

#### Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C

*Technology assessment of pegylated interferon and conventional interferon in combination with ribavirin for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C*

Cid Manso de Mello Vianna, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Frances Valéria Costa e Silva, Antonio Augusto Freitas Peregrino, Marcus Paulo da Silva Rodrigues, Fernando Nagib Jardim

#### Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorragia idiopática com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

*Resource use and costs associated with treatment of idiopathic menorrhagia with intrauterine system releasing levonorgestrel (LNG-IUS) versus hysterectomy: the perspective of the health care system (SUS)*

Vanessa Teich, M. Valeria Bahamondes, Yuri de Lima, Natalia Bolzachini Santoni, Luis Bahamondes, Ilza Monteiro

#### Análise de custo-efetividade de pemetrexede + cisplatina versus paclitaxel + carboplatina versus paclitaxel + carboplatina + bevacizumabe no tratamento de câncer de pulmão células não pequenas avançado sem tratamento prévio

*Cost-effectiveness analysis of pemetrexed + cisplatin versus paclitaxel + carboplatin versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer without previous treatment*

Camila Pepe Ribeiro de Souza, Luciano Paladini, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro, Bernardo Lembo Conde de Paiva

#### Determinantes dos gastos dos cidadãos brasileiros com assistência à saúde: uma contribuição a partir de um estudo empírico-quantitativo em todo território nacional

*Determinants of expenditures with Brazilian citizens health care: a contribution from an empirical-quantitative study in whole territory*

Carlos Roberto Souza Carmo, Vidigal Fernandes Martins, Adeilson Barbosa Soares, Renata de Oliveira Souza Carmo, Vinicius Silva Pereira

#### Análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca

*Cost-effectiveness analysis of caspofungin for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery*

Marcelo Goulart Correia, Grazielle Cristine Silva, Bráulio Santos, Helena Cramer Veiga Rey, Marisa Santos, Bernardo Rangel Tura

#### Análise de minimização de custos da tadalafila no tratamento da hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

*Cost-minimization analysis of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension under the perspective of the Brazilian Public Health Care System*

Bernardo Lembo Conde de Paiva, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro, Roberta Arinelli Fernandes, Maira Libertad Soligo Takemoto

#### Estudo de custo-efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI versus 5-FU/LV seguido de irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil

*Cost-effectiveness Analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by Irinotecan for metastatic colorectal cancer in the Brazilian Public Health Care System*

Adriana Camargo de Carvalho, Emma Chen Sasse, André Deeke Sasse



Associação Brasileira de  
Economia da Saúde





# JBES

## Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2012, VOLUME 4, NÚMERO 2 | AUGUST 2012, VOLUME 4, NUMBER 2

**EDITOR (Editor)****Stephen Doral Stefani**

Medical Oncologist of the Instituto do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS. Professor of Fundação UNIMED. President of Brazilian Chapter of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Chair of Health Care Policymakers & Payers Committee at ISPOR Latin America Consortium, Porto Alegre, RS

**CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)****Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies, PAHO - Pan American Health Organization, Washington, DC, USA

**Áquilas Mendes**

President of the Brazilian Association of Health Economics (ABRES). Associate Professor, School of Economic Science, PUC/São Paulo and FAAP/ São Paulo

**Augusto Guerra**

Head of Pharmaceutical Assistance, Health State Secretary, Minas Gerais, MG

**Bernardo Rangel Tura**

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

**Carisi Anne Polanczyk**

Associate Professor of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

**Cid Vianna**

Director and Associate Professor, Institute of Social Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

**Denizar Vianna Araújo**

Associate Professor, Internal Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

**Eliézer Silva**

Professor, Post Graduation Program of Anesthesiology, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP

**Fabiola Sulpino Vieira**

Head of Projects and Programs, Health Economics and Development Department, MoH, Brazil, Brasília, DF

**Francisco Acurcio**

Associate Professor of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

**Giácomo Balbinotto Neto**

Associate Professor, School of Economic Science, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

**Helena Cramer**

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

**Isabela S. Santos**

Head of Department, Health Technology Assessment, National Agency of Private Health Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

**Luciana Bahia**

Coordinator of Pharmacoeconomics Department, Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

**Marcos Bosi Ferraz**

Professor and Director, São Paulo Center for Health Economics, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

**Maria Cristina Sanches Amorim**

Full Professor, Economic Department, Pontifícia Universidade Católica - São Paulo, SP

**Maurício Vianna**

Former Head of Department, Health Technology Assessment, MoH, Brazil, Brasília, DF

**Nelson Teich**

Health Economic Specialist, European School of Health Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

**Otávio Berwanger**

Director, Institute of Research and Education, Hospital do Coração - São Paulo, SP

**Otávio Clark**

Medical oncologist, PhD, President of Evidências Consulting, Campinas, SP

**Rosângela Caetano**

Associate Professor of Institute of Social Medicine of the State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

**CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)****Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics, National Institute of Public Health, México, México, DF

**Bengt Jönsson**

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

**Federico Augustovski**

Director, Health Economic Evaluation and Technology Assessment, Institute for Clinical Effectiveness & Health Policy (IECS), Buenos Aires, Argentina

**Fernando Pio De la Hoz Restrepo**

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

**Gisela Kobelt**

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics at Karolinska Institute in Stockholm, Sweden

**Lou Garrison**

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research & Policy Program. Department of Pharmacy, University of Washington, Seattle, Washington, USA

**Nelson Rafael Alvis Guzman**

Group of Investigation for Health Economics, University of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

**Stuart Peacock**

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

**Suzanne Jacob Serruya**

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive Health - Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA

**Uwe Siebert**

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology (Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria



# NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

## Informações gerais

1. O *Journal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação com a chancela acadêmica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro para conteúdos científicos, com periodicidade quadrimestral. É dirigido à pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. Tem como missão, a divulgação do conhecimento produzido pela Economia da Saúde como forma de contribuir para a diminuição dos impactos negativos que podem estar associados aos processos decisórios relativos à incorporação de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, avaliação de tecnologias em saúde, formulação de políticas de saúde, planejamento e gerenciamento econômico de serviços de saúde, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao *J Bras Econ Saúde*. O *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

2. Artigos submetidos ao *J Bras Econ Saúde* devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os artigos passam a ser de propriedade do JBES.

3. As Instruções para Autores do *J Bras Econ Saúde* incorporam as recomendações dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. A versão completa do texto está disponível em [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no *J Bras Econ Saúde* passa pelo processo de revisão por especialistas (*peer review*). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do jornal. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. Os nomes dos autores devem ser descritos de maneira completa, sendo o primeiro deles o do autor principal. Ao submeter um artigo ao processo de avaliação do *J Bras Econ Saúde*, os autores se responsabilizam integralmente pelas opiniões e por todo o conteúdo nele contido.

6. Artigos de pesquisas clínicas (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, [www.actr.org.au](http://www.actr.org.au), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.isrctn.org](http://www.isrctn.org), [www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm) e [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

7. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no *J Bras Econ Saúde*; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental); f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

8. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

## Tipos de artigos publicados

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre Economia da Saúde e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica de modelagem ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no *J Bras Econ Saúde* serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

## Preparação dos originais

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Siglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de siglas deve ser evitado.

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da

substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: *Sox2*); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: *SOX2*). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

## Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 150 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

## Resumo e abstract

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um **abstract** em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um **abstract** em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/**abstract/resumen**, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

## Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

## Referências bibliográficas

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Stephens, 1978), dois autores (Edwards & Stephens, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. **Artigo de periódico:** Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

2. **Livro:** Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

3. **Capítulo de livro:** Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. **Artigo de revista eletrônica:** Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/June/Wawatch.htm>.

5. **Artigo publicado na Internet:** Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acessado: 29/11/2004.

6. **Site:** OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. **Software:** Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

## Tabelas e figuras

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: \*, †, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

## Envio/submissão de artigos

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por e-mail ([jb@bes.com.br](mailto:jb@bes.com.br)) ou pelo site: [www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br). Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.



# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## General information

1. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - **J Bras Econ Saúde**) is edited every four months and academically supported by the Medical Practice Department of the School of Medical Sciences at Universidade do Estado do Rio de Janeiro. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the articles become property of the JBES.

3. The **J Bras Econ Saúde** instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the **J Bras Econ Saúde** is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is six. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, [www.actr.org.au](http://www.actr.org.au), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.ISRCTN.org](http://www.ISRCTN.org), [www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm) and [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

7. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the **J Bras Econ Saúde**; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

8. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

## Categories of articles

**Original articles.** Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Review articles.** Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Update or opinion articles.** Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Letters to the reader.** Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the **J Bras Econ Saúde** are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

## Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

## Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

## Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

## Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

## References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

**1. Journal article:** Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

**2. Book:** Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

**3. Book chapter:** Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

**4. Electronic journal article:** Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

**5. Internet article:** Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available in: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>; accessed on: 11/29/2004.

**6. Site:** OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

**7. Software:** Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

## Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

## Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail ([jbes@bes.com.br](mailto:jbes@bes.com.br)) or by the website [www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br). The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress.

**Doctor Press Editora Científica**

[www.doctorpress.com.br](http://www.doctorpress.com.br)

R. Lutécia, 990 - Cj 3 - V. Carrão - São Paulo - SP - CEP 03423-000  
Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-8326-1412  
e-mail: [jbes@jbes.com.br](mailto:jbes@jbes.com.br)

**JBES** - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde  
[www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br)

**Publisher:** Osmar A. Silva

**Revisão:** Rogério Pietro Mazzantini, Paula Tavoraro

**Editor de arte:** Maurício Domingues

**Editoração:** Modo Design

**Impressão:** Pigma Gráfica e Editora Ltda

**Periodicidade:** Quadrimestral - circulação nos meses de abril, agosto e dezembro

**Assinatura anual local:** R\$ 120,00. Em até 3 parcelas de R\$ 40,00

**Assinatura anual internacional:** US\$ 100,00

**Annual local subscription:** R\$ 120,00

**Annual international subscription:** US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent periodic, edited every four months and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica's opinion.

## SUMÁRIO

SUMMARY

### EDITORIAL | EDITORIAL

- 363 **A roupa nova do rei**  
Stephen Doral Stefani

### ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

- 364 **Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C**  
Technology assessment of pegylated interferon and conventional interferon in combination with ribavirin for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C  
Cid Manso de Mello Vianna, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Frances Valéria Costa e Silva, Antonio Augusto Freitas Peregrino, Marcus Paulo da Silva Rodrigues, Fernando Nagib Jardim
- 373 **Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorrágia idiopática com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)**  
Resource use and costs associated with treatment of idiopathic menorrhagia with intrauterine system releasing levonorgestrel (LNG-IUS) versus hysterectomy: the perspective of the health care system (SUS)  
Vanessa Teich, M. Valeria Bahamondes, Yuri de Lima, Natalia Bolzachini Santoni, Luis Bahamondes, Ilza Monteiro
- 382 **Análise de custo-efetividade de pemetrexede + cisplatina versus paclitaxel + carboplatina versus paclitaxel + carboplatina + bevacizumabe no tratamento de câncer de pulmão células não pequenas avançado sem tratamento prévio**  
Cost-effectiveness analysis of pemetrexed + cisplatin versus paclitaxel + carboplatin versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer without previous treatment  
Camila Pepe Ribeiro de Souza, Luciano Paladini, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro, Bernardo Lembo Conde de Paiva
- 391 **Determinantes dos gastos dos cidadãos brasileiros com assistência à saúde: uma contribuição a partir de um estudo empírico-quantitativo em todo território nacional**  
Determinants of expenditures with Brazilian citizens health care: a contribution from an empirical-quantitative study in whole territory  
Carlos Roberto Souza Carmo, Vidigal Fernandes Martins, Adeilson Barbosa Soares, Renata de Oliveira Souza Carmo, Vinicius Silva Pereira

- 399** **Análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós operatório de cirurgia cardíaca**  
Cost-effectiveness analysis of caspofungin for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery  
Marcelo Goulart Correia, Grazielle Cristine Silva, Bráulio Santos, Helena Cramer Veiga Rey, Marisa Santos, Bernardo Rangel Tura
- 406** **Análise de minimização de custos da tadalafila no tratamento da hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde**  
Cost-minimization analysis of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension under the perspective of the Brazilian Public Health Care System  
Bernardo Lembo Conde de Paiva, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro, Roberta Arinelli Fernandes, Maíra Libertad Soligo Takemoto
- 413** **Estudo de custo-efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI versus 5-FU/LV seguido de irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil**  
Cost-effectiveness Analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by Irinotecan for metastatic colorectal cancer in the Brazilian Public Health Care System  
Adriana Camargo de Carvalho, Emma Chen Sasse, André Deeke Sasse
- 420** **NOTÍCIAS | NEWS**
- 421** **EVENTOS | EVENTS**



### Caros leitores

**T**ivantinib é um novo inibidor da MET de uso oral avaliado em estudo de fase III, randomizado contra placebo em 107 pacientes, no tratamento paliativo do câncer de fígado. Especificamente o subgrupo que apresentava alta expressão de MET teve resultados promissores, entendem os autores. Olhar atendo mostra que realmente o desfecho buscado - intervalo livre de progressão - foi superior: 0,9 semana (150 horas portanto) superior ao placebo (6,9 x 6,0 semanas).

Independentemente do custo que o medicamento deve ter (e, seguindo a lógica do mercado, não deve custar menos do que 5 dígitos por mês), não é aceitável que incorporações sigam desconsiderando análises de custo-efetividade. Quanto estamos dispostos a pagar por esta quase semana sem progressão de doença?

Recentemente (no dia 26 de junho de 2012) foram publicadas no Diário Oficial da União algumas Diretrizes Diagnós-

ticas e Terapêuticas em Oncologia . Entendemos que se trata de um importante avanço na discussão. O material, inclusive, assinala situações em que estudos farmacoeconômicos em andamento contribuirão para definir estratégia de eventual incorporação. Cabe salientar que ainda falta uma estratégia para operacionalizar a implantação dos conceitos técnicos na prática assistencial.

De qualquer forma estamos fazendo nossa parte assinando que o rei está nu – como no conto de Hans Christian Andersen. A vaidade do monarca não pode estar acima do bom senso.

Boa leitura

**Stephen Doral Stefani**  
Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde  
editor-chefe@jbjes.com.br

# Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C

*Technology assessment of pegylated interferon and conventional interferon in combination with ribavirin for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C*

Cid Manso de Mello Vianna<sup>1</sup>, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui<sup>2</sup>, Frances Valéria Costa e Silva<sup>3</sup>, Antonio Augusto Freitas Peregrino<sup>4</sup>, Marcus Paulo da Silva Rodrigues<sup>5</sup>, Fernando Nagib Jardim<sup>6</sup>

## Palavras-chave:

hepatite c, interferons alfa, avaliação de custo-efetividade

## Keywords:

hepatitis c, interferons alfa, cost-effectiveness evaluation

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma análise de custo-efetividade comparando duas possibilidades de tratamento para pacientes adultos infectados pelo genótipo 1 da Hepatite C crônica, virgens de tratamento, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS): (1) Interferon alfa e Ribavirina; (2) Interferon peguilado alfa e Ribavirina. **Métodos:** Para estimar a custo-efetividade dos diferentes tratamentos foi construído um modelo de simulação da progressão da hepatite crônica C, composto por diversos estágios de saúde relacionados em uma Cadeia de Markov. Uma coorte de 1000 pacientes com níveis elevados de alanina aminotransferase, sem evidências histológicas de fibrose e estratificadas por sexo e idade (40 anos) foi acompanhada por um período de 30 anos. **Resultados:** A Terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado alfa vis à vis a com o Interferon convencional, permitiu aumentar em 36% o número de pacientes considerados curados, reduziu em 17% a incidência de cirrose compensada e em 15% as mortes por hepatocarcinoma e por outras complicações associadas a evolução da doença. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 1.925,78 e R\$104.457,72 para o Interferon e para o Peginterferon, respectivamente. **Conclusões:** O tratamento com Interferon convencional e Ribavirina foi mais custo-efetivo, devido ao menor custo de aquisição, e representa na perspectiva do SUS a estratégia mais eficiente.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the cost-effectiveness comparing two treatment options for adult patients infected with genotype 1 of chronic hepatitis C, naive, under the perspective of Brazilian National Health System: (1) Interferon alpha and Ribavirin; (2) Peginterferon alpha and Ribavirin. **Methods:** To estimate the cost-effectiveness of different treatments was constructed a simulation model for chronic hepatitis C progression, consisting of various stages of health related to a Markov chain. A cohort of 1000 patients with elevated levels of alanine aminotransferase without histologic evidence of fibrosis and stratified by sex and age (40 years) was followed by a period of 30 years. **Results:** Combination therapy of pegylated Interferon with Ribavirin vis-à-vis the conventional interferon, has increased the number of patients considered cured by 36%, reduced the incidence of compensated cirrhosis in 17% and 15% in deaths from liver cancer and other complications associated with disease progression. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was 1,925.78 BRL/QALY and 104,457.72 BRL/QALY for Interferon and Peginterferon, respectively. **Conclusions:** Treatment with conventional Interferon and Ribavirin was more cost-effective due to lower acquisition cost and, under Brazilian National Health System perspective, represents the most efficient strategy.

Recebido em 11/06/2012 – Aprovado para publicação em: 09/07/2012

1 Doutor em Economia, Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 2 Doutora em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde da Comunidade/Universidade Federal Fluminense/Rio de Janeiro; 3 Doutora em Saúde Coletiva, Faculdade de Enfermagem/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 4 Doutor em Saúde Coletiva, Laboratório de Ciências Radiológicas/Centro Biomédico/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 5 Mestrando em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 6 Especialista em Vigilância Sanitária, Tecnologista Sênior III do INCA/MS

Estudo realizado no Instituto de Medicina Social/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento da hepatite crônica C” financiado pelo edital MCT-CNPq – 36/2005.

Conflito de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Cid Manso de Mello Vianna, Instituto de Medicina Social – UERJ, Rua São Francisco Xavier 524. 7º andar, bloco D – Maracanã – Rio de Janeiro – RJ, Cep: 20550-900, Telefone/fax: (21), 2334-0354, e-mail: cmmv@ims.uerj.br; cdvianna@gmail.com

## Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa um importante problema de saúde pública, em virtude do aumento de sua incidência na população mundial, da alta frequência de evolução para as formas crônicas da doença e do seu impacto econômico para a sociedade. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que, aproximadamente, 170 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HCV e que três milhões de novos casos ocorram a cada ano. No Brasil, segundo dados da mesma Organização, 2,5% a 4,9% da população encontra-se infectada por este agente (WHO, 2012, 2000).

A finalidade da terapia antiviral dos pacientes com hepatite C é reduzir o risco de morbidade e mortalidade associado à infecção crônica, objetivando a erradicação do vírus. Isto significa obter uma resposta virológica sustentada (ausência de detecção de RNA HCV no soro utilizando-se ensaio com sensibilidade de pelo menos 100 cópias (50 UI) por mililitro) deve ser alcançado ao final do tratamento e seis meses após a descontinuação da terapia (resposta viral sustentada). (Brasil, 2007).

O interferon alfa foi a primeira droga a demonstrar atividade contra o vírus da hepatite C no começo da década de 1990. Em meados da década de 1990, descobriu-se que a Ribavirina, um análogo da guanosina, administrada diariamente por via oral, aumentava as taxas de resposta virológica sustentadas. Recentemente, foram desenvolvidos os interferons alfa peguilados, com objetivo de melhorar seu perfil farmacocinético e sua eficácia, minimizando os efeitos colaterais, com possíveis ganhos na aderência ao tratamento (McHutchison & Patel, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde distribui, desde 1999, combinações desses medicamentos através das Secretarias de Saúde estaduais, envolvendo um significativo consumo de recursos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em 26 de junho de 2000, foi publicado o primeiro protocolo nacional traçando as diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica no Brasil (Brasil, 2000). A portaria da SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007, garante à população o direito a este tratamento e especifica indicações de uso dos diferentes esquemas, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, dosagem e posologia, duração do tratamento, monitoramento da terapêutica e critérios de interrupção (Brasil, 2007).

A proposta desse estudo é a de realizar uma análise de custo-efetividade comparando as seguintes possibilidades de tratamento antiviral indicados para pacientes adultos com hepatite crônica C para o genótipo 1, sem uso prévio de medicação específica, na perspectiva do SUS: (1) terapia combinada com interferon alfa e Ribavirina; (2) terapia combinada de interferon peguilado alfa e Ribavirina.

## Metodologia

Para a estimativa do custo-efetividade dos diferentes tratamentos selecionados para a hepatite C foi construído um modelo que simula a progressão da doença através dos diversos estágios da hepatite crônica C, relacionados em uma Cadeia de Markov.

