2. Albuquerque, D. C., et al. (2015). "I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes." *Arq Bras Cardiol* 104(6): 433-442.
3. Virani, S. S., et al. (2021). "Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association." *Circulation* 143(8): e254-e743.
4. Rohde, L. E., et al. (2013). "Cost-effectiveness of heart failure therapies." *Nat Rev Cardiol* 10(6): 338-354.
5. McDonagh, Theresa A et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." *European heart journal* vol. 42,36 (2021): 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
6. Writing Committee Members. and ACC/AHA Joint Committee Members. "2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure." *Journal of cardiac failure* vol. 28,5 (2022): e1-e167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010
7. Zinman, B., et al. (2015). "Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 373(22): 2117-2128.
8. Wiviott, S. D., et al. (2019). "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* 380(4): 347-357.
9. McMurray, J. J. V., et al. (2019). "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008.
10. Zannad, F., et al. (2020). "SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials." *Lancet* 396(10254): 819-829.
11. Writing, C., et al. (2021). "2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee." *J Am Coll Cardiol* 77(6): 772-810.

12. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021; [online].ahead print, PP.0-0
13. K. Wagdy and S. Nagy. EMPEROR-Preserved: SGLT2 inhibitors breakthrough in the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Glob Cardiol Sci Pract* 2021 Vol. 2021 Issue 3 Pages e202117.
14. Solomon, Scott D et al. “Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.” *The New England journal of medicine* vol. 387,12 (2022): 1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
15. Savira, F., et al. (2020). "Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: an analysis from the Australian healthcare perspective." *Eur J Prev Cardiol*: 2047487320938272.
16. Yao, Y., et al. (2020). "Cost-effectiveness of adding dapagliflozin to standard treatment for heart failure with reduced ejection fraction patients in China." *ESC Heart Fail.*
17. C. T. Liao, C. T. Yang, F. H. Kuo, M. C. Lee, W. T. Chang, H. J. Tang, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of Add-on Empagliflozin in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction From the Healthcare System's Perspective in the Asia-Pacific Region. *Front Cardiovasc Med* 2021 Vol. 8 Pages 750381.
18. Cohen LP, Isaza N, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2023;8(5):419–428. doi:10.1001/jamacardio.2023.0077
19. Heidenreich, P. A., et al. (2022). "2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." *Circulation* 145(18): e895-e1032.
20. Marcondes-Braga, F. G., et al. (2021). "Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021." *Arq Bras Cardiol* 116(6): 1174-1212.
21. Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow, Douglas Mann e Gordon Tomaselli. *Braunwald Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 11ª edição. GEN Guanabara Koogan; 2022.

22. Bocchi, E. A. (2013). "Heart failure in South America." *Curr Cardiol Rev* 9(2): 147-156.
23. Jorge, A. J. L., et al. (2021). "Characteristics and Temporal Trends in the Mortality of Different Heart Failure Phenotypes in Primary Care." *Arq Bras Cardiol* 117(2): 300-306.
24. Dawber, T. R., et al. (1951). "Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study." *Am J Public Health Nations Health* 41(3): 279-281.
25. Oliveira, G. M. M., et al. (2022). "Cardiovascular Statistics - Brazil 2021." *Arq Bras Cardiol* 118(1): 115-373.
26. Nicolao CZ, Ferreira JB, Paz AA, Linch GF da C, Rover M, Souza EN de. Heart Failure: An Overview of Morbidity and Mortality in Rio Grande do Sul. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2019Nov;32(6):596–604. Available from: <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20190032>
27. Rohde, Luis E et al. "Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial." *European heart journal* vol. 40,44 (2019): 3605-3612. doi:10.1093/eurheartj/ehz554
28. Group, C. T. S. (1987). "Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)." *N Engl J Med* 316(23): 1429-1435.
29. Investigators, S., et al. (1991). "Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure." *N Engl J Med* 325(5): 293-302.
30. Investigators, S., et al. (1992). "Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions." *N Engl J Med* 327(10): 685-691.
31. (1993). "Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators." *Lancet* 342(8875): 821-828.
32. (1999). "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)." *Lancet* 353(9169): 2001-2007.

33. (1999). "The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial." *Lancet* 353(9146): 9-13.
34. Eichhorn, E. J. and M. R. Bristow (2001). "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial." *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2(1): 20-23.
35. Packer, M., et al. (1996). "The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group." *N Engl J Med* 334(21): 1349-1355.
36. Flather, M. D., et al. (2005). "Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)." *Eur Heart J* 26(3): 215-225.
37. McMurray, John J V et al. "Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure." *The New England journal of medicine* vol. 371,11 (2014): 993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
38. Swedberg, Karl et al. "Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study." *Lancet (London, England)* vol. 376,9744 (2010): 875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
39. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, Irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80.
40. Digitalis Investigation Group. "The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure." *The New England journal of medicine* vol. 336,8 (1997): 525-33. doi:10.1056/NEJM199702203360801.
41. Yusuf, Salim et al. "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial." *Lancet (London, England)* vol. 362,9386 (2003): 777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7
42. Massie, Barry M et al. "Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction." *The New England journal of medicine* vol. 359,23 (2008): 2456-67. doi:10.1056/NEJMoa0805450.