A população alvo na análise foi uma coorte de 1000 pacientes, com níveis elevados de alanina aminotransferase, testes positivos para anticorpo anti-HCV e sem evidências histológicas de fibrose na biópsia hepática, estratificadas por sexo e idade (maiores e estritamente menores que 40 anos). A análise foi também estratificada para genótipo 1, dada a substancial variação nas taxas de resposta viral sustentada ao tratamento referida pela literatura especializada, e sua maior prevalência na população brasileira.

As estratégias de comparação para o tratamento da infecção viral incluíram (1) não tratamento; (2) terapia combinada com interferon alfa e Ribavirina, nas suas duas apresentações comerciais (interferon alfa 2a ou alfa 2b); (3) terapia combinada de interferon peguilado alfa e Ribavirina, nas suas duas apresentações comerciais (interferon peguilado alfa 2a ou alfa 2b).

Para ser consistente com os protocolos terapêuticos atualmente recomendados, foi assumido que: a) a terapia combinada foi administrada durante 48 semanas em pacientes com HCV genótipo 1 e b) o tratamento foi suspenso em pacientes com teste qualitativo de detecção viral, por tecnologia biomolecular, do ácido ribonucléico (HCV-RNA), após 12 semanas de terapia combinada. As doses utilizadas serão aquelas preconizadas pelo Protocolo do Ministério da Saúde para terapia dual combinada (Brasil, 2007).

A perspectiva adotada foi a do SUS, e todos os custos e consequências clínicas foram descontados de acordo com a proposta das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde (Brasil, 2009).

Para representar a história natural da infecção pelo HCV foi desenvolvido um modelo que inclui probabilidade de persistência viral e riscos de progressão para doença em estágio final. A população foi seguida por um período de 30 anos e foi representada, de forma estratificada, em um conjunto de categorias mutuamente exclusivas, definidas pelo estado de infecção sorológica e de doença clínica. Estágios iniciais da doença hepática foram classificados tomando por base a escala de valoração METAVIR, que caracteriza a extensão da fibrose em não fibrose, fibrose portal sem septos, fibrose portal com poucos septos, fibrose portal com numerosos septos e cirrose (Bedossa, 1994).

Já os estágios avançados da doença foram definidos clinicamente como cirrose compensada, cirrose descompensada (presença de ascite, hemorragia digestiva por varizes e encefalopatia hepática), e carcinoma hepatocelular primário.

Devido à ausência de informações nacionais sobre história natural da hepatite C, faixas plausíveis para os parâmetros do modelo foram baseadas na revisão sistemática de literatura (Mosegui *et al.*, 2009) e em estudos de custo-efetividade internacionais (Bennett *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 1997; Wong *et al.*, 2000, Singer & Younossi, 2001; Loubiere *et al.*, 2003; Salomon *et al.*, 2003; Siebert *et al.*, 2003). Estes estudos produziram as estimativas dos riscos de progressão da infecção pelo HCV para os vários desfechos possíveis com e sem o uso das intervenções que serão estudadas.

As estimativas relativas à história natural da doença foram confrontadas, e eventualmente corrigidas, para torná-las mais representativas da realidade brasileira. Nesse sentido, foram obtidas estatísticas nacionais procedentes de estudos específicos (prevalência da infecção pelo HCV na população geral e em subpopulações específicas), bem como de bancos de dados como o Sistema de Informação de Mortalidade, Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação Compulsória, Registro de Câncer, Sistema de Internações Hospitalares e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade /APAC – Medicamentos.

Uma representação do modelo é mostrada na Figura 1.

Tomando por base as evidências disponíveis na literatura de uma forte ligação entre a evolução histológica e a presença do vírus, o ponto final de interesse utilizado no estudo proposto foi por resultados negativos do HCV-RNA, medidos ao final do tratamento e seis meses após o seu término (resposta viral sustentada). No tratamento com Interferon peguilado, a ausência de resultados negativos do HCV-RNA após 12 semanas do início de tratamento foi

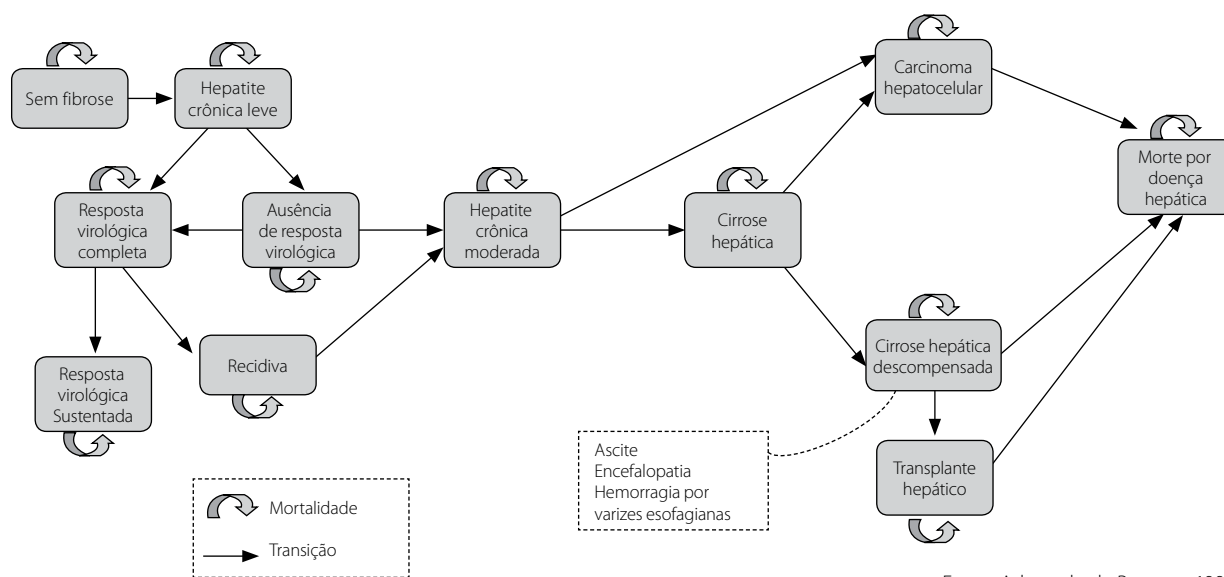
considerada critério de exclusão da continuidade do uso do medicamento (Brasil, 2007).

Por fim, alguns dos pressupostos relativos ao tratamento da infecção foram assumidos e incluem: 1) a infecção crônica pelo HCV pode ter resolução como resultado do tratamento, que se expressaria por HCV-RNA qualitativo negativo; 2) pacientes com resposta sustentada ao tratamento não experimentam progressão histológica subsequente da fibrose; 3) pacientes que não apresentam resposta sustentada ao tratamento não são objeto de tratamento posterior.

O estudo aqui proposto analisou as medidas de eficácia/efetividade: 1) resposta viral sustentada; 2) anos de vida ganhos e 3) anos de vida ajustado por qualidade. As probabilidades de transição estão relacionadas na Tabela 1.

Dado que a perspectiva adotada na análise foi a do SUS, se utilizou como medida de valoração dos custos mencionados os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes itens (como listados nas tabelas AIH/SUS e SIA/SUS, incluindo APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade) considerando, quando fosse o caso, diferenciais relativos à especialização da Unidade atendente (como, por exemplo, os valores diferenciados das consultas médicas e internações pagos a unidades universitárias e hospitais de ensino).

No caso específico dos vários medicamentos utilizados e de outros itens da função de produção, foram utilizados o Banco de Preços da Câmara de Medicamentos/CMED, o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde, o Banco de Preços do Núcleo Estadual no Rio de Janeiro (NERJ) do Ministério da Saúde e outros sistemas de informações relativos a



Fonte: Adaptado de Bennett, 1997

**Figura 1** Representação esquemática da história natural da evolução da Hepatite C

**Tabela 1** Probabilidades de transição entre os diferentes estados da evolução da Hepatite C

Estado	Probabilidade de Transição
Cirrose para Ascite	0,025
Ascite para Ascite refratário	0,067
Hepatite crônica para Cirrose compensada	0,073
Cirrose compensada para Encefalopatia Hepática	0,004
Hepatite crônica para Hepatocarcinoma	0,001
Cirrose para Hepatocarcinoma	0,015
Cirrose compensada para Hemorragia gastrointestinal	0,011
Morte por Ascite	0,11
Morte por Ascite refratária	0,33
Morte Encefalopatia hepática no primeiro ano	0,68
Morte Encefalopatia hepática anos subsequentes	0,4
Morte por Hepatocarcinoma	0,86
Morte por Hemorragia gastrointestinal primeiro ano	0,4
Morte por Hemorragia gastrointestinal anos subsequentes	0,13
Hepatite leve para Moderada	0,041
Morte após Transplante primeiro ano	0,21
Morte após Transplante anos subsequentes	0,057

Fonte:(Bennett *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 1997; Wong *et al.*, 2000, Singer & Younossi, 2001; Loubiere *et al.*, 2003;; Salomon *et al.*,2003; Siebert *et al.*, 2003)

compras das Secretarias Estaduais de Saúde, trabalhando-se com o preço médio em caso de variações nos preços pagos por provedores de saúde e fornecedores diversos.

A utilização de recursos em cada estado de saúde foi representada em uma função que inclui o tratamento hospitalar, ambulatorial, serviços médicos e de enfermagem, exames laboratoriais e medicamentos, entre outros. Estes se basearam nas suas frequências anuais, tomando por base as prescrições na utilização de recursos presentes no Protocolo para Tratamento da Hepatite C do Ministério da Saúde (Brasil, 2007), bem como, quando necessário, levantamento junto a médicos especialistas (em especial, hepatologistas, infectologistas, intensivistas e oncologistas) que participam do tratamento da hepatite C no setor público, para estimativas mais precisas das quantidades de recursos absorvidas, levando em conta, entre outros, o tempo médio de internação para as várias complicações (ascite, encefalopatia, sangramento pelas varizes, câncer hepático, etc.). A Tabela 2 relaciona o custo total de cada etapa.

No projeto não foi previsto o desenvolvimento de uma medida nacional para a qualidade de vida. Para superar esta ausência de informações, solicitou-se que dois hepatologistas pudessem avaliar as medidas de utilidade usadas em modelos internacionais. O valor final dessa análise encontra-se na Tabela 3. Estes valores foram objetos também da análise

de sensibilidade, supondo-se: a) que os valores fossem iguais a um, isto é, medindo apenas os anos de vida; e b) o pior cenário imaginado.

## Resultados

O modelo de Markov desenvolvido projetou a evolução da hepatite C nos pacientes portadores do Genótipo 1 através dos vários estados do desenvolvimento da doença, para uma coorte de 1000 pacientes, por um período de 30 anos. A Terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado vis à vis com o Interferon, permitiu um aumento de 36% nos pacientes considerados curados, uma redução de 17% naqueles com cirrose compensada e de 15% nas mortes por hepatocarcinoma e outras complicações associadas à evolução da doença.

A Tabela 4 mostra o impacto do tratamento nos anos de vida e nos anos de vida ajustados por qualidade de vida para um período de 30 anos. Os anos de vida ganhos por qualidade de vida foram favoráveis ao tratamento com Interferon peguilado mais Ribavirina, obtendo-se um ganho em média de 0,33 e 0,8 aplicando-se ou não 5% de desconto, respectivamente. Este mesmo tratamento produziu um ganho de 0,44 anos de vida em média, para o período analisado.

A Figura 2 abaixo traz a probabilidade de sobrevivência dos pacientes com Hepatite C, comparando-se as estratégias



**Tabela 2** Custo total dos procedimentos realizados no tratamento da Hepatite C

Procedimento	Custo Total (R\$)
<b>Exames Iniciais</b>	624,62
<b>Exames de Monitoramento</b>	
Peginterferon 48 semanas	595,55
Peginterferon 12 semanas (exclusão do tratamento)	268,28
Interferon Não peguilado	272,89
Follow up Interferon/ Peginterferon 48 semanas	116,00
<b>Medicamentos</b>	
Ribavirina 250mg	201,60
Interferon 2a 3.000.000 UI	1.261,44
Peginterferon 2a 180mcg (48 semanas)	47.052,00
Peginterferon 2a 180mcg (12 semanas)	6.972,00
<b>Cirrose Compensada</b>	
Diagnóstico	72,78
Acompanhamento	188,16
<b>Cirrose com Varizes</b>	
Diagnóstico	143,93
Acompanhamento	153,95
<b>Cirrose com Ascite</b>	
Diagnóstico do líquido ascítico	41,85
Tratamento ascite	244,54
Acompanhamento	374,76
<b>Encefalopatia Hepática</b>	
Diagnóstico	93,04
Tratamento	1.009,04
<b>Varizes esofagianas sangrantes</b>	
Diagnóstico	68,16
Tratamento	7.698,90
Acompanhamento	264,48
<b>Hepatocarcinoma</b>	
Diagnóstico	197,89
Tratamento Quimioterápico	3.007,76
<b>Transplante Hepático</b>	
Transplante	60.939,37
Acompanhamento Pós Transplante	4.594,41

Fonte: Elaboração Própria

**Tabela 3** Utilidades entre os diferentes estados da evolução da Hepatite C

Estados de Saúde	Utilidades	Intervalo
Ascite	0,65	0,35 – 1,0
Ascite refratária	0,65	0,35 – 1,0
Cirrose	0,82	0,46 - 1,0
Hepatocarcinoma	0,55	0,15 – 1,0
Gastrointestinal	0,53	0,19 – 1,0
Varizes Hemorrágicas	0,55	0,23 – 1,0
Hepatite moderada	0,98	0,92- 1,0
Hepatite ao fim do tratamento	0,92	0,72- 1,0
Pós-transplante hepático	0,86	0,66 – 1,0

Fonte: [Manns *et al.*, 2001; Siebert *et al.*, 2003]

de tratamento e a evolução da doença sem tratamento. O uso do Interferon mais Ribavirina permite um aumento de 11,8% em relação à história natural ou a evolução da doença sem tratamento. Por sua vez, o uso da Ribavirina com o Interferon peguilado traz um ganho de 3,8% em relação à sua combinação com o Interferon.

O resultado da análise de custo-efetividade pode ser vista na Tabela 5. A estratégia de tratamento com interferon mais Ribavirina se revelou mais custo-efetiva, inclusive a alternativa do não tratamento. Isto significa que embora o tratamento utilizando o Interferon peguilado mais Ribavirina seja mais efetivo, o aumento de custo do uso desses medicamentos produz uma razão de custo incremental muito mais alta quando comparada com a do Interferon mais Ribavirina, tornando uma alternativa menos eficiente.

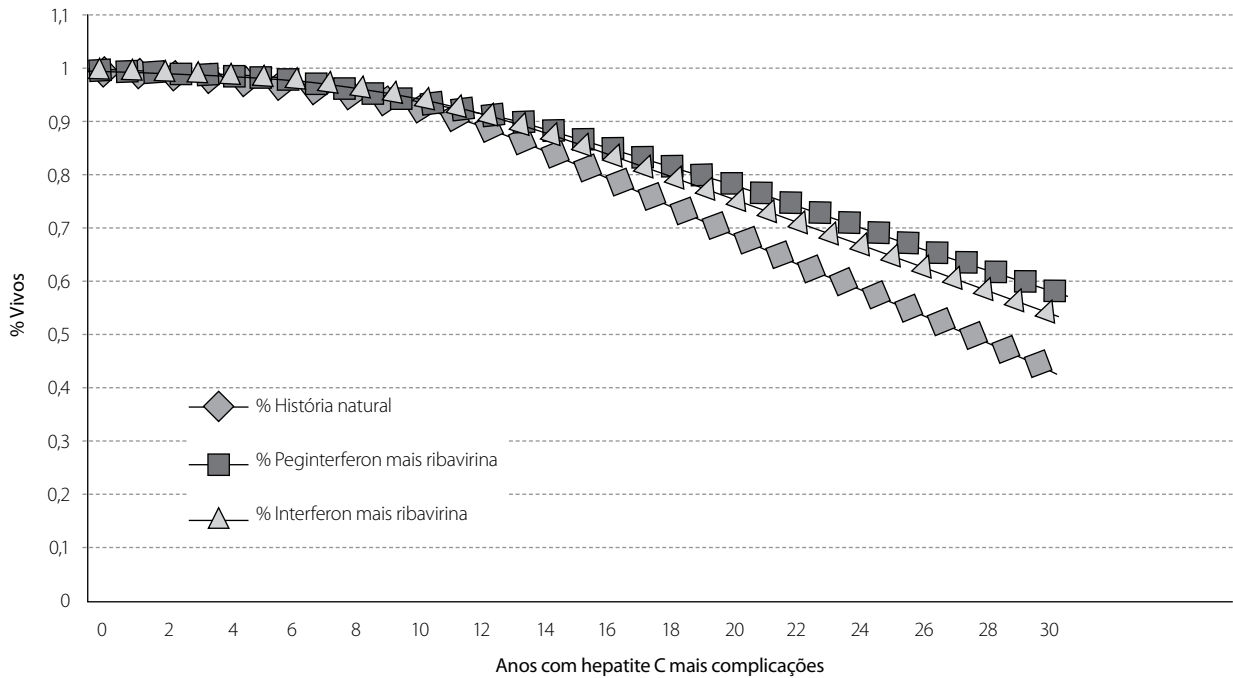
### Análise de sensibilidade

Como os resultados de todos os modelos econômicos estão sujeitos a incertezas e imprecisões, é essencial testar a extensão em que os resultados diferem de acordo com variações nas estimativas e pressupostos. Assim, foi realizada uma análise de sensibilidade para as estimativas de custo-efetividade correspondentes ao pior e ao melhor cenário para os seguintes elementos: a) as probabilidades de transição entre os vários estados da hepatite C crônica, em especial as taxas de transição da hepatite crônica leve para moderada e da hepatite crônica moderada para cirrose; b) nas estimativas de efetividade atribuída a cada um dos tratamentos selecionados, incluindo eventuais diferenciais entre as apresentações comerciais de interferon  $\alpha$ -2a e  $\alpha$ -2b; d) os custos atribuídos a cada modalidade de tratamento; e) a taxa de desconto; e f) os anos de vida ajustados por qualidade.

**Tabela 4** Anos de vida ganhos de acordo com as estratégias de tratamento

Efetividade	História Natural	Interferon mais Ribavirina	Interferon peguilado mais Ribavirina
QALY (5% desconto)	12,19	13,27	13,60
QALY (sem desconto)	20,70	23,31	24,11
Anos de vida	24,05	25,65	26,09

Fonte: elaboração própria



Fonte: elaboração própria

**Figura 2** Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Hepatite C para um período de 30 anos com e sem tratamento

**Tabela 5** Custo-efetividade das estratégias de tratamento da Hepatite C, para uma coorte de 1000 pacientes por 30 anos

Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efetividade	Efetiv. Incr.	C/E	(ICER)
História natural	6.801.613		12,19		558,03	
Interferon + Ribavirina	8.892.256	2.090.643	13,27	1,08	669,99	1.925,78
Peginterferon + Ribavirina	42.823.586	33.931.330	13,60	0,33	3.149,02	104.457,72
<b>Todas as opções relacionadas à História Natural</b>						
Historia natural	6.801.613		12,19		558,03	
Interferon + Ribavirina	8.892.256	2.090.643	13,27	1.08	669,99	1.925,78
Peginterferon + Ribavirina	42.823.586	36.021.973	13,60	1,41	3.066,13	25.539,52

Fonte: elaboração própria. Custos em Reais e Efetividade em QALYS.

Custo Incr.: Custo Incremental

Efetiv. Incr.: Efetividade Incremental

O preço do Interferon foi o único fator importante de incerteza da avaliação de custo-efetividade empreendida. A partir de um custo de R\$ 38.052,00, a estratégia de tratamento com o Interferon passa a ter uma dominância estendida pela do Interferon peguilado. Isto significa que a partir do custo de aquisição do Interferon de R\$ 262,50, a escolha do tratamento via o Interferon peguilado com a Ribavirina seria mais custo efetiva.

Por sua vez, a Figura 3 mostra que mesmo adotando um limiar como igual ao do reembolso de transplante de fígado no valor de R\$ 60.000,00 (sessenta mil reais), ainda assim a alternativa de tratamento com o Interferon mais Ribavirina seria a escolha mais custo efetiva.

### Discussão

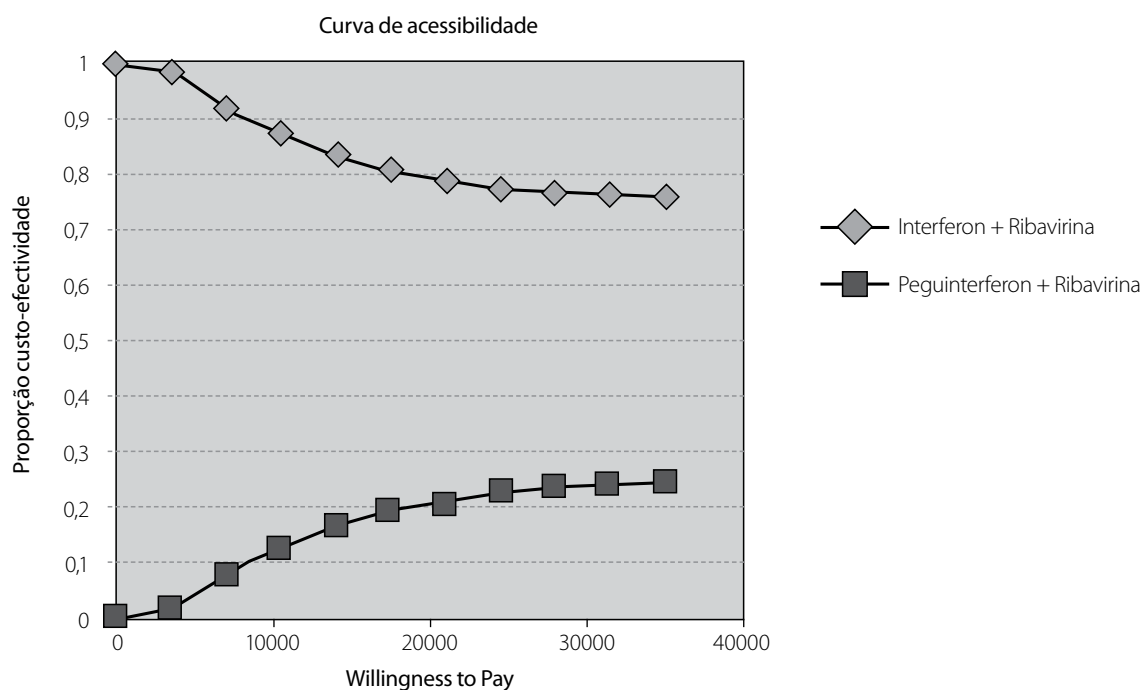
Não existe dúvida que a terapia combinada no tratamento da hepatite C com o Interferon peguilado mais Ribavirina é mais eficaz que o uso do Interferon mais Ribavirina. Ensaios clínicos realizados (Manns *et al.*, 2001; Fried *et al.*, 2002) mostram respostas ao fim do tratamento 15% a 17% superior em indivíduos tratados com Peguinterferon, além de maiores taxas de resposta viral sustentada (12% a 13%). As diferenças de obtenção de resposta virológica sustentada se mantêm significativas mesmo quando a avaliação é estratificada de acordo com o genótipo. (42% e 46% para o genótipo tipo 1 e 82% e 76% para o genótipo tipo 2 e 3).

A modelagem realizada sobre o impacto dessa escolha de tratamento (terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado versus interferon) indica as seguintes possibilidades, após 30 anos da evolução da doença, para o genótipo tipo 1: a) um aumento de 36% de pacientes com resposta virológica sustentada; b) uma redução de pacientes mortos pela evolução da hepatite C pós tratamento de 42,5% vis à vis a de 32,1%, quando comparada com o não tratamento; c) e uma aumento de 15% na efetividade com base no número de indivíduos mortos.

Na hepatite C, a modelagem da estratégia de tratamento utilizando a Ribavirina combinada com o Interferon e o Interferon peguilado demonstrou que a primeira opção é mais custo-efetiva. Este resultado foi alcançado ainda que a utilização do interferon peguilado tenha garantido uma redução de 18% no número de indivíduos mortos por doença hepática decorrente da evolução da Hepatite C.

Essa conclusão, no entanto, está em desacordo com estudos de custo-efetividade publicados internacionalmente, onde o uso do Interferon peguilado, além de mais efetivo, é também mais custo-efetivo. (Wong *et al.*, 2000; Buti *et al.*, 2003; Siebert *et al.*, 2003; Shepherd *et al.*, 2004; Grieve *et al.*, 2006).

Dois fatores podem explicar a diferença de resultado encontrado no presente trabalho. Primeiro, o custo de aquisição do Interferon no Brasil é significativamente mais baixo do que os valores internacionais. Enquanto no Brasil, o custo do tratamento entre o interferon e o interferon peguilado varia



Fonte: elaboração própria

Figura 3 Curva de Acessibilidade

de R\$ 1.261,00 para R\$ 47.052,00 (aproximadamente 3631% mais cara), o estudo realizado por Siebert e colaboradores, (2003) na Alemanha apresenta uma variação em torno de R\$ 27.038,00 para R\$ 35.893,00 (apenas 33% mais cara).

Esta variação pode ser comprovada quando analisamos os preços praticados nos Estados Unidos, no Canadá e no Brasil, conforme Tabela 6. Enquanto as diferenças de preço para o Interferon peguilado não são significativas, para o Interferon e a Ribavirina o custo é substancialmente mais alto (Tabela 6). Além disso, conforme visto anteriormente na análise de sensibilidade, para um preço de compra do Interferon até R\$ 262,50, o seu uso associado à Ribavirina seria mais custo efetivo.

Segundo, o custo do transplante hepático é muito mais barato aqui do que os valores praticados internacionalmente. Na perspectiva do SUS, o custo do transplante não custa mais do que R\$ 60.000,00, enquanto que na Alemanha o seu valor era de R\$ 361.000,00 (Siebert *et al.*, 2003).

No Brasil, Araújo, (2006) apresenta um resultado semelhante ao dos estudos internacionais, embora com um objetivo de análise diferente. A conclusão do artigo, comparando a utilização do interferon peguilado mais Ribavirina versus a opção de não tratar, na perspectiva da saúde suplementar, é de que a primeira é mais custo-efetiva.

Fonseca *et al* (2009), por sua vez, analisando na perspectiva do setor privado, avalia que o tratamento com o Interferon peguilado associado a Ribavirina é mais custo efetivo que o uso do Interferon associado a Ribavirina. Essa afirmação, contrária ao encontrada neste estudo, também se explica pelos fatores apontados anteriormente nos estudos internacionais. No artigo, não só os custos do tratamento da evolução da hepatite C é mais alto do que os estimados para o SUS, como o custo do tratamento com o Interferon combinado com a Ribavirina é semelhante ao da utilização do Interferon peguilado mais Ribavirina. Como a variação do custo do tratamento é muito maior do que o ganho de efetividade, na perspectiva do setor público, não se mantém a conclusão de

que o uso do Interferon peguilado seja mais custo efetivo do que o Interferon.

## Conclusão

A hepatite crônica é assintomática na grande maioria dos casos, o que torna seu diagnóstico muito difícil. Infelizmente, as manifestações clínicas só aparecem quando já há um alto grau de comprometimento hepático. Na maioria das vezes, o diagnóstico precoce ocorre nos hemocentros, a partir da triagem em doadores de sangue ou na população que realiza exames de rotina regularmente. A progressão da doença e o diagnóstico precoce são fatores determinantes na vida de um indivíduo infectado. A superioridade da resposta viral sustentada do interferon peguilado alfa-2b sobre o Interferon convencional incide diretamente no tempo e progressão da doença e a incorporação desta alternativa terapêutica pode trazer benefícios para o paciente. Mas, como resultado do modelo, não necessariamente para o Sistema de Saúde.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, todas as medidas de Utilidade (QALY) e as probabilidades de transição foram retiradas de estudos internacionais e podem não refletir necessariamente as possibilidades de evolução da doença no Brasil. Este fator, no entanto, tem um peso atenuado, na medida em que a análise de sensibilidade mostrou que existe um pequeno impacto de possíveis variações dessas medidas no resultado final.

Segundo, o custo de aquisição do Interferon convencional é em grande medida o responsável pelo resultado final alcançado. Este custo não pode ser determinado com precisão, à medida que este medicamento não está mais sendo comercializado em grande escala. Existe enorme dificuldade para se determinar qual o preço final para o SUS<sup>1</sup>. Dos va-

1 Biomanguinhos, por exemplo, não informou qual o preço de comercialização desse medicamento.

**Tabela 6** Preço dos Interferons convencionais e peguilados, Brasil, EUA e Canadá.

Medicamento	Brasil <sup>1</sup>	Estados Unidos <sup>2</sup>	Canadá <sup>3</sup>
Interferon 2a 3.000.000 UI	7,01	161,95	
Interferon 2b 3.000.000 UI	11,28	555,61	540,56
Peguinterferon 2a 180mcg	975,30	1.243,28	
Peguinterferon 2b 120mcg	1.272,69		1.213,60
Ribavirina	201,60	1.377,60	2.562,50

Fonte: [ComprasNet, 2009]; GetCanadianDrugs<sup>2,3</sup>, 2010; ibenefitRx,2010<sup>2,3</sup>; RxHealthDrugs, 2010<sup>2,3</sup>] - \*Valores em Reais

lores encontrados, seja o das últimas licitações ou do valor registrado na CMED, a estratégia de tratamento combinando a Ribavirina com o Interferon seria mais custo efetiva do que com o Interferon peguilado.

Ainda que estas incertezas possam modificar em alguma medida o uso desses medicamentos, o resultado aqui alcançado revela a necessidade de uma reflexão mais apurada da escolha do tratamento. Isto porque, considerando a evolução da hepatite C em trinta anos para uma coorte de 1000 pacientes, o uso combinado da Ribavirina com o Interferon peguilado fornece uma estimativa de ganho de 1% (0,33 anos de vida) de anos de vida sobre o uso com o Interferon convencional, a um custo 94% mais alto.

## Referências bibliográficas

- Araújo DV. Modelo farmacoeconômico de apoio à decisão no tratamento da hepatite C no Brasil. *Prática Hospitalar*. 2006; 8(44):141-42.
- Bedossa P. METAVIR (The French METAVIR Cooperative Study Group). Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994; 20(1 pt 1):15-20.
- Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon- $\alpha$ 2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997;127(10):855-65.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº639, de 26 de Junho de 2000. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica Tipo C. *Diário Oficial da União*. 26 jun 2000; Seção 1:33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 34 de 28 de Setembro de 2007. Dispõe Sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. *Diário Oficial da União*. 09 out 2007; Seção 1:60.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, 2009 [documento na internet]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_tecnologias\\_saude\\_2009.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf). Acessado: 15/02/2012.
- Compras Net [Site da Internet]. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Consulta de Atas de Registro de Preços [Atualizado 2009 jul 14; citado 2009 jul 14]. Disponível: <http://www.comprasnet.gov.br/>.
- Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(5): 687–94.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 975-82.
- Fonseca, MCM, Araújo, GTB, Araújo, DV. Cost Effectiveness of Peginterferon Alfa-2b Combined with Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Brazil. *Braz. j. infect. dis*. 2009; 13(3):191-199.
- GetCanadianDrugs [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.getcanadiandrugs.com/>.
- Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006; 55(9):1332–38.
- ibenefitRx [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.ibenefitrx.com/>.
- Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997; 127(10):866–74.
- Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; 19(4):632–45.
- Manns MP, McHutchison, JG; Gordon, SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286):958–65.
- McHutchison, J, Patel, K. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients. *Expert Opin on Pharmacother*. 2001;2(8):1307-15.
- Mosegui, GBG, Vianna, CMM, Silva, FVC, Rodrigues MPS, Perez, RM. Avaliação tecnológica Alfapeginterferon-2a em terapia combinada com ribavirina e alfapeginterferon-2b em terapia combinada com ribavirina no tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. Disponível em <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=72&evento=6&v=true>
- RxHealthDrugs [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.rxhealthdrugs.com/>.
- Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie JK. Cost-effectiveness for treatment of chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *Jama*. 2003; 290(2): 228–37.
- Shepherd J, Brodin H, Cave C et al. Pegylated interferon alpha 2a and 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004; 8(39):1-125.
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Waugh N, Price A, Gabbay J. Cost effectiveness of peginterferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin versus interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425–32.
- Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med*. 2001; 111(8):614-21.
- Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating Future Hepatitis C Morbidity, Mortality, and Costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000; 90(10):1562-69.
- WHO. Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75(3):18-9.
- WHO [site na internet]. Hepatitis C Fact sheet Nº164. Genebra: World Health Organization; 2012. [atualizado 2011 jul; citado 2012 mar 03]. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>



# Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorragia idiopática com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

*Resource use and costs associated with treatment of idiopathic menorrhagia with intrauterine system releasing levonorgestrel (LNG-IUS) versus hysterectomy: the perspective of the health care system (SUS)*

Vanessa Teich<sup>1</sup>, M. Valeria Bahamondes<sup>2</sup>, Yuri de Lima<sup>2</sup>, Natalia Bolzachini Santoni<sup>3</sup>, Luis Bahamondes<sup>2</sup>, Ilza Monteiro<sup>2</sup>

## Palavras-chave:

menorragia, histerectomia, sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel

## Keywords:

Heavy menstrual bleeding, hysterectomy, levonorgestrel-releasing intrauterine system

## RESUMO

**Introdução:** As pacientes com menorragia que falham ao tratamento farmacológico no Brasil se tornam elegíveis ao tratamento cirúrgico, uma vez que o SIU-LNG não está disponível no sistema único de saúde (SUS). **Objetivo:** Descrever os custos associados ao controle da menorragia com SIU-LNG ou histerectomia sob a perspectiva do SUS em 1 ano. **Métodos:** Os recursos utilizados foram coletados com base em um estudo retrospectivo observacional. O método de abordagem *bottom-up* foi utilizado para estimar os custos médicos diretos, com base na quantidade de procedimentos médicos e recursos consumidos por cada paciente multiplicados por seus respectivos custos unitários. Os custos a seguir foram incluídos na análise: grupo SIU-LNG: colocação e recolocação do SIU-LNG (se necessário), complicações e recursos utilizados após a colocação do SIU-LNG incluindo consultas, exames e procedimentos subsequentes; grupo histerectomia: custos pré-operatórios, cirurgia, complicações e custos de acompanhamento, incluindo consultas e exames médicos realizados após a histerectomia. **Resultados:** Dentre as mulheres tratadas com SIU-LNG, 85,5% ainda utilizavam o dispositivo em um ano e 83,1% obtiveram sucesso no controle do sangramento. Os custos para os grupos de SIU-LNG e histerectomia em um ano foram respectivamente de R\$824,65 e R\$870,03. Quando aplicado à população elegível no SUS (32.605 pacientes), o impacto orçamentário estimado da incorporação do SIU-LNG resultaria em uma economia de aproximadamente R\$1,5 milhão. **Conclusões:** Os dois tratamentos foram eficazes para o controle da menorragia. O SIU-LNG representa uma boa estratégia na redução de histerectomias e custos associados ao tratamento da menorragia no sistema único de saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with heavy menstrual bleeding (HMB) failing to pharmacological treatment in Brazil become eligible for surgical treatments, since the LNG-IUS is unavailable in the public healthcare system (SUS). **Objective:** To describe the costs associated to HMB control with the LNG-IUS or hysterectomy under the SUS perspective in a one-year time horizon. **Methods:** Resources used were collected based on an observational retrospective study. The bottom-up approach method was used to estimate direct medical costs, based on the individual number of medical procedures and resources consumed by each patient multiplied by their respective unit costs. The following costs were included in the analysis. LNG-IUS group: LNG-IUS placement and replacement (if needed), complications and resources used after LNG-IUS placement, including medical visits, exams

Recebido em 24/06/2012. Aprovado para publicação em: 11/07/2012

1 MedInsight, São Paulo, Brasil; 2 Unidade de Reprodução Humana, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, (UNICAMP) e do Instituto Nacional de Hormônios e Saúde da Mulher, Campinas, SP; 3 Bayer HealthCare, São Paulo, SP, Brasil

**Contatos:** Vanessa Teich. Endereço: Av. Adolfo Pinheiro, 2058/12º andar – Alto da Boa Vista – São Paulo – SP – CEP: 04734-003. Telefone: (11) 2161-8200. E-mail: vanessateich@medinsight.com

**Informações do Patrocinador:** Essa pesquisa teve o patrocínio da Bayer HealthCare do Brasil. A publicação dos resultados do estudo não dependeu da aprovação do patrocinador.

and subsequent therapies. Hysterectomy group: pre-operative costs, surgery, complications and follow-up costs, including medical visits and exams performed after the hysterectomy. **Results:** Among the women treated with LNG-IUS, 85.5% still used the device at one year and 83.1% had success in bleeding control. Costs for the LNG-IUS and hysterectomy groups in a one-year time horizon were R\$824.65 and R\$870.03, respectively. When applied to the eligible population in the SUS (32,605 patients), the estimated budget impact of LNG-IUS introduction would result in an economy of approximately R\$1.5 million. **Conclusions:** Both treatments were effective in HMB control. The LNG-IUS may represent a good strategy for reducing the number of hysterectomies and costs associated to the treatment of HMB in the Brazilian public healthcare system.

## Introdução

A menorragia é definida como a perda excessiva de sangue menstrual, interferindo na qualidade de vida física, social e emocional da mulher que pode ocorrer sozinha ou em combinação com outros sintomas (NICE, 2007). A menorragia é a queixa mais frequente entre as mulheres que buscam tratamento ginecológico (Hallberg *et al.*, 1966) em razão do efeito que a condição exerce em suas atividades pessoais e profissionais (Cote *et al.*, 2002; Barnard *et al.*, 2003). Um estudo de coorte transversal de base populacional em mulheres com idades de 18 a 45 anos na região sul do Brasil estimou a prevalência da menorragia em 35,3% (Santos *et al.*, 2011). O tratamento farmacológico para essa patologia inclui o uso de acetato de medroxiprogesterona oral e injetável, ácido mefenâmico, ácido tranexâmico, contraceptivos orais combinados e sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (Anderson *et al.*, 1990; Luukkainen, 1995). Já o tratamento cirúrgico inclui diferentes formas de ablação endometrial e histerectomia (Middleton *et al.*, 2010; Blumenthal *et al.*, 2011).

No sistema único de saúde (SUS), o SIU-LNG não está disponível e não é reembolsado para as pacientes com menorragia. Pacientes com menorragia que falharam aos tratamentos farmacológicos têm como opção os tratamentos cirúrgicos tais como a ablação endometrial (disponível apenas em número reduzido de serviços de atendimento), curetagem e histerectomia. Embora a histerectomia seja um tratamento eficaz no tratamento da menorragia, os custos significativos relacionados a este procedimento, o maior tempo que a paciente ficará afastada das atividades de rotina e as complicações cirúrgicas não podem ser ignorados. Outros aspectos que devem ser levados em conta incluem as complicações pós-operatórias tais como perda permanente da fertilidade, possibilidade de aparecimento de sintomas da pós-menopausa, infecção, dor, e por fim, morte (Dicker *et al.*, 1982; Halmesmäki *et al.*, 2004).

Diversos estudos compararam os resultados econômicos do uso do SIU-LNG e da histerectomia em pacientes com menorragia em países desenvolvidos e confirmaram a custo-efetividade do SIU-LNG (Hurskainen *et al.*, 2004; Blumenthal *et al.*, 2006; Brown *et al.*, 2006; You *et al.*, 2006; Clegg *et al.*,

2007; NICE, 2007; Lete *et al.*, 2010; Blumenthal *et al.*, 2011). Nenhuma análise econômica foi desenvolvida no Brasil para avaliar a custo-efetividade dos tratamentos alternativos para menorragia.

Um estudo descritivo retrospectivo observacional foi conduzido no Brasil para avaliar o uso de recursos, os resultados clínicos e a adesão ao tratamento após 1 ano em pacientes diagnosticadas com menorragia tratadas com SIU-LNG ou histerectomia no Ambulatório de Reprodução Humana e de Sangramento Anormal da Universidade de Campinas, Brasil. Os detalhes dos métodos e dos resultados do estudo foram descritos previamente (Bahamondes *et al.*, 2012). O objetivo deste estudo foi comparar os custos associados ao tratamento da menorragia com a inserção de SIU-LNG ou com histerectomia na perspectiva do sistema único de saúde, com base no uso de recursos previamente publicados (Bahamondes *et al.*, 2012).