43. Cleland, John G F et al. "The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study." *European heart journal* vol. 27,19 (2006): 2338-45. doi:10.1093/eurheartj/ehl250.
44. Pitt, Bertram et al. "Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction." *The New England journal of medicine* vol. 370,15 (2014): 1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
45. Solomon, Scott D et al. "Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction." *The New England journal of medicine* vol. 381,17 (2019): 1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
46. Bhartia, M., et al. (2011). "SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment." *Rev Diabet Stud* 8(3): 348-354.
47. Wright, E. M., et al. (2007). "Active sugar transport in health and disease." *J Intern Med* 261(1): 32-43.
48. Asano, T., et al. (2004). "Glucose transporter and Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter as molecular targets of anti-diabetic drugs." *Curr Med Chem* 11(20): 2717-2724.
49. Osorio, H., et al. (2010). "Effect of phlorizin on SGLT2 expression in the kidney of diabetic rats." *J Nephrol* 23(5): 541-546.
50. Anthony L Handlon (2005) Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 15:11, 1531-1540, DOI: 10.1517/13543776.15.11.1531
51. Hasan, F. M., et al. (2014). "SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes." *Diabetes Res Clin Pract* 104(3): 297-322.
52. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010;10(4):193-199. doi:10.1177/1474651410377832
53. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202293s030lbl.pdf#page=53](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s030lbl.pdf#page=53)>. Acesso em: 13 fev. 2024.
54. Butler, J., et al. (2022). "Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction." *Eur Heart J* 43(5): 416-426.

55. Rådholm, Karin et al. "Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program." *Circulation* vol. 138,5 (2018): 458-468. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
56. Wiviott, Stephen D et al. "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." *The New England journal of medicine* vol. 380,4 (2019): 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
57. Cannon, Christopher P et al. "Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes." *The New England journal of medicine* vol. 383,15 (2020): 1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967.
58. McMurray, John J V et al. "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." *The New England journal of medicine* vol. 381,21 (2019): 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
59. Packer, Milton et al. "Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: TheEMPEROR-Reduced Trial." *Circulation* vol. 143,4 (2021): 326-336. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
60. Packer, Milton et al. "Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial." *Circulation* vol. 144,16 (2021): 1284-1294. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
61. Butler, J., et al. (2022). "Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction." *Eur Heart J* 43(5): 416-426.
62. Peikert, Alexander et al. "Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial." *Circulation. Heart failure* vol. 15,10 (2022): e010080. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
63. Zannad, F., et al. (2020). "SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials." *Lancet* 396(10254): 819-829.
64. Chambergó-Michilot, D., et al. (2021). "Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis." *Int J Cardiol Heart Vasc* 32: 100690.

65. WHO . Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray DB, Murray CJL, editors. Geneva: WHO; 2003.
66. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiores-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiores-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)>. Acesso em: 14 fev. 2024
67. RA Ribeiro, SF Stella, LI Zimerman, M Pimentel, LEP Rohde, CA Polanczyk. Custo-Efetividade de Cardiodesfibriladores Implantáveis no Brasil nos Setores Público e Privado. *Arq. Bras. Cardiol* , 95: 577-586, 2010.
68. Bertoldi, E. G., Rohde, L. E., Zimerman, L. I., Pimentel, M. & Polanczyk, C. A. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: The perspective of a middle-income country's public health system. *Int. J. Cardiol.* 163, 309–315 (2013).
69. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (Brasil). Brasília; CONITEC; ago. 2019.
70. Krittayaphong, Rungroj, and Unchalee Permsuwan. “Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction.” *International journal of cardiology* vol. 322 (2021): 183-190. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.017
71. McEwan, Phil et al. “Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF.” *European journal of heart failure* vol. 22,11 (2020): 2147-2156. doi:10.1002/ejhf.1978
72. Parizo, Justin T et al. “Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.” *JAMA cardiology* vol. 6,8 (2021): 926-935. doi:10.1001/jamacardio.2021.1437.
73. Isaza, Nicolas et al. “Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.” *JAMA network open* vol. 4,7 e2114501. 1 Jul. 2021, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.14501.
74. Zheng, Jimmy et al. “Cost-effectiveness of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.” *JAMA internal medicine* vol. 182,12 (2022): 1278-1288. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5010.

75. Cohen, Laura P et al. “Cost-effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.” JAMA cardiology vol. 8,5 (2023): 419-428. doi:10.1001/jamacardio.2023.0077.
76. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220404\\_relatorio\\_cp\\_13\\_dapagliflozina\\_ic.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220404_relatorio_cp_13_dapagliflozina_ic.pdf)>. Acesso em: 13 fev. 2024.
77. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221222\\_relatorio\\_empagliflozina\\_ic\\_fep\\_cp\\_99\\_2022.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221222_relatorio_empagliflozina_ic_fep_cp_99_2022.pdf)>. Acesso em: 13 fev. 2024

### **Conclusões e considerações finais**

Os iSGLT2 são medicações custo-efetivas para o tratamento da IC independente da fração de ejeção sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.