## Métodos

A população considerada nesta avaliação econômica foi a mesma acompanhada no estudo observacional publicado anteriormente (Bahamondes *et al.*, 2012). As pacientes tinham 18 anos ou mais, com volume uterino normal ou ligeiramente aumentado e diagnóstico de menorragia. As pacientes com má-formação ou distorção na cavidade uterina, cervicite purulenta e câncer de mama foram excluídas do grupo SIU-LNG. As pacientes com adeniose, pólipos endometriais e hiperplasia, câncer cervical ou endometrial e prolapso uterino foram excluídas do grupo histerectomia. Ao todo 246 pacientes foram incluídas na análise: 124 inseriram o SIU-LNG e 122 foram submetidas à histerectomia. A idade das pacientes foi de  $39,7 \pm 0,7$  anos (média  $\pm$  desvio padrão) e  $47,9 \pm 0,6$  anos para mulheres nos grupos SIU-LNG e histerectomia, respectivamente ( $p < 0,01$ ). A duração da menorragia foi de  $1,5 \pm 0,3$  anos (média  $\pm$  desvio padrão) e  $3,2 \pm 0,3$  anos para mulheres nos grupos SIU-LNG e histerectomia, respectivamente ( $p < 0,01$ ) (Bahamondes *et al.*, 2012).

Para estimativa dos custos médicos diretos utilizamos a abordagem *bottom-up* (de baixo para cima), com base no número de procedimentos médicos e recursos consumidos

por cada paciente incluídos na análise até um ano após a inserção do SIU-LNG ou realização da hysterectomia, multiplicados por seus respectivos custos unitários. Para o grupo SIU-LNG, consideramos o custo da inserção de um SIU-LNG por paciente (em ambiente ambulatorial ou cirúrgico) e os custos da reinserção, caso necessária. Os custos das complicações e dos recursos utilizados após a inserção do SIU-LNG, incluindo consultas, exames e procedimentos subsequentes também foram incluídos na análise.

Para o grupo hysterectomia foram considerados os custos pré-operatórios, incluindo consultas e exames médicos. No sistema único de saúde, os procedimentos intra-hospitalares são reembolsados como um valor fixo, portanto o procedimento de hysterectomia foi considerado como montante fixo, e os demais custos foram considerados somente para as pacientes com uma permanência maior do que a quantidade máxima de dias de internação incluída no valor previamente reembolsado. Os custos das complicações também foram calculados, bem como os dias de hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI) (se aplicável), os custos de acompanhamento, incluindo as consultas e exames médicos realizados após o procedimento de hysterectomia.

Os custos unitários para os medicamentos e materiais foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde do DATA-SUS (BPS, 2011), que informa os preços comercializados entre os fabricantes e as instituições públicas. Para os recursos não encontrados nesse banco de dados, os preços foram obtidos a partir da lista de preços de medicamentos publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2010), considerando os preços fábrica com 18% de ICMS. O custo considerado para o SIU-LNG foi atualizado para os valores de 2012, equivalente a R\$ 604,86. Custos de hospitalização em enfermaria ou em UTI foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP, 2011). Os custos unitários foram multiplicados pelos recursos utilizados por cada paciente e os custos totais foram calculados por paciente. Os custos médios por paciente nos grupos SIU-LNG e hysterectomia foram calculados e a diferença entre eles comparada.

## Resultados

### **Custo da colocação do SIU-LNG e do procedimento de hysterectomia**

Em 94,4% dos casos a inserção do SIU-LNG foi realizada em ambiente ambulatorial. Sete pacientes (5,6%) passaram pelo procedimento na sala cirúrgica devido às dificuldades observadas durante a inserção. Entre as pacientes que necessitaram de hospitalização, a duração média da permanência no hospital foi de 2,4 dias, e 57% destas pacientes permaneceram no hospital por dois dias ou menos. A tabela 1 especifica

os custos das inserções realizadas tanto em ambiente ambulatorial quanto cirúrgico, e os custos médios ponderados para todas as pacientes que inseriram o SIU-LNG.

Com relação às complicações da inserção do SIU-LNG até uma semana após o procedimento, duas mulheres (1,6%) expulsaram o sistema e duas pacientes (1,6%) retornaram com sinais de doença inflamatória pélvica (DIP). Entre uma semana e um ano após o procedimento, dez mulheres expulsaram o SIU-LNG (8,1%) e duas foram diagnosticadas com DIP (1,6%). Os custos associados a essas complicações estão especificados na tabela 2. Vale ressaltar que os custos foram considerados exclusivamente sob a perspectiva do SUS, portanto outros recursos utilizados pelas pacientes e não reembolsados pelo SUS não foram incluídos na análise em questão.

Dentre as 124 pacientes tratadas com o SIU-LNG, 106 (85,5%) continuaram seu uso até um ano e 83,1% obtiveram sucesso no controle do sangramento. Quatorze pacientes (11,3%) tiveram que retirar o SIU-LNG antes dos 12 meses. No entanto, apenas 1,6% retiraram devido à falha do controle do sangramento (Bahamondes *et al.*, 2012).

O custo da hysterectomia corresponde ao custo médio de todas as hysterectomias realizadas (total e subtotal). A maioria dos procedimentos (86,9%) foi de hysterectomias abdominais totais. A duração média da permanência no hospital foi de 4,5 dias. Apenas quatro pacientes (3,3%) foram internadas em UTI com uma duração média de permanência de 2,5 dias. O valor reembolsado para o procedimento de hysterectomia cobre até 6 dias de permanência no hospital e inclui os custos de anestesia e medicamentos em uso hospitalar como antibióticos e analgésicos. Apenas 8 pacientes (6,6%) ficaram mais dias internadas, e por essa razão, foram considerados os custos extras de hospitalização. A tabela 3 especifica os custos relacionados às hysterectomias realizadas. As complicações que ocorreram durante a cirurgia foram: 6 casos de hemorragia (4,9%), 4 perfurações na bexiga ou intestino (3,3%), 1 reimplante uretral (0,8%), 1 complicação associada à anestesia (0,8%), e 2 casos de dor abdominal grave (1,6%). Os custos associados ao tratamento destas complicações estão especificados na tabela 4.

### **Custo dos recursos utilizados após a colocação do SIU-LNG ou da hysterectomia**

Após a inserção de SIU-LNG, as pacientes foram acompanhadas com consultas e exames médicos. Algumas pacientes necessitaram de outros tratamentos para menorragia, tais como medicamentos hormonais e não-hormonais, bem como procedimentos que incluíam curetagem, histeroscopia cirúrgica, ablação endometrial e hysterectomia. A porcentagem de pacientes que foram submetidas a esses procedimentos e os custos médios associados ao tratamento estão apresentados na tabela 5. As pacientes submetidas à hysterectomia também foram acompanhadas com consultas e exames médicos, e algumas delas necessitaram de hospi-

**Tabela 1:** Custos da inserção do SIU-LNG

<b>Inserção do SIU-LNG (n= 124)</b>				
Ambiente	n (%)			
Ambulatório	117 (94,4%)			
Sala cirúrgica	7 (5,6%)			
<b>Inserção ambulatorial (n= 117)</b>				
Recurso	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
Consulta	117 (100%)	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Use de misoprostol <sup>a</sup>	2 (1,7%)	1	R\$ 10,00	R\$ 0,17
Inserção <sup>b</sup>	117 (100%)	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Primeiro SIU-LNG	117 (100%)	1	R\$ 604,86	R\$ 604,86
Segundo SIU-LNG <sup>c</sup>	5 (4,3%)	1	R\$ 604,86	R\$ 25,85
<b>Custo total ambulatorial</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 640,88</b>
<b>Inserção hospitalar (n= 7)</b>				
Recurso	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
Consulta	7 (100%)	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Anestesia <sup>d</sup>	3 (42,9%)	-----	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Geral	2 (66,7%)	-----	-----	-----
Local	1 (33,3%)	-----	-----	-----
Sedação <sup>d</sup>	4 (57,1%)	-----	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SIU-LNG	7 (100%)	1	R\$ 604,86	R\$ 604,86
Dias de Hospitalização				
1	1 (14,29%)	-----	R\$ 198,81	R\$ 28,40
2	3 (42,86%)	-----	R\$ 198,81	R\$ 85,20
3	2 (28,57%)	-----	R\$ 198,81	R\$ 56,80
4	1 (14,29%)	-----	R\$ 198,81	R\$ 28,40
<b>Custo total hospitalar</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 813,67</b>
<b>Custo total ponderado</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 650,63</b>

<sup>a</sup> O misoprostol promove a dilatação do colo uterino facilitando a inserção do SIU-LNG

<sup>b</sup> Materiais para inserção tiveram seu custo aproximado pelo procedimento de inserção de DIU de cobre no Sistema Único de Saúde, listado como R\$0,00. Para inserção do SIU-LNG foram utilizados materiais não descartáveis: Cheron, Pozzi, Tesoura e Espéculo.

<sup>c</sup> Para as pacientes que necessitam de um segundo SIU-LNG durante o procedimento de colocação.

<sup>d</sup> O custo do anestésico e sedação não foi contemplado por já estar incluído no custo de hospitalização.

talização e tratamentos farmacológicos adicionais, conforme especificado na tabela 6.

### **Custos totais**

Os custos totais de cada tratamento foram descritos em duas fases. A primeira fase inclui o custo da inserção do SIU-LNG para um grupo de pacientes e o procedimento de histerectomia para o outro grupo, e a segunda fase inclui os recursos e os custos associados ao período de acompanhamento, após

cada tipo de procedimento. O custo total médio por paciente foi de R\$ 824,65 no grupo SIU-LNG, e R\$ 870,03 para as pacientes no grupo de histerectomia. A redução média de custo obtida com o uso do SIU-LNG, quando comparado a histerectomia, foi de R\$ 45,39, conforme especificado na tabela 7.

### **Impacto orçamentário**

O cálculo da população considerada elegível para a inserção do SIU-LNG foi feito utilizando as estatísticas nacionais sobre

**Tabela 2:** Complicações devido à inserção do SIU-LNG (n= 124)

	n (%)	Custo unitário	Custo ponderado
Complicações agudas			
Reinserção do SIU-LNG	2 (1,6%)	R\$ 639,25	R\$ 10,31
Complicações na primeira semana			
Doença inflamatória pélvica (DIP) <sup>e</sup>	2 (1,6%)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Complicações posteriores			
Doença inflamatória pélvica (DIP) <sup>e</sup>	2 (1,6%)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Reinserção do SIU-LNG	10 (8,1%)	R\$ 383,55	R\$ 30,93
Outro	3 (2,4%)	R\$ 124,01	R\$ 2,00
<b>Custo total por paciente</b>	-----	-----	<b>R\$ 43,24</b>

<sup>e</sup>. Nenhum recurso foi reportado para o tratamento da DIP

**Tabela 3.** Custos da hysterectomia (n= 122)

Recursos pré-operatórios	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
Consulta	122 (100%)	2,00	R\$ 10,00	R\$ 20,00
Exame de Papanicolau	122 (100%)	1,00	R\$ 10,65	R\$ 10,65
Hemograma completo	122 (100%)	1,00	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Ureia	122 (100%)	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Creatinina	122 (100%)	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Glicose	122 (100%)	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Dosagem de sódio	122 (100%)	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Dosagem de potássio	122 (100%)	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Ultrassom transvaginal	122 (100%)	1,00	R\$ 24,20	R\$ 24,20
Exame de urina	122 (100%)	1,00	R\$ 5,62	R\$ 5,62
Urinálise	122 (100%)	1,00	R\$ 3,70	R\$ 3,70
Eletrocardiograma	79 (64,7%)	1,09	R\$ 5,15	R\$ 3,63
Raio-X do tórax	24 (19,7%)	1,00	R\$ 9,50	R\$ 1,87
Custo de recursos pré-operatórios				R\$ 83,03
Tipo de hysterectomia	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
Abdominal – Total	106 (86,9%)	1,00	R\$ 634,03	R\$ 550,88
Abdominal – Subtotal	16 (13,1%)	1,00	R\$ 546,04	R\$ 71,61
Custo do procedimento				R\$ 622,49
Dias de hospitalização	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
UTI	4 (3,3%)	2,50	R\$ 508,63	R\$ 41,69
Enfermaria com permanência extraf	8 (6,6%)	12,00	R\$ 20,06	R\$ 7,89
Enfermaria sem permanência extra	114 (93,4%)	3,86	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Outros procedimentos durante a hospitalização	11 (9,0%)	-----	-----	R\$ 20,87
Custo da hospitalização	-----	-----	-----	R\$ 70,46
<b>Custo total por paciente</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 775,97</b>

<sup>f</sup> Considerando apenas os custos para duração da hospitalização superior a 6 dias. Os custos abaixo de 6 dias já estão incluídos no valor reembolsado para o procedimento da hysterectomia.



**Tabela 4.** Complicações associadas à histerectomia (n= 122)

	<b>n (%)</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo ponderado</b>
Complicações agudas			
Hemorragia	6 (4,9%)	R\$ 53,92	R\$ 1,77
Perfuração da bexiga ou do intestino	4 (3,3%)	R\$ 412,28	R\$ 13,52
Complicações devido à anestesia	1 (0,8%)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Reimplante uretral	1 (0,8%)	R\$ 884,00	R\$ 7,25
Complicações na primeira semana			
Dor abdominal	1 (0,8%)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Uso de outros medicamentos	4 (3,3%)	R\$ 5,37	R\$ 0,18
Outros	6 (4,9%)	R\$ 748,54	R\$ 12,27
Complicações posteriores			
Dor abdominal	2 (1,6%)	R\$ 37,55	R\$ 0,31
Uso de outros medicamentos	2 (1,6%)	R\$ 969,49	R\$ 15,89
Outros	7 (5,7%)	R\$ 326,87	R\$ 13,40
Custo total por paciente	-----	-----	R\$ 64,58

**Tabela 5.** Custos e recursos usados após a inserção do SIU-LNG n (n= 124)

<b>Recursos</b>	<b>n (%)</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo ponderado</b>
Medicamentos				
Medicamentos hormonais	7 (5,6%)	1	R\$ 140,61	R\$ 7,94
Medicamentos não hormonais	37 (29,8%)	1	R\$ 169,37	R\$ 50,54
Custo total - Medicamentos	-----	-----	-----	R\$ 58,48
Procedimentos				
Curetagem	1 (0,8%)	1	R\$ 167,42	R\$ 1,35
Histeroscopia cirúrgica	1 (0,8%)	0,38	R\$ 76,50	R\$ 0,24
Ablação endometrial	1 (0,8%)	0,12	R\$ 11,26	R\$ 0,01
Histerectomia total	6 (4,8%)	1	R\$ 634,03	R\$ 30,68
Histerectomia subtotal	1 (0,8%)	1	R\$ 546,04	R\$ 4,40
Custo total - Procedimentos	-----	-----	-----	R\$ 36,68
Outros recursos				
Consulta - Ginecologista	114 (91,9%)	2,06	R\$ 10,00	R\$ 18,93
Consulta – Enfermeira	52 (41,9%)	0,58	R\$ 6,30	R\$ 1,53
Consulta – Outras especialidades	3 (2,4%)	0,58	R\$ 10,00	R\$ 0,14
Ultrassom	53 (42,7%)	0,94	R\$ 24,20	R\$ 9,77
Hemograma completo	6 (4,8%)	0,80	R\$ 4,11	R\$ 0,16
Exame de Papanicolau	58 (46,7%)	0,69	R\$ 10,65	R\$ 3,42
Outros	5 (4,0%)	4,10	R\$ 10,00	R\$ 1,65
Custo total – Outros recursos	-----	-----	-----	R\$ 35,61
<b>Custo total pós SIU-LNG</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 130,77</b>

**Tabela 6.** Custos e recursos utilizados após a histerectomia (n= 122)

Recursos	n (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo ponderado
Medicamentos				
Medicamentos hormonais	2 (1,6%)	1	R\$ 50,40	R\$ 0,41
Medicamentos não hormonais	11 (9,0%)	1	R\$ 13,32	R\$ 0,65
Custo total - Medicamentos	-----	-----	-----	R\$ 1,07
Outros recursos				
Consulta - Ginecologista	107 (87,7%)	1,36	R\$ 10,00	R\$ 10,94
Consulta – Outras especialidades	3 (2,5%)	1,47	R\$ 10,00	R\$ 0,24
Ultrassom transvaginal	7 (5,7%)	0,61	R\$ 24,20	R\$ 1,58
Ultrassom pélvico	1 (0,8%)	0,30	R\$ 48,40	R\$ 0,12
Hemograma completo	4 (3,3%)	1,25	R\$ 4,11	R\$ 0,17
Outros	14 (11,5%)	0,02	R\$ 41,03	R\$ 0,11
Custo total – Outros recursos	-----	-----	R\$ 13,16	R\$ 13,16
Hospitalização				
Admissão hospitalar	4 (3,3%)	1	R\$ 15,25	R\$ 15,25
Custo total - Hospitalização	-----	-----	R\$ 15,25	R\$ 15,25
<b>Custo total pós histerectomia</b>	-----	-----	<b>R\$ 29,48</b>	<b>R\$ 29,48</b>

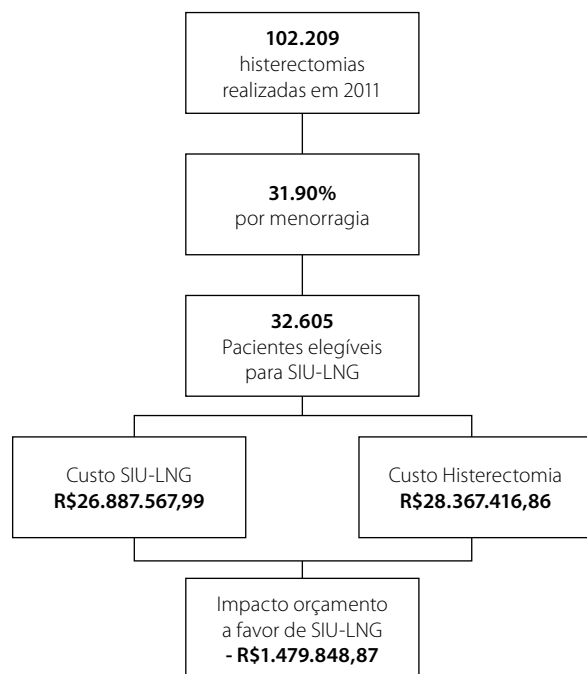
**Tabela 7.** Custos totais médios dos pacientes nos grupos do SIU-LNG e da histerectomia

Tipo de custo	SIU-LNG	Histerectomia	Incremental
Procedimento			
Inserção do SIU-LNG	R\$ 639,41	R\$ 0,00	R\$ 639,41
Histerectomia	R\$ 0,00	R\$ 622,49	-R\$ 622,49
Exames pré-operatórios	R\$ 0,00	R\$ 83,03	-R\$ 83,03
Hospitalização	R\$ 11,22	R\$ 70,46	-R\$ 59,23
Complicações	R\$ 43,24	R\$ 64,58	-R\$ 21,33
Total	R\$ 693,88	R\$ 840,55	-R\$ 146,67
Pós-inserção			
Medicamentos	R\$ 58,48	R\$ 1,07	R\$ 57,41
Procedimentos	R\$ 36,68	R\$ 13,16	R\$ 23,52
Hospitalização	R\$ 0,00	R\$ 15,25	-R\$ 15,25
Outros recursos	R\$ 35,61	R\$ 0,00	R\$ 35,61
Total	R\$ 130,77	R\$ 29,48	R\$ 101,29
<b>Custo Total</b>	<b>R\$ 824,65</b>	<b>R\$ 870,03</b>	<b>-R\$ 45,39</b>

histerectomias benignas realizadas no ano de 2011 (102.209 procedimentos) no SUS (DATASUS, 2012), e a porcentagem das histerectomias consideradas como sendo associadas ao tratamento da menorragia (31,9%) (David-Montefiore *et al.*, 2007). O impacto orçamentário estimado da incorporação do SIU-LNG para o tratamento da menorragia, em comparação à histerectomia, foi calculado multiplicando-se o custo de cada tratamento pela população elegível (32.605 pacientes). O resultado estimado é uma economia de cerca de R\$ 1,5 milhão (Figura 1).

## Discussão

Estima-se que 30% das mulheres apresentam menorragia (van der Wilt *et al.*, 2005). O impacto na qualidade de vida é resultado de uma condição crônica, que leva a um estado negativo em vários aspectos: físicos, emocionais e sociais (Kadir *et al.*, 2010). Alguns estudos mostraram que a menorragia pode causar um índice de absenteísmo de 20% (Barnard *et al.*, 2003), perda de 3,6 semanas de trabalho e US\$1.620 por ano (Cote *et al.*, 2002),



**Figura 1:** Impacto orçamentário do SIU-LNG quando comparado à histerectomia no SUS

interferindo diretamente nas atividades profissionais das mulheres. O SIU-LNG foi aprovado inicialmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como um método contraceptivo e posteriormente ampliou-se a indicação para menorragia e como proteção endometrial na pós-menopausa em mulheres com tratamento estrogênico contínuo.

Uma revisão sistemática mostrou que o uso do SIU-LNG reduziu de 71% a 96% o fluxo menstrual das pacientes com menorragia (Stewart *et al.*, 2001). Os resultados previamente publicados deste estudo confirmaram a hipótese inicial de que ao fim de um ano, 80% das pacientes que receberam SIU-LNG continuariam seu uso. O SIU-LNG também foi considerado eficaz para o controle do sangramento em 83% das pacientes (Bahamondes *et al.*, 2012). No presente estudo, os custos estimados para a inserção do SIU-LNG em um ano foram de R\$ 824,65 *versus* R\$ 870,03 para o procedimento de histerectomia. Quando aplicado na população elegível do SUS o impacto orçamentário da incorporação do SIU-LNG resultaria em uma economia estimada de cerca de R\$ 1,5 milhão.

A qualidade de vida (QdV) e os custos sociais, especialmente associados à dor, ao medo, à separação da família devido à hospitalização, entre outros, não foram medidos nesse estudo. No entanto, são de grande importância para orientar o processo de tomada de decisão. Um estudo clínico randomizado (ECR) realizado na Finlândia (Hurskainen *et al.*, 2004) avaliou a QdV e os custos do SIU-LNG *versus* histerectomia para o tratamento da menorragia em 236 pacientes acompanhadas durante cinco anos. O nível de satisfação foi equivalente em ambos os grupos e, apesar de 42% das mulheres

do grupo SIU-LNG terem se submetido à histerectomia, os custos nesse grupo (US\$ 2.817 [Intervalo de confiança (IC) 95%: US\$ 2.222 – US\$3.530] por participante) continuaram consideravelmente mais baixos do que no grupo histerectomia (US\$ 4.660 [IC 95%: US\$4.014 – US\$5.180]).

O SIU-LNG mostrou-se custo-efetivo quando comparado com ablação por balão térmico (ABT) para tratamento da menorragia em outro ECR conduzido na Nova Zelândia (Brown *et al.*, 2006) com 79 pacientes. Os autores elaboraram um modelo de árvore de decisão a fim de identificar os custos e efetividade incrementais dos dois tratamentos em relação à QdV. O custo esperado do tratamento com SIU-LNG foi de US\$ 869 e US\$ 1.693 para ABT. Além disso, o SIU-LNG foi associado a um aumento de 15 pontos na escala de QdV SF-36, em comparação com um aumento de 12 pontos para o grupo que realizou ABT.

Os custos mais elevados da histerectomia em comparação com os outros métodos também foram observados em um estudo de custo-utilidade realizado no Reino Unido (Clegg *et al.*, 2007). Os autores utilizaram dados clínicos e de utilidade a partir de um ECR de 5 anos comparando o SIU-LNG com a histerectomia e os dados de estudos publicados para construir um modelo Markov. Esse modelo foi utilizado para estimar a custo-utilidade do SIU-LNG seguido por ablação de endométrio (L-A); SIU-LNG seguido por histerectomia (L-H); ablação imediata (por balão térmico ou micro-ondas), e histerectomia imediata sob a perspectiva do *National Health Service* (NHS) do Reino Unido. Os custos esperados em 5 anos de tratamento da menorragia por paciente foram estimados em £828 com L-A; £1.355 com L-H; £1.679 com ablação imediata com balão térmico; £1.812 com ablação imediata com microondas e £2.983 com histerectomia. Os níveis esperados dos benefícios de saúde foram estimados em 4,14, 4,12, 4,13, 4,13, e 4,01 QALYs por paciente, respectivamente. A histerectomia foi dominada por todos os tratamentos alternativos.

Por fim, uma revisão conduzida por Blumenthal *et al.* (2011) concluiu que tratar a menorragia com SIU-LNG poderia ser considerada custo-efetivo em vários cenários e países e que a QdV evoluiu para o mesmo patamar alcançado pela ablação endometrial e a histerectomia. Em alguns casos, o SIU-LNG poderia ser considerado dominante, com uma maior eficácia e custos mais baixos em relação às opções cirúrgicas.

No sistema único de saúde, a histerectomia ainda é uma das principais opções de tratamento para as pacientes com menorragia. Fora a opção da histerectomia, há cobertura apenas de medicamentos orais e intravenosos para o tratamento da menorragia, mas não o SIU-LNG.

## Conclusões

Os nossos resultados mostraram que tanto o SIU-LNG quanto a histerectomia foram efetivos no controle da menorragia

em até um ano de seguimento. O SIU-LNG pode representar uma boa estratégia para reduzir a quantidade de histerectomias e os custos associados ao tratamento da menorragia no Sistema Único de Saúde.

## Referências bibliográficas

- Anderson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(8):690-4.
- Bahamondes MV, Lima Y, Teich V, Bahamondes L, Monteiro I. Resources and procedures use for the treatment of heavy menstrual bleeding with levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy: a Brazilian public healthcare system study. *Contraception* 2012; In press.
- BPS – Banco de Preços em Saúde. Disponível em: [http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/publico\\_interno\\_item.cfm](http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/publico_interno_item.cfm). Acessado em 7 de julho de 2010.
- Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(9):911-9.
- Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, Guo A, Borenstein J, Dubois RW, et al. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception* 2006;74(3):249-58.
- Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112(3):171-8.
- Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, Sadler LC, Johnson NP. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006;113(7):797-803.
- Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(7):1637-48.
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>
- Côté I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):683-7.
- DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Produção ambulatorial do SUS por local de atendimento 2011. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>. Acessado em abril de 2012.
- David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E and the Collegiale d'Obstétrique et Gynécologie de Paris-Ile de France. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Hum. Reprod* 2007;22(1):260-5.
- Dicker R, Greenspan JR, Strauss LT, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):841-8.
- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss - a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45(3):320-51.
- Halmesmaki K, Hurskainen R, Tiitinen A, Teperi J, Grenman S, Kivela A, et al. A randomized controlled trial of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia-effect on FSH levels and menopausal symptoms. *Hum Reprod* 2004;19(2):378-82.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291(12):1456-63.
- Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2010;16(5):832-9.
- Lete I, Cristóbal I, Febrer L, Crespo C, Arbat A, Hernández FJ, et al. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154(1):71-80.
- Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995;52(5):269-76.
- Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, O'Donovan P, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010;341:c3929.
- NICE. Available at: <http://www.nice.org.uk/CG44>. Accessed on January 7th, 2011. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Heavy menstrual bleeding. Published on January 2007. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>.
- Santos IS, Minten GC, Valle NCJ, Tuerlinckx GC, Silva AB, Pereira GAR, Carriconde JF. Menstrual bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 18-45 years in Southern Brazil. *BMC Women's Health* 2011, 11:26.
- SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS 2010. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/relatorioValoresComparativoCompetencia>. Acessado em: setembro de 2011.
- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2001;108(1):74-86.
- van der Wilt GJ, Meulendijks CF, Thijssen RF. Experience with shared decision making in gynaecological practice: treatment decisions in patients with dysfunctional uterine blood loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):210-6.
- You JHS, Sahota DS, MoYuen P. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Human Reprod* 2006;21(7):1878-83.

# Análise de custo-efetividade de pemetrexede + cisplatina versus paclitaxel + carboplatina versus paclitaxel + carboplatina + bevacizumabe no tratamento de câncer de pulmão células não pequenas avançado sem tratamento prévio

*Cost-effectiveness analysis of pemetrexed + cisplatin versus paclitaxel + carboplatin versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer without previous treatment*

Camila Pepe Ribeiro de Souza<sup>1</sup>, Luciano Paladini<sup>2</sup>, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro<sup>3</sup>, Bernardo Lembo Conde de Paiva<sup>3</sup>

## Palavras-chave:

custo, custo-efetividade, pemetrexede, câncer de pulmão

## Keywords:

cost, cost-effectiveness, pemetrexed, lung cancer

## RESUMO

**Introdução:** De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc / OMS), o câncer de pulmão é uma das neoplasias mais incidentes em todo o mundo. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que, em 2010, 27.630 casos novos de câncer de pulmão aconteceriam, tornando essa a quarta neoplasia de maior incidência no país. Com relação ao número de óbitos, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes por câncer de pulmão no ano de 2008 no Brasil. **Objetivo:** Elaborar análise de custo-efetividade do tratamento de primeira linha com pemetrexede + cisplatina (PC) comparado à carboplatina + paclitaxel (CP) e ao bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (BCP) em pacientes com câncer de pulmão células não pequenas avançado (CPCNP), sob a perspectiva do sistema privado de saúde. **Métodos:** Modelo de Markov foi desenvolvido para comparar as três alternativas de tratamento em pacientes com CPCNP. Os desfechos utilizados foram sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) no horizonte de tempo de três anos. Dados epidemiológicos e de eficácia foram obtidos de revisão da literatura. Dados de custos foram obtidos da lista de preços da CMED para medicamentos (CMED, 2011), Revista Simpro para materiais (Revista SIMPRO, 2011), e CBHPM para exames e procedimentos (CBHPM, 2010). Os resultados foram expressos como razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida salvos e anos de vida livres de progressão. Análise de sensibilidade probabilística foi realizada sobre os principais parâmetros do modelo. **Resultados:** Em comparação ao BCP, PC reduz custo e aumenta SG em 0,05 anos, sendo a alternativa de tratamento dominante. Em comparação à CP, PC aumenta SG em 0,15 anos e SLP em 0,10 anos, sendo mais eficaz e com menor custo. **Conclusão:** Esse modelo sugere que o PC é o medicamento com maior eficácia no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP no Brasil. PC é dominante em termos de SG comparado ao BCP, e é dominante em termos de SG e SLP comparado a CP.

## ABSTRACT

**Introduction:** According to the International Agency for Research on Cancer (Iarc/WHO), lung cancer is one of the most prevalent neoplasms worldwide. In Brazil, National Cancer Institute (INCA) estimated that in 2010 27,630 new cases of lung cancer would happen, making this the fourth highest incidence of cancer in the country. Related to the number of deaths, cancer is responsible for higher mortality, with 20,485 deaths due to lung cancer in 2008 in Brazil. **Objective:** To develop

Recebido em: 27/06/2012 Aprovado para publicação em: 11/07/2012

1 Medinsight, São Paulo, Brasil, 2 Evidências, São Paulo, Brasil, 3 Eli Lilly, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight

Fontes de financiamento: Esse estudo recebeu o suporte financeiro da Eli Lilly do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza, Av. Adolfo Pinheiro, 2058 – 12º andar – Alto da Boa Vista – São Paulo – SP – CEP 04734-003, Tel.: +55 11 2161 8200, Fax: +55 11 2161 8240, e-mail: camilapepe@medinsight.com

a cost-effectiveness analysis comparing the first-line treatment with pemetrexed + cisplatin (PC) with carboplatin + paclitaxel (CP) and bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (BCP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), under private health care system perspective. **Methods:** A Markov model was developed to compare the three treatment alternatives for patients with NSCLC. The outcomes used were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), for the time horizon of three years. Epidemiological data and efficacy data were obtained from literature review. Cost data were obtained from CMED price list to drugs, Revista Simpro to materials and CBHPM to tests and procedures. The results were expressed as incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life year saved and progression free life years. Probabilistic sensitivity analysis was performed on the main parameters of the model. **Results:** Compared to BCP, the PC reduces cost and increases the OS at 0.05 years, being the dominant treatment alternative. Compared to CP, the PC increases the OS at 0.15 years and the PFS at 0.10 years, being more effective and cheaper. **Conclusion:** This model suggests that PC is the drug more effective in first-line treatment of patients with NSCLC in Brazil. PC is dominant in terms of OS compared to BCP, and is dominant in terms of OS and PFS compared to CP.

## Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc / OMS), o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo (excetuando-se o câncer de pele não melanoma), com uma estimativa de 1.520.000 casos novos no ano de 2008. Dados do programa americano de vigilância, epidemiologia e resultados finais (Surveillance, Epidemiology and End Results / SEER) mostram que, embora o número de casos novos e a mortalidade do câncer de pulmão venham se reduzindo nos últimos anos, essa ainda é a neoplasia de maior incidência (estimativa de 222.520 casos novos em 2010) e responsável pelo maior número de mortes (estimativa de 157.300 mortes em 2010) nos Estados Unidos (Jemal *et al.*, 2010). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam, para o ano de 2010, 27.630 casos novos de câncer de pulmão tornando, essa, a quarta neoplasia de maior incidência no país (a segunda no sexo masculino e a quarta no feminino, excetuando-se o câncer de pele não melanoma) (INCA, 2009). Com relação ao número de óbitos, o câncer de pulmão é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes no Brasil em 2008. Não há dados brasileiros representativos e de qualidade sobre estadiamento ao diagnóstico. Nos Estados Unidos, aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão são do tipo células não pequenas – CPCNP – (desses, 44% são de histologia adenocarcinoma) e 54% dos pacientes apresentam-se com metástases à distância no momento do diagnóstico, com outros 22% apresentando envolvimento regional com alto risco de metastatização.

O tratamento quimioterápico com base em platina por quatro a seis ciclos, para pacientes portadores de CPCNP

avançado (EC IIIB/IV) e com índice de desempenho adequado, resulta em aumento de sobrevida sem deterioração da qualidade de vida dos pacientes (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, 2008) sendo o tratamento considerado padrão para tais casos (Azzoli *et al.*, 2009; D'Addario *et al.*, 2009; Ettinger *et al.*, 2010). Entretanto, um platô de atividade das combinações de quimioterápicos parece ter sido atingido com a demonstração, por exemplo, da não superioridade de esquemas com três agentes versus esquemas com dois agentes (Delbaldo *et al.*, 2004), da ausência de benefício consistente em sobrevida gerada pela manutenção do mesmo regime quimioterápico por mais de quatro a seis ciclos (Soon *et al.*, 2009) e da equivalente eficácia terapêutica observada pelos diferentes regimes contendo quimioterápicos ditos de “terceira geração” – taxanos, gencitabina, vinorelbina (Schiller *et al.*, 2002; Grossi *et al.*, 2009).

Alguns agentes terapêuticos mais recentemente desenvolvidos, como pemetrexede, bevacizumabe e erlotinibe, mostraram atividade no tratamento do CPCNP. Pemetrexede é um agente quimioterápico cuja atividade se dá pela inibição da enzima timidilato sintase, resultando em diminuição da timidina necessária para síntese da pirimidina, e pela inibição da dihidrofolato redutase e glicinamida ribonucleotideo formil transferase, envolvida na síntese de purina; portanto, trata-se de agente com mecanismo de ação distinto dos demais agentes utilizados na prática clínica.

## Objetivo

Avaliar a efetividade e a segurança de pemetrexede no tratamento de CPCNP, nas diversas situações em que foi estu-

dado. Além disso, realizar análise de custo-efetividade, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, comparando o uso de pemetrexede combinado à cisplatina (PC) com carboplatina associada ao paclitaxel (CP) e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (BCP) em pacientes com CPCNP avançado em primeira linha de tratamento.

## Métodos

### Tipo de estudo e intervenções

O tipo de análise desenvolvida foi a análise de custo-efetividade, com base em um Modelo de Markov. Para o desenvolvimento desse modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: tratar os pacientes portadores de CPCNP, em primeira linha de tratamento, com PC, CP ou BCP.

### População-alvo

Pacientes com CPCNP avançado sem tratamento prévio.

### Perspectiva

Sistema Suplementar de Saúde.

### Estrutura do modelo

O modelo de Markov elaborado acompanhou os pacientes com CPCNP avançado sem tratamento prévio ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão, progressão e morte.

Foram considerados ciclos de 21 dias, ou seja, a cada 21 dias foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde. A Figura 1 representa a estrutura do modelo.

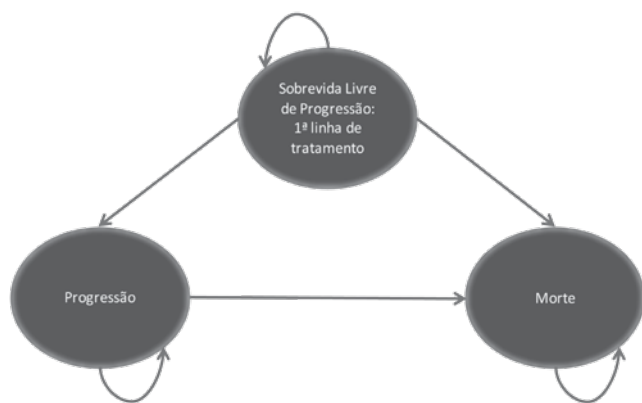


Figura 1: Estrutura do modelo de Markov

O paciente inicia o tratamento com pemetrexede associado à cisplatina ou carboplatina associada ao paclitaxel ou bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel no estado de sobrevida livre de progressão. Ao longo dos ciclos de Markov, os pacientes livres de progressão podem permanecer nesse estado, evoluir para o estado de progressão ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer nesse estado ou morrer.

Foi analisado o horizonte de tempo de 3 anos, de forma a refletir o horizonte de vida dos pacientes acompanhados no modelo. Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos a partir do segundo ano de análise. Os desfechos de saúde considerados foram anos de vida salvos e anos de vida livres de progressão. Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, exames, procedimentos e follow-up.

### Dados de eficácia

Revisão e análise crítica da literatura foram realizadas com o objetivo de avaliar a efetividade e a segurança do pemetrexede no tratamento de CPCNP. Como os dados de eficácia estavam reportados em mais de um estudo, foram desenvolvidas metanálises para compilar os resultados disponíveis na literatura.

### Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva suplementar e resumem-se a medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e hospitalizações. O custo de PC, CP e BCP foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Os preços dos medicamentos de referência foram considerados (CMED, 2011).

Para os esquemas de tratamento de administração intravenosa, foi considerado um custo de infusão para cada aplicação dos medicamentos. Os custos unitários dos materiais foram obtidos da Revista Simpro. O custo associado ao melhor cuidado de suporte foi obtido do estudo de Fernandes e colaboradores (Fernandes, 2008). Esse custo foi ajustado de acordo com a taxa de inflação segundo a Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE, 2011).

O padrão de tratamento de eventos adversos foi obtido a partir da opinião de especialistas por meio de um questionário para captação das condutas de tratamento para os eventos avaliados no modelo. O painel era composto por três médicos que, no questionário, indicaram a utilização adequada de recursos para cada evento. As respostas foram recebidas por e-mail e compiladas, e realizou-se um encontro presencial com os especialistas para que, a partir de um



debate, fosse encontrada uma resposta comum entre eles para todos os itens.

Os custos de procedimentos foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e as diárias de hospitalização foram estimadas a partir do Boletim PROAHSa no 57 – Categoria A (CBHPM, 2010).

### Análise de sensibilidade

Visando a quantificação da incerteza envolvida no estudo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de eficácia (probabilidade de eventos) e taxa de desconto foi atribuída à distribuição de probabilidade Beta e, para os parâmetros de custos, ela foi atribuída à distribuição de probabilidade Gama.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

## Resultados

### Dados clínicos e de segurança

Uma metanálise comparou o uso de pemetrexede associado à carboplatina com carboplatina associada ao paclitaxel, com base no desfecho de sobrevida global utilizando os dados do estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008), e do estudo de Gronberg e colaboradores (Gronberg *et al.*, 2009). O estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*

*et al.*, 2008) compara o uso de pemetrexede + cisplatina com o uso de cisplatina + gencitabina, e o estudo de Gronberg e colaboradores (Gronberg *et al.*, 2009) compara o uso de pemetrexede + carboplatina com o uso de carboplatina + gencitabina. Assim, para compilar os dados desses dois estudos em uma metanálise, assumiu-se que as platinas têm efeito de classe, sendo assim, cisplatina e carboplatina são equivalentes, e que cisplatina + gencitabina é equivalente à carboplatina + paclitaxel (Schiller *et al.*, 2002). Esse resultado está apresentado na Figura 2. Não foi realizada metanálise desses dois estudos considerando o desfecho de sobrevida livre de progressão, pois esse dado só está disponível no estudo do Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008).

Outra metanálise baseou-se nos estudos de Sandler e colaboradores (Sandler *et al.*, 2006) e no estudo de Reck e colaboradores (Reck *et al.*, 2009) comparando o uso de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel, usando os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Para essa compilação também foi assumido que cisplatina + gencitabina é equivalente à carboplatina + paclitaxel (Schiller *et al.*, 2002). Os gráficos dessa metanálise estão apresentados nas Figuras 3 e 4.

O hazard ratio para sobrevida livre de progressão na comparação de pemetrexede + cisplatina com carboplatina + paclitaxel considerado foi de 0,90 (IC 95%: 0,79 – 1,02), oriundo do estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008). O hazard ratio para sobrevida global dessa mesma comparação foi de 0,85 (IC 95%: 0,73 – 0,99) (Figura 2). O hazard ratio para sobrevida global na comparação de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel foi de 0,90 (IC 95%: 0,69 – 1,17) e para sobrevida livre de progressão foi de 0,73 (IC 95%: 0,59 – 0,90) (Figuras 3 e 4). Como para o modelo econômico precisamos do hazard ratio da comparação de pemetrexede + cisplatina com bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel, o programa Indirect Com-

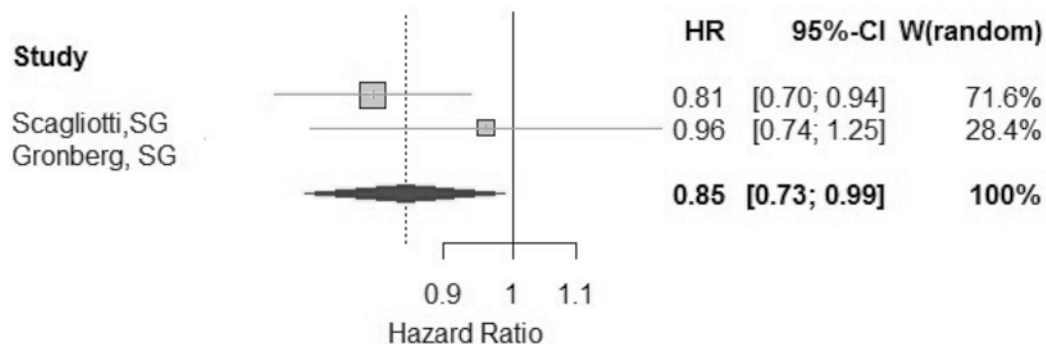
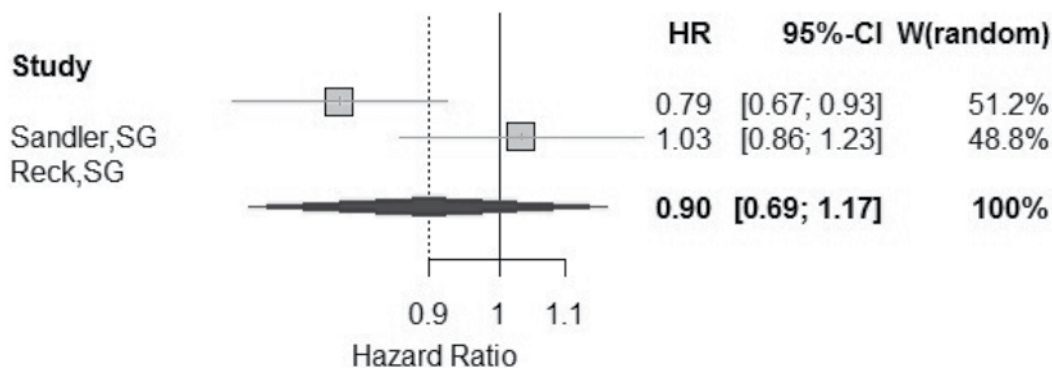
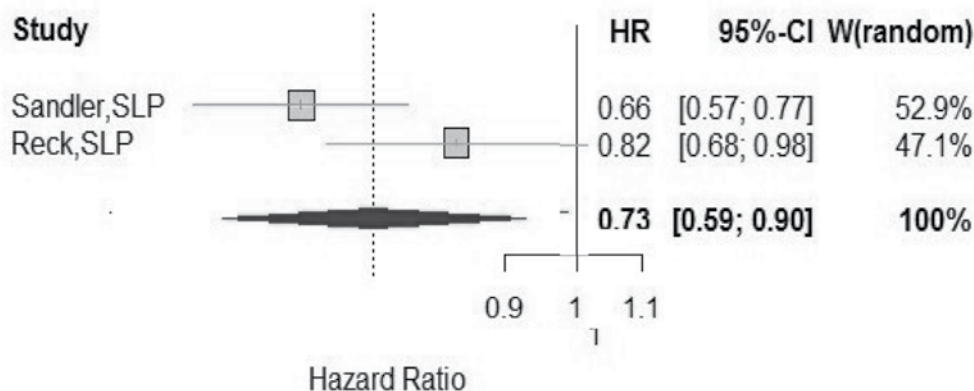


Figura 2: Resultado da metanálise para Sobrevida Global (pemetrexede+carboplatina vs. carboplatina+paclitaxel)



**Figura 3:** Resultado da metanálise para Sobrevida Global (bevacizumabe+carboplatina+ paclitaxel vs. carboplatina+paclitaxel)



**Figura 4:** Resultado da metanálise para Sobrevida Livre de Progressão (bevacizumabe+carboplatina+ paclitaxel vs. carboplatina+paclitaxel)

parison Treatment foi utilizado para realizar uma comparação indireta entre esses comparadores. Para isso, usamos os resultados de hazard ratio apresentados anteriormente para as comparações de pemetrexede + cisplatina com carboplatina + paclitaxel e de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel e usamos o tratamento com carboplatina + paclitaxel como comparador comum. Assim, o hazard ratio para sobrevida livre de progressão na comparação de pemetrexede + cisplatina com bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel é de 1,23 (IC 95%: 0,96 – 1,58) e para sobrevida global é de 0,94 (IC 95%: 0,70 – 1,28).

No caso base da análise foram utilizados os valores médios dos hazard ratios calculados, e essas incertezas foram avaliadas na análise de sensibilidade probabilística. Foram calculadas probabilidades de transição entre os estados de saúde, apresentadas na Tabela 1.

Considerou-se ainda que, entre os pacientes livres de progressão, um percentual dos pacientes descontinuará o tratamento com pemetrexede + cisplatina ou carboplatina + paclitaxel ou bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel. As taxas de descontinuação foram estimadas a partir da duração mediana dos tratamentos, obtidas dos estudos Scagliot-

**Tabela 1:** Dados de eficácia

Estado inicial	Estado final	Pemetrexede + Cisplatina (PC)	Carboplatina + Paclitaxel (CP)	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel (BCP)
Sobrevida livre de progressão	Progressão	4,72%	5,68%	3,06%
Sobrevida livre de progressão	Morte por câncer	4,03%	4,75%	4,27%
Progressão	Morte por câncer	4,03%	4,75%	4,27%

ti (Scagliotti *et al.*, 2008) e Reck (Reck *et al.*, 2009). A duração mediana do tratamento foi de 3,5 meses, para todos os tratamentos.

### Uso de recursos e custos de tratamento

As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

Pemetrexede associado à cisplatina:

- Pemetrexede: 500 (mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Cisplatina: 80 (mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Carboplatina associada ao paclitaxel:

- Carboplatina: 650 (mg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Paclitaxel: 200 (mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (até 6º ciclo):

- Bevacizumabe: 15 (mg/kg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Carboplatina: 650 (mg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Paclitaxel: 200 (mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (após 6º ciclo):

- Bevacizumabe: 15 (mg/kg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Para o cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento foi considerada a superfície corporal média de 1,7 m<sup>2</sup> e um peso médio de 70 kg. O custo de PC, CP e BCP estão apresentados na Tabela 2.

Os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos esquemas de tratamento considerados na análise são R\$9.841, R\$9.560, R\$22.238 e R\$12.808, para PC, CP, BCP (até 6º ciclo) e BCP (após 6º ciclo), respectivamente.

O custo por infusão é de R\$102,26, de acordo com dados obtidos de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro.

No estado de progressão da doença, considerou-se que 51% dos pacientes receberiam tratamento ativo e os 49% restantes receberiam melhor cuidado de suporte. Dos pacientes recebendo tratamento ativo, 69% dos pacientes receberiam pemetrexede e 31% dos pacientes receberiam docetaxel. Os pacientes que falharam na primeira linha de tratamento com pemetrexede associado à cisplatina e receberam tratamento ativo na segunda linha utilizaram docetaxel.

Os protocolos de tratamento considerados para pacientes em progressão foram:

- Docetaxel: 75(mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo.
- Pemetrexede: 500(mg/m<sup>2</sup>/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo.

Os custos por ciclo de 21 dias associados ao manejo dos pacientes em progressão são de R\$5.455 e R\$9.190 para o tratamento com docetaxel e pemetrexede, respectivamente.

Os eventos adversos incluídos na análise e os custos dos tratamentos estão descritos na Tabela 3, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento. As incidências esperadas de eventos adversos foram obtidas dos estudos de Scagliotti (Scagliotti *et al.*, 2008), Schiller (Schiller *et al.*, 2002) e Reck (Reck *et al.*, 2009) para PC, CP e BCP, respectivamente.

Os custos unitários dos eventos adversos foram ponderados pela incidência estimada de cada evento para os esquemas de tratamento, e chegou-se ao custo estimado de eventos adversos para cada comparador. Os custos de eventos adversos foram considerados somente para o primeiro ciclo de tratamento da primeira linha.

### Análise de custo-efetividade

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

A Tabela 4 apresenta os resultados de custo e efetividade para cada tratamento em análise. Pode-se observar que o custo total de tratamento com pemetrexede associado à

Tabela 2: Custo dos medicamentos

Medicamento	Nome Comercial	mg/frasco ou comprimido	Unidades	Preço Fábrica ICMS 18%*
Pemetrexede	Alimta	500mg	1	R\$ 5.329,75
Cisplatina	Platiran	50mg	1	R\$ 239,29
Carboplatina	Paraplatin	50mg	1	R\$ 258,03
Paclitaxel	Taxol	300mg	1	R\$ 5.360,96
Bevacizumabe	Avastin	400mg	1	R\$ 4.829,96
Docetaxel	Taxotere	20mg	1	R\$ 835,39

\* Preço Fábrica do medicamento de referência.

**Tabela 3:** Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Pemetrexede + Cisplatina (PC)	Carboplatina + Paclitaxel (CP)	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel (BCP)	Custos
Anemia	5,6%	10,0%	23,0%	R\$ 941
Desidratação	3,6%	0%	0%	R\$ 17
Fadiga/Astenia	6,7%	0%	10,0%	R\$ 0
Náusea	7,2%	9,0%	0%	R\$ 271
Neutropenia	15,1%	0%	79,0%	R\$ 0
Neutropenia febril	1,3%	4,0%	2,0%	R\$ 4.481
Trombocitopenia	4,1%	0%	36,0%	R\$ 1.086
Vômito	6,1%	8,0%	5,0%	R\$ 596
Leucopenia	4,8%	0%	0%	R\$ 0
Alopecia	11,9%	0%	0%	R\$ 0
Hipertensão	0%	0%	9%	R\$ 659

**Tabela 4:** Resultados de custo e efetividade no horizonte de tempo de 3 anos

Resultados Absolutos	Pemetrexede + Cisplatina	Carboplatina + Paclitaxel	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel
Custos	R\$ 110.620	R\$ 114.600	R\$ 173.007
Anos de vida	1,20	1,06	1,15
Anos de vida livres de progressão	0,59	0,49	0,71
Resultados Incrementais: Pemetrexede + Cisplatina vs		Carboplatina + Paclitaxel	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel
Custo		R\$ -3.979	R\$ -62.387
Anos de vida		0,15	0,05
Anos de vida livres de progressão		0,10	-0,12

cisplatina é inferior ao custo dos tratamentos com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel no horizonte de tempo analisado (3 anos). Esse resultado é direcionado principalmente pelo custo do medicamento. Em relação à eficácia, o pemetrexede associado à cisplatina apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel, reduzindo a mortalidade dos pacientes. Chega-se, portanto, a um resultado de menor custo e de maior efetividade. Sendo assim, dizemos que o tratamento dos pacientes, com CPCNP avançado sem qualquer tratamento prévio com pemetrexede associado à cisplatina é mais efetivo e tem um custo menor (dominante) em comparação aos grupos em tratamento com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel. Na sobrevida livre de progressão o pemetrexede associado à cisplatina se mostra mais efetivo com um custo menor na

comparação com carboplatina associada ao paclitaxel (dominante), entretanto na comparação com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel se mostra menos efetivo com menor custo; assim, dizemos que a RCEI por ano de vida livre de progressão que o tratamento com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel gera em comparação ao tratamento com pemetrexede associado à cisplatina é de R\$529.315, mostrando que o tratamento com bevacizumabe não é custo-efetivo, considerando-se um limite de disposição para pagar de R\$57.048,00 por ano de vida salvo, equivalente a três vezes o PIB per capita de 2010 (IBGE, 2011).

#### **Análise de sensibilidade**

Após variar todos os custos incluídos nas análises em  $\pm 10\%$  usando distribuições gama, e as probabilidades de transição e de eficácia e segurança usando distribuições beta, a análise de sensibilidade probabilística conduzida revelou que aproximadamente 71,4% e 82,7% das simulações confirma-

ram que PC foi dominante sobre CP e BCP, respectivamente, em relação à custo-efetividade incremental por ano de vida salvo. As Figuras 5 e 6 apresentam os diagramas de nuvens resultantes da análise de sensibilidade probabilística para sobrevida global em meses.

### Discussão

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes para suporte à alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, pois oferecem projeções a longo prazo. A contribuição desse modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões de tratamento da prática médica local, é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de avaliar os tratamentos disponíveis para CPCNP e identificar o tratamento mais custo-efetivo.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a efetividade e a segurança de pemetrexede no tratamento de CPCNP avançado e realizar uma avaliação econômica analisando as estratégias medicamentosas para o tratamento do paciente com

CPCNP avançado sem tratamento prévio, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do pemetrexede em comparação a CG, CP e BCP é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de sobrevida global (anos de vida salvos) e sobrevida livre de progressão.

No maior estudo clínico randomizado (ECR) avaliando pemetrexede – estudo JMDB (Scagliotti *et al.*, 2008) – o regime de combinação cisplatina-pemetrexede se mostrou não-inferior ao comparador cisplatina-gencitabina, em relação à SG, na população total; na população com histologia não-CEC (pré-definida), o regime contendo pemetrexede mostrou tendência a redução no risco de progressão com significativa redução em mortalidade (redução de 19%); ainda, o esquema com pemetrexede se mostrou menos tóxico. Em outro estudo, porém, quando comparados os regimes carboplatina-pemetrexede e carboplatina-gencitabina, ambos resultaram em semelhante SG tanto na população total quanto na população com histologia não-escamosa, e o regime com pemetrexede, novamente, se mostrou menos tóxico, especialmente do ponto de vista hematológico (Gronberg *et al.*, 2009). Entretanto, dois fatores

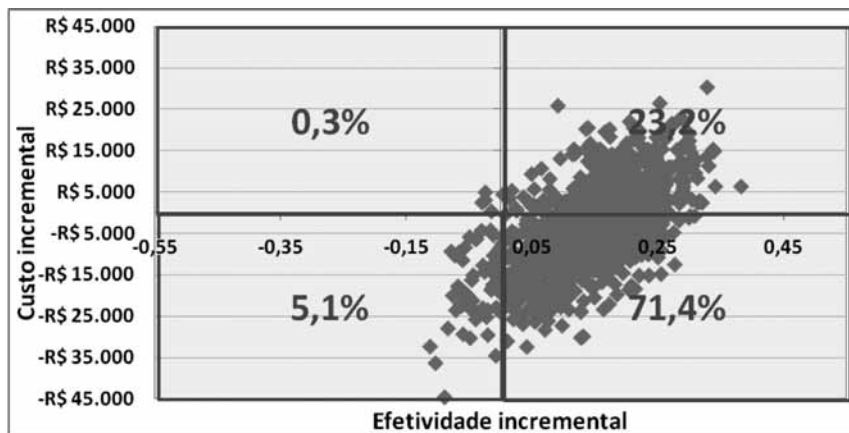


Figura 5: Resultado da análise de sensibilidade considerando o desfecho de anos de vida salvos com CP

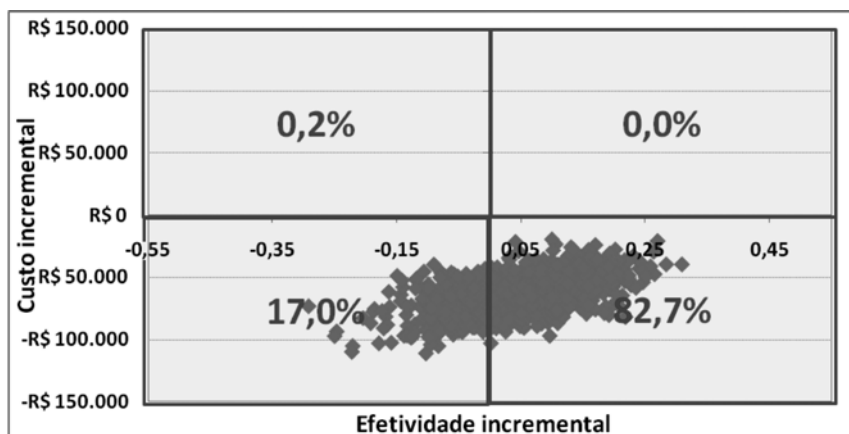


Figura 6: Resultado da análise de sensibilidade considerando o desfecho de anos de vida salvos com BCP

reforçam a confiança na análise do estudo JMDB, que mostrou superioridade de pemetrexede em pacientes com histologia não-CEC: o fato de essa análise ter sido pré-planejada, com interação positiva, e o fato de análises de outros estudos também terem mostrado um efeito diferencial do medicamento em pacientes com tal histologia – estudo JMEN, em manutenção (Ciuleanu *et al.*, 2009), e análise do estudo JMEI, em segunda linha (Hanna *et al.*, 2004) – dado não publicado na íntegra.

Com relação ao uso de bevacizumabe, os resultados também foram distintos nos dois ECR fase III publicados: no maior estudo (ECOG 4599), o regime contendo o medicamento mostrou prolongar SLP e SG, com aumento da toxicidade e da mortalidade relacionada ao tratamento (Sandler *et al.*, 2006). Porém, no estudo AVAIL, embora a SLP também tenha favorecido o braço de bevacizumabe, não foi observado benefício em SG (Reck *et al.*, 2009; Reck *et al.*, 2010) – em ambos os estudos não foi permitido cross-over para bevacizumabe no braço controle; assim, não há a possibilidade de esse efeito de confusão ter ocorrido.

Os dados de SG dos estudos avaliando bevacizumabe e pemetrexede (na população com histologia não-CEC) são passíveis de comparação, já que nos estudos avaliando ambas as drogas, a população com histologia CEC era inelegível e não houve cross-over nos grupos controle para tratamento. A mortalidade foi reduzida em 19% e 4% (não significante) nos estudos avaliando pemetrexede e foi reduzida em 21% e aumentada em 3% (não significante) nos estudos avaliando bevacizumabe. Uma análise combinada desses dados poderia ser útil na definição da eficácia relativa, entre os regimes, quanto à SG.

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com pemetrexede associado à cisplatina tem maior benefício quando comparado à carboplatina associada ao paclitaxel e ao bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel, e um menor custo total com o tratamento, gerando uma RCEI dominante por ano de vida salvo. Com relação ao desfecho de sobrevida livre de progressão, pemetrexede associado à cisplatina é dominante em comparação à carboplatina associada ao paclitaxel. Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel gera uma RCEI por ano de vida livre de progressão de R\$529.315 em comparação ao pemetrexede associado à cisplatina.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi desenvolvida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado, comprovando sua veracidade.

## Conclusão

Conclui-se que o tratamento do CPCNP com pemetrexede associado à cisplatina é o mais eficaz dentre as terapias disponíveis para o tratamento de primeira linha desses pacientes. Sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, esse tratamento é dominante em termos de anos de vida salvos em comparação

aos tratamentos com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel e com carboplatina associada à paclitaxel.

## Referências bibliográficas

- Azzoli, C. G., S. Baker, Jr., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. 2009. *J Clin Oncol.* 27(36): 6251-66.
- Ciuleanu, T., T. Brodowicz, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. 2009. *Lancet.* 374(9699): 1432-40.
- CBHPM-Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Associação Médica Brasileira, 2010. Outubro 2010.
- CMED, Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Secretaria executiva 2011.
- D'Addario, G. and E. Felip. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2009. *Ann Oncol.* 20 Suppl 4: 68-70.
- Delbaldo, C., S. Michiels, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. 2004. *JAMA.* 292(4): 470-84.
- Ettinger, D. S., W. Akerley, et al. Non-small cell lung cancer. 2010. *J Natl Compr Canc Netw.* 8(7): 740-801.
- Fernandes, R.A., et al., Palliative care for cancer patients in Brazil: A cost-of-illness study. ISPOR 11th Annual European Congress, 2008. Athens, Greece: p. A477.
- FIPE-Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas. Disponível em: <http://www.fipec.org.br/web/index.asp> Acesso em: Fevereiro de 2011.
- Gronberg, B. H., R. M. Bremnes, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. 2009. *J Clin Oncol.* 27(19): 3217-24.
- Grossi, F., M. Aita, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. 2009. *Oncologist.* 14(5): 497-510.
- Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. 2004. *J Clin Oncol.* 22(9): 1589-97.
- INCA-Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2009. 98p.
- Jemal, A., R. Siegel, et al. Cancer statistics, 2010. 2010. *CA Cancer J Clin.* 60(5): 277-300.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. 2008. *J Clin Oncol.* 26(28): 4617-25.
- IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB). Disponível em: [[http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1830&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1)]. Acesso em: Fevereiro de 2011.
- Reck, M., J. von Pawel, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. 2009. *J Clin Oncol.* 27(8): 1227-34.
- Reck, M., J. von Pawel, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). 2010. *Ann Oncol.* 21(9): 1804-9.
- Revista Simpro. 2011.
- Sandler, A., R. Gray, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. 2006. *N Engl J Med.* 355(24): 2542-50.
- Scagliotti, G. V., P. Parikh, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. 2008. *J Clin Oncol.* 26(21): 3543-51.
- Schiller, J. H., D. Harrington, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. 2002. *N Engl J Med.* 346(2): 92-8.
- Soon, Y. Y., M. R. Stockler, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2009. *J Clin Oncol.* 27(20): 3277-83.

# Determinantes dos gastos dos cidadãos brasileiros com assistência à saúde: uma contribuição a partir de um estudo empírico-quantitativo em todo território nacional

*Determinants of expenditures with Brazilian citizens health care: a contribution from an empirical-quantitative study in whole territory*

Carlos Roberto Souza Carmo<sup>1</sup>, Vidigal Fernandes Martins<sup>2</sup>, Adeilson Barbosa Soares<sup>3</sup>, Renata de Oliveira Souza Carmo<sup>4</sup>, Vinicius Silva Pereira<sup>5</sup>

## Palavras-chave:

assistência à saúde, gastos, cidadãos brasileiros, métodos quantitativos

## Keywords:

health care, expenses, Brazilian citizens, quantitative methods

## RESUMO

Ao tomar por base o detalhamento dos gastos referentes à “assistência à saúde” da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008/2009, realizada pelo IBGE, e com o objetivo geral de identificar os determinantes dos gastos individuais com saúde realizados mensalmente pelo cidadão brasileiro, inicialmente, este estudo foi composto por 10 variáveis de estudo e 22 variáveis explicativas, todas relativas a todos os estados brasileiros e ao distrito federal. Ao término dessa pesquisa, as evidências coletadas permitiram inferir que cada cidadão deste país incorre mensalmente em gastos fixos com remédios em torno de R\$3,94. Além disso, esse estudo identificou uma tendência positiva em que, a cada R\$1,00 gasto com educação, o brasileiro tende a gastar R\$0,52 com remédios, e, adicionalmente, para cada um quilograma de produtos laticínios consumidos, o brasileiro tende a gastar R\$2,18 com remédios todo mês. Além de uma precisão em torno de 83% em relação à modelagem realizada com duas variáveis explicativas, os testes estatísticos para validação geral do modelo, envolvendo a análise de presença de multicolinearidade (estatísticas VIF e estatística de tolerância), heterocedasticidade (teste de Pesarán-Pesarán) e autocorrelação de resíduos (Estatística Dubin-Watson), mostraram-se todos satisfatórios. Isso, por sua vez, validou totalmente o modelo que tem como variáveis explicativas os “gastos relacionados à educação” e ao “consumo de laticínios”.

## ABSTRACT

When you take based on the details of expenditures related to “health care” of the Household Budget Survey (HBS) 2008/2009, conducted by the IBGE, and with the overall objective of identifying the determinants of individual spending on health care conducted monthly by the Brazilian citizen initially, this study consisted of 10 study variables and 22 explanatory variables, all related to all Brazilian states and the federal district. Upon completion of this research, the evidence collected allowed us to infer that every citizen of this country incurs fixed expenses on a monthly basis with drugs around R\$3.94. Furthermore, this study identified a positive trend in which every R\$1.00 spent on education, the Brazilian tends to spend R\$0.52 with drugs, and additionally, for each kilogram of dairy products consumed, the Brazilian tends R\$2.18 to spend on medicine every month. In addition to an accuracy of about 83% relative to the screened with two model variables, the statistical tests for general validation of the model, involving the analysis of presence of multicollinearity (VIF statistics and statistical tolerance), heteroscedasticity (Pesaran-test Pesaran) and autocorrelation of residues (Dubin-Watson statistic), were all satisfactory. This, in turn, fully validated the model as explanatory variables have the “expenditures related to education” and “consumption of dairy products.”

Recebido para publicação em: 27/04/2012

1 Faculdade de Ciências Contábeis da Universidade Federal de Uberlândia – Brasil, 2 Faculdade de Ciências Contábeis da Universidade Federal de Uberlândia – Brasil, 3 Faculdade de Ciências Contábeis da Universidade Federal de Uberlândia – Brasil, 4 Universidade de Uberaba – Brasil, 5 Faculdade de Gestão e Negócios da Universidade Federal de Uberlândia

Trabalho submetido ao “VIII Congreso Iberoamericano de Administración Empresarial Y Contabilidad”, Lima-Peru, jul. 2011.

Estudo realizado na Faculdade de Ciências Contábeis de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

**Fontes de financiamento:** este estudo não recebeu fontes externas de financiamento.

**Conflitos de interesse:** os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse



## Introdução

A Constituição Federal Brasileira de 1988 estabeleceu que a saúde é um direito de todos os cidadãos e, ainda, que o Estado é obrigado a prestar este serviço à população (BRASIL, 1988). Contudo, a realidade nacional é algo muito distante do que foi estabelecido como “direitos e garantias fundamentais da sociedade”.

Na contramão da “teoria legal”, no Brasil cabe aos cidadãos as ações efetivas acerca dos cuidados básicos com a saúde, o que faz com que a prática seja algo, no mínimo, muito distinto do que preconiza a Carta Magna da nação. Ou seja, conforme observa Pelegrini Filho (2012), em países com uma carga tributária próxima da brasileira, cerca de 70% dos gastos com saúde da população são suportados pelo estado, sendo que, até em países com um modelo de saúde baseado na lógica do mercado, por exemplo os Estados Unidos, a proporção dos gastos suportados pelo estado pode atingir quase 64%, diferentemente do que acontece no Brasil.

A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008/2009 do IBGE, além de permitir comparar as despesas com assistência à saúde das famílias das faixas de rendimentos entre R\$ 830,00 e R\$ 10.375,00 ou mais, revela que em média os gastos familiares com “assistência à saúde” dos brasileiros giram em torno de 5,7% dos gastos familiares totais. Nessa mesma pesquisa, percebe-se que os gastos das famílias brasileiras com saúde são, em média, quase 2,5 vezes maiores do que os seus gastos com educação.

Nesse contexto, tomando por base os dados disponibilizados pela POF, o presente trabalho tem por objetivo geral identificar quais os determinantes dos gastos individuais com saúde para a população brasileira, dentre as classes componentes dos gastos familiares relativos à “assistência à saúde” com significância estatística satisfatória.

Essa pesquisa foi conduzida com base na seguinte questão-problema: a partir dos dados disponibilizados pela POF, dentre as classes componentes dos gastos familiares relativos à “assistência à saúde”, quais seriam alguns dos determinantes dos gastos individuais com saúde pagos pelos cidadãos brasileiros em todos os estados da federação e o distrito federal?

Assim, tomando como ponto de partida o problema de pesquisa e o respectivo objetivo geral, este artigo foi dividido em seis outras seções além dessa introdução. Na seção seguinte (tópico 2) são apresentados os objetivos específicos, descrição dos dados e fontes referentes às variáveis de estudo e as variáveis explicativas escolhidas para este trabalho. Na terceira parte, será apresentada a metodologia utilizada para execução da pesquisa. A quarta seção destina-se à apresentação e análise das evidências encontradas nesse processo de investigação científica. Na quinta etapa deste trabalho são apresentadas as considerações finais. Finalmente, na sexta e

última seção, são relacionadas todas as referências utilizadas ao longo da pesquisa.

Por fim, cabe destacar que não foi elaborado um tópico específico para o embasamento teórico, pois, devido ao caráter extremamente empírico dessa investigação exploratória, a sua plataforma teórica foi construída ao longo de cada um dos cinco tópicos seguintes em que este artigo foi dividido, sempre que considerado pertinente.

## Objetivos específicos, descrição das fontes e dados utilizados na pesquisa

Para atingir o objetivo geral proposto para esta investigação, foi necessário cumprir cada uma das seguintes etapas básicas consideradas como objetivos específicos:

- realizar o levantamento de informações médias relacionadas aos rendimentos, gastos e composição familiar (número de indivíduos) referentes às famílias de todos os estados e do distrito federal do Brasil;
- buscar dados médios relacionados à aquisição alimentar referentes às famílias de todos os estados e do distrito federal do Brasil;
- identificar métodos estatísticos de análise univariada que permitissem avaliar a significância estatística das variáveis estudo escolhidas para esta investigação;
- identificar métodos estatísticos de análise univariada que permitissem avaliar a significância estatística das variáveis explicativas escolhidas para este estudo;
- escolher a metodologia estatística, a partir de análise multivariada, que permitisse identificar quais os determinantes dos gastos individuais com saúde incorridos pelo cidadão brasileiro;
- encontrar e validar uma modelagem matemática que fosse explicativa dos gastos individuais com saúde escolhidos para esta investigação;
- validar estatisticamente a modelagem matemática encontrada.

Para a realização do presente trabalho, foram utilizados dados secundários das tabulações da POF. Tais dados estão disponíveis no site do IBGE.

Com relação às variáveis de estudo, foram analisadas todas as classes de gastos familiares que compõem o grupo relativo aos gastos com “assistência à saúde” da pesquisa POF 2008/2009, conforme detalhado no Quadro 1.

Quanto às variáveis explicativas, foram utilizadas duas categorias de dados, ou seja, um grupo pode ser classificado como o das **variáveis financeiras**, aquelas extraídas das tabelas de rendimentos gastos familiares da POF 2008/2009, e outro grupo classificado como o conjunto das **variáveis quantitativas**, relativas à aquisição alimentar domiciliar per capita anual, extraídas de um dos suplementos da POF 2008/2009.

**Quadro 1** - Detalhamento, por natureza, dos gastos relativos ao grupo “assistência à saúde” da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do IBGE, 2008/2009

- Remédios
- Plano/Seguro saúde
- Consulta e tratamento dentário
- Consulta médica
- Tratamento médico e ambulatorial
- Serviços de cirurgia
- Hospitalização
- Exames diversos
- Material de tratamento
- Outras

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (Tabelas de gastos)

As variáveis explicativas financeiras utilizadas nessa pesquisa, descritas no Quadro 2, foram todas referentes aos valores médios familiares e mensais disponibilizadas pela POF 2008/2009. Por isso, uma vez que naquelas mesmas tabelas também era disponibilizada a composição média das famílias, em número de indivíduos, os valores individuais mensais foram obtidos mediante a divisão dos valores totais pela quantidade média de indivíduos das famílias, em cada um dos 26 estados da federação e do distrito federal.

As variáveis explicativas quantitativas, descritas no Quadro 3, eram todas referentes às quantidades individuais (per capita) de alimentos consumidos anualmente, disponibilizadas em um dos suplementos da POF 2008/2009. Por isso, uma vez que essas tabelas já disponibilizavam o consumo anual em quilogramas, o consumo médio mensal foi obtido a partir da divisão das quantidades anuais por doze (meses), em cada um dos 26 estados da federação e o distrito federal.

Por último, resta informar que, nos Quadros 1, 2 e 3, além da descrição das variáveis de estudo e das variáveis explicativas agrupadas de acordo com as respectivas naturezas (financeiras e quantitativas, respectivamente), foi informado entre parênteses a denominação utilizada para cada variável dentro do banco de dados formado para o processo de análise estatística. Destaca-se esta informação, pois, no tópico relativo à análise das evidências (tópico 4 deste artigo) a referência a essas variáveis será realizada de acordo com aquela denominação informada entre parênteses.

## Metodologia de pesquisa

Esta investigação pode ser caracterizada como um estudo exploratório de natureza empírico-analítica devidamente apoiado em métodos estatísticos.

Com relação à metodologia estatística empregada para atingir o objetivo geral deste trabalho e alguns dos seus objetivos específicos, optou-se pela análise de regressão linear múltipla, pelo método *stepwise*.

**Quadro 2** - Detalhamento, por natureza, das “variáveis explicativas financeiras” obtidas a partir da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do IBGE, 2008/2009

- Renda média individual (Renda\_individual)
- Gastos médios individuais com alimentação (Alimentacao)
- Gastos médios individuais com educação (Educacao)
- Gastos médios individuais com limpeza (Artigos\_limpeza)
- Gastos médios individuais com higiene e cuidados pessoais (Higiene\_cuid\_pessoais)

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (Tabelas de rendimentos e gastos)

**Quadro 3** - Detalhamento, por natureza, das “variáveis explicativas quantitativas” obtidas a partir da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do IBGE, 2008/2009

- Consumo médio individual, em kg, de cereais e legumes (Cons\_kg\_Cereais\_e\_Legum)
- Consumo médio individual, em kg, de hortaliças (Cons\_kg\_Hortalic)
- Consumo médio individual, em kg, de frutas (Cons\_kg\_Frutas)
- (Cons\_kg\_Castanhas)
- Consumo médio individual, em kg, de farinhas e féculas (Cons\_kg\_Farinhas\_Feculas)
- Consumo médio individual, em kg, de panificados (Cons\_kg\_Panificados)
- Consumo médio individual, em kg, de carnes (Cons\_kg\_Carnes)
- Consumo médio individual, em kg, de víceras (Cons\_kg\_Viceras)
- Consumo médio individual, em kg, de pescados (Cons\_kg\_Pescados)
- Consumo médio individual, em kg, de aves e ovos (Cons\_kg\_Aves\_e\_Ovos)
- Consumo médio individual, em kg, de laticínios (Cons\_kg\_Laticinios)
- Consumo médio individual, em kg, de açúcares e doces em geral (Cons\_kg\_Acucares\_doces)
- Consumo médio individual, em kg, de sais e outros condimentos (Cons\_kg\_Sais\_condimentos)
- Consumo médio individual, em kg, de gorduras diversas (Cons\_kg\_Oleos\_gorduras)
- Consumo médio individual, em kg, de bebidas em geral (Cons\_kg\_Bebidas\_Infusoes)
- Consumo médio individual, em kg, de alimentos industrializados (Cons\_kg\_Aliment\_preparados)
- Consumo médio individual, em kg, de outros alimentos em geral (Outros\_produtos)

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (Tabelas de aquisição alimentar-suplementos)

Ao definir a metodologia de análise do comportamento de variáveis baseado na regressão linear, Stevenson (1986, p. 341) afirma que “a regressão linear múltipla envolve três ou mais variáveis, com uma variável dependente e duas ou mais variáveis independentes, com a finalidade de melhorar a capacidade de predição em confronto com a regressão linear simples.” Segundo Fávero *et al.* (2009), método *stepwise* con-

siste em realizar a inclusão e a exclusão passo a passo de cada uma das variáveis explicativas de forma que se identifiquem somente aquelas que melhor se adaptem à modelagem explicativa do comportamento da variável dependente.

Em relação à distribuição de freqüências das variáveis (de estudo e explicativas), Martins (2010) alerta que as observações da amostra de pesquisa devem apresentar “distribuição normal”.

A respeito da verificação da “normalidade” destacada por Martins (2010), Fávero *et al.* (2009, p. 112) afirmam que o teste de Kolmogorov-Smirnov “[...] é um teste de aderência que compara a distribuição de freqüência acumulada de um conjunto de valores observados da amostra com uma distribuição esperada ou teórica”. Contudo, Cunha e Coelho (2011) observam que em caso de amostras com uma quantidade de observações abaixo de 30, como é o caso deste trabalho (26 observações referentes aos estados e 1 referente ao distrito federal), o teste de Kolmogorov-Smirnov deve ser substituído pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Ao abordar os pressupostos da modelagem por meio da análise de regressão linear, Fávero *et al.* (2009) apontam três problemas que normalmente podem advir do emprego desta técnica estatística: autocorrelação residual, multicolinearidade, e heterocedasticidade, ou ausência de homocedasticidade.

Com relação à autocorrelação dos resíduos, Fávero *et al.* (2009) explicam que este problema surge quando a diferença entre os valores reais observados da variável de estudo ( $Y_i$ ) e os valores estimados ( $\hat{Y}_i$ ) com base no modelo encontrado (portanto:  $Y_i - \hat{Y}_i$ ) apresentam correlação com a variável de estudo. Ainda segundo esses autores, problemas de autocorrelação dos resíduos podem ser identificados por meio da estatística de Dubin-Watson, cujos valores satisfatórios devem ficar muito próximos de 2.

Conforme observado por Fávero *et al.* (2009), os problemas de “multicolinearidade” surgem quando as variáveis explicativas apresentam comportamentos (variações) semelhantes, denotando assim, uma correlação elevada entre elas. Segundo os autores, a multicolinearidade pode ser diagnosticada por meio das estatísticas VIF (*variance inflation factor*) e Tolerância (*tolerance*). A estatística VIF tem que apresentar valores inferiores a cinco para que seja descartada a hipótese de multicolinearidade, sendo desejáveis valores mais próximos possíveis de um. Sobre os valores satisfatórios da estatística, ou índice de Tolerância, Cunha e Coelho (2011) esclarecem que seus valores devem ficar entre 1 em 0,10.

Acerca dos problemas envolvendo “heterocedasticidade”, ou ausência de homocedasticidade, Fávero *et al.* (2009) afirmam que eles surgem da correlação dos resíduos com uma ou mais variáveis explicativas e, por isso, os erros, ou resíduos, tendem a variar em função desta(s) variável(eis). Cunha e Coelho (2011) afirmam que a avaliação da existência de homo-

cedasticidade, ou ausência de heterocedasticidade pode ser realizada com base no teste de Pesarán-Pesarán. A realização desse teste implica em se regredir o quadrado dos resíduos padronizados ( $\{Z_i[Y_i - \hat{Y}_i]\}^2$ ) em função do quadrado dos valores estimados ( $\{Z_i[\hat{Y}_i]\}^2$ ) do modelo (Cunha & Coelho 2011). Uma vez que o teste avalia a existência de homocedasticidade (variância constante dos resíduos), portanto, ausência de heterocedasticidade, a significância do seu valor parâmetro deve ser maior que 0,05 (Corrar *et al.*, 2007).

Assim, com o objetivo de validar a modelagem matemática, além das análises envolvendo o coeficiente de determinação, erro-padrão, estatística “f” e estatística “t”, foram realizados testes estatísticos envolvendo a análise de presença de multicolinearidade (estatísticas VIF e estatística de tolerância), heterocedasticidade (teste de Pesarán-Pesarán) e autocorrelação de resíduos (Estatística Dubin-Watson).

Por fim, para a realização de todos os procedimentos de cálculos referentes às análises estatísticas já expostas, foi utilizado o pacote estatístico para as ciências sociais SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 15.0.

## **Análise das Evidências**

Após realizar o levantamento das informações médias relativas aos rendimentos, gastos, composição familiar (número de indivíduos) e dados médios relativos à aquisição alimentar, procedeu-se ao seu armazenamento no banco de dados do SPSS conforme procedimentos descritos nos tópicos relativos à formatação dos dados e à metodologia deste trabalho (tópico 3).

No intuito de avaliar a significância estatística das observações relativas aos dados escolhidos como variáveis (de estudo e explicativas) para este estudo, procedeu-se à aplicação do teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade referente à distribuição de freqüência da amostra. Conforme pode ser visto em destaque (negrito) na Tabela 1, após a aplicação do teste, dentre todas as variáveis que compunham o detalhamento dos gastos referentes à “assistência saúde” das tabelas da POF 2008/2009, apenas a variável “gastos médios com remédios” apresentou distribuição normal. Portanto, esta passou a ser a única variável de estudo desta investigação por apresentar um “valor-p” superior a 0,05.

Com relação às variáveis explicativas escolhidas para este trabalho de investigação, quatro das variáveis explicativas financeiras e doze das variáveis explicativas quantitativas apresentaram distribuição normal, conforme pode ser visto em destaque (negrito) na Tabela 1.

Assim, após esta primeira etapa do processo de análise, o estudo dos possíveis determinantes dos gastos individuais com saúde que incidem sobre o cidadão brasileiro passou a ser conduzido com apenas uma variável (o gasto médio individual com remédios) e dezesseis possíveis variáveis explicativas.

Tabela 1 - Teste de normalidade das séries que compõem a amostra de pesquisa (Shapiro-Wilk)

Variáveis	Valor-P	Freq.	Sig. do Valor-P	Avaliação
<b>Remédios</b>	<b>0,947</b>	<b>27</b>	<b>0,2345</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
Plano seguro saúde	0,807	27	0,0004	Não possui dist. Normal - excluída
Consulta tratamento dentário	0,900	27	0,0214	Não possui dist. Normal - excluída
Consulta médica	0,889	27	0,0129	Não possui dist. Normal - excluída
Tratamento médico ambulatorial	0,761	27	0,0001	Não possui dist. Normal - excluída
Servicos cirurgia	0,869	27	0,0051	Não possui dist. Normal - excluída
Hospitalização	0,802	27	0,0003	Não possui dist. Normal - excluída
Exames diversos	0,936	27	0,0301	Não possui dist. Normal - excluída
Material tratamento	0,859	27	0,0032	Não possui dist. Normal - excluída
Outros	0,811	27	0,0004	Não possui dist. Normal - excluída
Renda individual	0,896	27	0,0181	Não possui dist. Normal - excluída
<b>Alimentação</b>	<b>0,918</b>	<b>27</b>	<b>0,0538</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Educação</b>	<b>0,935</b>	<b>27</b>	<b>0,1287</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Artigos limpeza</b>	<b>0,970</b>	<b>27</b>	<b>0,6587</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Higiene_cuid_pessoais</b>	<b>0,939</b>	<b>27</b>	<b>0,1556</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
Cons_kg_Cereais_e_Legum	0,905	27	0,0273	Não possui dist. Normal - excluída
<b>Cons_kg_Hortalic</b>	<b>0,954</b>	<b>27</b>	<b>0,3325</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Frutas</b>	<b>0,983</b>	<b>27</b>	<b>0,9425</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
Cons_kg_Castanhas	0,300	27	0,0000	Não possui dist. Normal - excluída
<b>Cons_kg_Farinhas_Féculas</b>	<b>0,928</b>	<b>27</b>	<b>0,0871</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Panificados</b>	<b>0,932</b>	<b>27</b>	<b>0,1097</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Carnes</b>	<b>0,953</b>	<b>27</b>	<b>0,3158</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
Cons_kg_Víceras	0,939	27	0,1521	Possui distribuição normal
Cons_kg_Pescados	0,645	27	0,0000	Não possui dist. Normal - excluída
Cons_kg_Aves_e_Ovos	0,909	27	0,0333	Não possui dist. Normal - excluída
<b>Cons_kg_Laticínios</b>	<b>0,971</b>	<b>27</b>	<b>0,6806</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Açúcares_doces</b>	<b>0,962</b>	<b>27</b>	<b>0,4743</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Sais_condimentos</b>	<b>0,970</b>	<b>27</b>	<b>0,6757</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Óleos_gorduras</b>	<b>0,972</b>	<b>27</b>	<b>0,7064</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Bebidas_Infusões</b>	<b>0,966</b>	<b>27</b>	<b>0,5702</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
<b>Cons_kg_Alim_prep_indust</b>	<b>0,920</b>	<b>27</b>	<b>0,0596</b>	<b>Possui distribuição normal</b>
Outros_produtos	0,302	27	0,0000	Não possui dist. Normal - excluída

Fonte: dados da pesquisa obtidos a partir de análises no SPSS

Depois de realizada a análise de regressão linear múltipla pelo método *stepwise*, foram identificados dois modelos explicativos dos gastos médios com remédios realizados individualmente pelos cidadãos brasileiros, conforme Tabela 2.

A primeira modelagem realizada (modelo 1) identificou como variáveis explicativas um valor fixo (constante) e uma parcela relacionada aos “gastos com educação” realizados individualmente pelos brasileiros. Este primeiro modelo apre-

sentou um grau de associação ( $R^2 \approx 0,8321$ ) entre os “gastos com remédios” e a variável explicativa “gastos com educação” em torno de 83% das observações realizadas no Brasil. Adicionalmente, pode-se afirmar que o poder explicativo deste modelo ( $R^2 \approx 0,6925$ ) ficou em torno de 70%.

Na segunda modelagem realizada (modelo 2), além de um termo constante e da variável explicativa “gastos com educação”, foi detectado que o “consumo de laticínios” tam-

**Tabela 2** – Resultados da análise de regressão linear múltipla para gastos médios com remédios<sup>(a)</sup> (método *stepwise*)

Modelo	R(Coef. de correl. geral do modelo)	R <sup>2</sup> (Coefici. de determin.)	R <sup>2</sup> Ajustado	Erro-padrão	Estat. "f"	Sig. da Estat. "f"	Estatística "dw" (Durbin-Watson)
1 <sup>a</sup>	0,832194142	0,692547089	0,6802	3,9633	56,3133	0,000	
2 <sup>b</sup>	0,909634796	0,827435461	0,8130	3,0305	57,5392	0,000	1,9843042
(a)	Variáveis explicativas: Constante, Educacao						
(b)	Variáveis explicativas: Constante, Educacao, Cons_kg_Laticinios						
(c)	Variável de estudo: Remedios						

Fonte: dados da pesquisa obtidos a partir de análises no SPSS

bém é um direcionador dos gastos com remédios dos cidadãos brasileiros. Pois, com a inclusão dessa segunda variável, o poder explicativo do modelo ( $R^2 \approx 0,8274$ ) se elevou para cerca 83% dos casos analisados. Ou seja, se for levado em conta que, conforme dados da POF, o gasto médio mensal com medicamentos do cidadão brasileiro gira em torno de R\$ 18,31/indivíduo e, ainda, que a segunda modelagem apresentou um erro-padrão em torno de R\$3,03, pode-se afirmar que aquele modelo apresentou uma precisão em torno de R\$15,28 (R\$ 18,31 - R\$3,03, ou seja, o gasto médio mensal com medicamentos do cidadão brasileiro deduzido do respectivo erro-padrão), o que equivale a dizer que 83% ( $R\$15,28 / R\$ 18,31 = 0,83$ ) dos gastos médios mensais com remédios de um cidadão brasileiro podem ser explicados, em conjunto, pelo comportamento daquelas duas variáveis.

Ainda analisando as informações contidas na Tabela 2, a estatística "f" dos dois modelos apresentou valores significativamente distantes de 0,05 (0,000 em ambos os casos) o que reforça a evidência de que a combinação linear das variáveis explicativas ("gastos com educação" e "consumo de laticínios") exerce influência sobre a variável de estudo ("gastos com remédios"), com um nível de confiança em torno de 95%.

Conforme pode ser visto na última coluna da Tabela 2, a estatística de Durbin-Watson apresentou um valor muito próximo de 2 (Estatística "dw"  $\approx 1,984$ ), o que sinaliza a ausência de autocorrelação residual e reforça ainda mais o poder

explicativo da última modelagem em torno de 83% dos casos/valores.

Passando à interpretação dos coeficientes das modelagens, conforme as informações contidas na Tabela 3, em ambos os modelos (com uma e com duas variáveis explicativas dos gastos com remédio dos cidadãos brasileiros), os coeficientes dessas modelagens se mostraram significativos (Sig. da estatística "t" < 0.05).

Especificamente com relação ao segundo modelo, a leitura que pode ser feita dos seus coeficientes, ou betas, é que cada cidadão brasileiro incorre mensalmente em gastos fixos com remédios em torno de R\$3,94, e, ainda, a cada R\$1,00 gasto com educação ele tende a gastar R\$0,52 adicionais com remédios. Adicionalmente, para cada quilograma de produtos laticínios consumido, o brasileiro tende a gastar R\$2,18 com remédios todo mês.

A análise da coluna "erro-padrão" da Tabela 3 permite inferir a qualidade das previsões que venham a ser efetuadas com base nos coeficientes comentados no parágrafo anterior, isto é, com relação específica ao segundo modelo, a margem de erro (Erro-padrão/Beta) ao utilizar o termo constante (gasto fixo  $\approx R\$3,94$ ) pode chegar a 37%. Ao utilizar o coeficiente relativo à educação (R\$0,52) a margem de erro (Erro-padrão/Beta) pode girar em torno de 19%. Finalmente, ao utilizar o beta relativo ao consumo de laticínios, a margem de erro (Erro-padrão/Beta) ficará próxima de 23%. Contudo, conforme já destacado anteriormente, a utilização conjunta

**Tabela 3** - Coeficientes das modelagens realizadas<sup>c</sup>, Estatísticas "t" (e sua significância) e testes de multicolinearidade

Modelo	Variáveis explicativas	Coeficientes				Teste de multicolinearidade	
		Betas	Erro-padrão	Estat. "t"	Sig. da Estat. "t"	Tolerância	VIF
1	(Constant)	6,56	1,74	3,761	0,0009	1	1
	Educação	0,78	0,10	7,504	0,0000		
2	(Constant)	3,94	1,46	2,693	0,0127	0,6321	1,5820
	Educação	0,52	0,10	5,176	0,0000		
	Cons_kg_Laticinios	2,18	0,50	4,331	0,0002		
(c)	Variável de estudo: Remédios						

Fonte: dados da pesquisa obtidos a partir de análises no SPSS

desses coeficientes prevê um percentual médio de acerto em torno de 83% ( $R^2 \approx 0,8274$ ).

As duas últimas colunas da Tabela 3 trazem informações relativas aos testes para detecção de problemas relacionados à multicolinearidade, ou seja, a existência de correlação entre as variáveis explicativas do modelo a partir da análise de regressão múltipla (modelo 2). De acordo com os testes realizados, as variáveis “gastos com educação” e “consumo de produtos laticínios” não apresentaram problemas de multicolinearidade, pois, a estatística VIF do modelo ficou muito próxima de 1 ( $VIF \approx 1,58$ ), traduzindo assim uma tolerância aceitável entre as variáveis explicativas (Tolerância  $\approx 0,63$ ).

Ao operacionalizar o teste de Pesarán-Pesarán mediante a regressão do quadrado dos resíduos padronizados (ZRE\_1\_reg\_stepwise\_remedios\_2) em função do quadrado dos valores estimados a partir da equação formada pelos coeficientes do modelo 2 (ZPR\_1\_reg\_stepwise\_remedios\_2), obteve-se uma estatística “f” com significância superior a 5% (Sig. da Estat. «F»  $\approx 0,24$ ), conforme demonstrado na última coluna da Tabela 4. Isso permite inferir que, com 95% de confiança, os termos de erro das previsões realizadas com base na modelagem (modelo 2) apresentaram variância constante e, portanto, são homocedásticos, o que indica ausência de problemas envolvendo heterocedasticidade. Esse último teste geral valida totalmente o modelo que tem como variáveis explicativas os “gastos relacionados à educação” e ao “consumo de laticínios”.

Diante das evidências identificadas a partir dessa análise quantitativa, é possível afirmar, com 83% de possibilidades de acerto, que os gastos médios mensais com remédios de um cidadão brasileiro podem ser explicados, ou melhor, mantêm um estreito relacionamento positivo (em um mesmo sentido) com os seus gastos com educação e com o seu consumo de produtos laticínios (em quilogramas). Ou seja, esse relacionamento existe de tal forma que, se um cidadão

eleva os seus gastos com educação e/ou o seu consumo de produtos laticínios, fatalmente, ele tenderá a gastar mais com medicamentos. O raciocínio inverso também é verdadeiro. Isto é, caso ele reduza seus gastos com educação e/ou o seu consumo de produtos laticínios, ele tenderá a reduzir os seus gastos mensais com medicamentos.

## Considerações finais

Ao tomar por base o detalhamento dos gastos referentes à “assistência à saúde” da POF 2008/2009 e com o objetivo geral de identificar os determinantes dos gastos individuais com saúde incorridos pelo cidadão brasileiro, inicialmente, este estudo seria composto por 10 variáveis de estudo e 22 variáveis explicativas.

Porém, ao aplicar os testes para qualificação inicial de todas as variáveis em relação à sua significância estatística, percebeu-se que as observações realizadas em 26 estados e no distrito federal (27 observações para cada variável) não eram satisfatórias em 9 casos das variáveis de estudo (gastos com “assistência médica”) e 6 casos de variáveis explicativas (1 caso de variável explicativa financeira e 5 casos de variáveis explicativas quantitativas).

Desse modo, o estudo foi conduzido com uma variável de estudo, os gastos com remédios realizados mensalmente pelo cidadão brasileiro, e quatro variáveis explicativas financeiras e 12 variáveis explicativas quantitativas.

Após a aplicação da metodologia estatística da análise de regressão linear pelo método *stepwise*, foram realizados dois modelos explicativos dos gastos com remédios. No modelo 1, foi identificada somente a variável financeira “gastos com educação” como variável explicativa. Já no modelo 2, que mereceu maior atenção neste estudo, além dos “gastos com educação” foi identificada também uma correlação entre o “consumo de produtos laticínios” e os “gastos com remédios”.

Os testes estatísticos básicos do modelo de regressão com duas variáveis explicativas foram todos considerados satisfatórios em cerca 83% das observações realizadas em todos os estados e no distrito federal brasileiro. Assim, permitiram inferir que cada cidadão desse país incorre mensalmente em gastos fixos com remédios em torno de R\$3,94. Além disso, esse estudo identificou uma tendência positiva em que, a cada R\$1,00 gasto com educação, o brasileiro tende a gastar R\$0,52 com remédios, e, adicionalmente, para cada um quilograma de produtos laticínios consumidos, o brasileiro tende a gastar R\$2,18 com remédios todo mês.

Essa tendência positiva não necessariamente está relacionada ao aumento de gastos, ou seja, ela indica apenas que o comportamento tanto dos gastos com remédios quanto dos gastos com educação e o consumo de produtos laticínios caminham em um mesmo sentido. Isto é, caso o cidadão brasileiro reduza seus gastos com educação e/ou o seu

**Tabela 4** – Tabela ANOVA<sup>b</sup> do teste para diagnóstico da presença homocedasticidade e ausência de heterocedasticidade (Pesarán-Pesarán)

Modelo	Soma dos quadrados	Freq.	Estat. “f”	Sig. da Estat. “f”
Regressão	3,109	1	1,4453	0,2406 <sup>a</sup>
Resíduos	53,775	26		
Total	56,884	27		

(a) Variáveis explicativas: Constante [sig. individual = 0,004], ZPR\_1\_reg\_stepwise\_remedios\_2 [sig. individual = 0,241] (quadrado dos valores das previsões/estimativas padronizados)  
(b) Variável de estudo: ZRE\_1\_reg\_stepwise\_remedios\_2 (quadrado dos resíduos/erros padronizados)

Fonte: dados da pesquisa obtidos a partir de análises no SPSS

consumo de produtos laticínios, ele também apresentará um tendência a reduzir os seus gastos mensais com medicamentos. De forma análoga, caso o cidadão brasileiro aumente seus gastos com educação e/ou o seu consumo de produtos laticínios, ele também tenderá a elevar os seus gastos mensais com medicamentos.

Ainda cerca daquela tendência positiva, cabe destacar que as modelagens realizadas não permitem inferir se o investimento em educação e o consumo de laticínios causam mais doenças e se isso leva o cidadão brasileiro a realizar maiores gastos com remédios. Ou se, por outro lado, o cidadão que gasta mais com educação e/ou consome mais laticínios tende a, por exemplo, comprar mais remédios ou, ainda, comprar remédios mais caros.

Além daquela precisão em torno de 83% em relação à modelagem realizada com duas variáveis explicativas dos gastos do cidadão brasileiro com remédios, os testes estatísticos para validação geral do modelo, envolvendo a análise de presença de multicolinearidade (estatísticas VIF e estatística de tolerância), heterocedasticidade (teste de Pesarán-Pesarán) e autocorrelação de resíduos (Estatística Dubin-Watson), mostraram-se todos satisfatórios. Isso, por sua vez, validou totalmente o modelo que tem como variáveis explicativas os “gastos relacionados à educação” e ao “consumo de laticínios”.

Acerca das limitações deste estudo, destaca-se que as variáveis explicativas foram escolhidas por conveniência, de acordo com a disponibilidade de dados informados pela POF

2008/2009. Contudo, devido ao rigor estatístico empregado nessa investigação e, ainda, devido à escolha de uma amostra que contemplasse dados de todo o território brasileiro, pode-se considerar satisfatória a contribuição deste trabalho para compreensão de alguns dos determinantes dos gastos individuais com saúde realizados mensalmente pelo cidadão brasileiro.

Uma vez que as evidências detectadas neste trabalho estão longe de esgotar o assunto na área temática envolvendo gastos dos cidadãos brasileiros com assistência à saúde, em especial os gastos com medicamentos, sugere-se a realização de estudos dessa mesma natureza, porém, contemplando outras variáveis explicativas.

## Referências bibliográficas

- (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: POF 2008/2009. Retrieved 20 fev, 2012, from [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/indicsaude.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indicsaude.pdf).
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil.
- Corrar, L. J., E. Paulo, et al. Análise Multivariada para os cursos de administração, ciências contábeis e economia. Atlas. São Paulo; 2007.
- Cunha, J. V. A. d. and A. C. Coelho. Análise multivariada: para os cursos de administração, ciências contábeis, atuariais e financeiras. Atlas. São Paulo; 2011.
- Fávero, L. P., P. Belfiore, et al. Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões. Elsevier. Rio de Janeiro; 2009.
- Filho, A. P. Quem paga a conta da saúde?, from [http://cmdss2011.org/site/?post\\_type=opinioes&p=8171&preview=true](http://cmdss2011.org/site/?post_type=opinioes&p=8171&preview=true).
- Martins, G. d. A. Estatística geral e aplicada. Atlas. São Paulo; 2010.
- Stevenson, W. J. Estatística aplicada à administração. Harbra. São Paulo; 1986.



# Análise de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca

*Cost-effectiveness analysis of caspofungin for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery*

Marcelo Goulart Correia<sup>1</sup>, Grazielle Cristine Silva<sup>1</sup>, Bráulio Santos<sup>1</sup>, Helena Cramer Veiga Rey<sup>1</sup>, Marisa Santos<sup>1</sup>, Bernardo Rangel Tura<sup>1</sup>

## Palavras-chave:

candidemia, caspofungina, custo-efetividade

## Keywords:

candidemia, caspofungin, cost-effectiveness

## RESUMO

Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA e no Brasil. Os fatores de risco para o desenvolvimento da candidemia são hospitalização prolongada, exposição a múltiplos procedimentos invasivos, uso de antibioticoterapia. Apesar da eficácia comprovada, o custo da terapia com caspofungina é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol. Objetivo: realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde. Metodologia: Usando o TreeAge Pro Suite foi construído um modelo analítico de decisão. Os dados inseridos no modelo foram obtidos a partir da revisão da literatura. Foram considerados os custos médios do medicamento, internação e exames laboratoriais. O desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia. Resultados: para salvar uma vida em um horizonte temporal de 30 dias, o custo do tratamento atribuído à caspofungina foi de R\$ 117.578,86 e ao fluconazol foi de R\$65.543,84. Segundo o gráfico de tornado, as variáveis de maior impacto no modelo foram: probabilidade de melhora com fluconazol, morte dado melhora com fluconazol, melhora com caspofungina e morte dado não melhora com fluconazol. Na análise de sensibilidade, as simulações realizadas com modificações dessas variáveis não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial. Conclusão: o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

## ABSTRACT

Candidemia is the fourth most common cause of bloodstream infection in tertiary hospitals in the U.S. and Brazil. The risk factors for the development of candidemia are prolonged hospitalization, exposure to multiple invasive procedures, antibiotic therapy. Despite the proven efficacy, the cost of therapy with caspofungin doses and dosing regimens is about 90 times higher than with fluconazole. Objective: To determine cost-effectiveness of caspofungin compared to fluconazole for empirical treatment of candidemia in patients after cardiac surgery, from the perspective of the Brazilian Public Healthcare System. Methods: Using a software was constructed a decision analytic model. Data entered into the model were obtained from the literature review. The model considers the mean direct cost of administering the drug, hospitalization and laboratory tests of SUS. The clinical outcomes used to evaluate the efficacy was death attributed to candidemia. Results: Treatment costs attributed to caspofungin was R\$117,578.86 and fluconazole was R\$65,543.84. According to the Tornado Diagram made the biggest impact of variables in the model were likely to improve with fluconazole, given death improves with fluconazole, caspofungin and improves with death as no improvement with fluconazole. In the sensitivity analysis, simulations performed with modifications of these variables showed no significant influence on the initial result. Conclusion: fluconazole was more cost effective than caspofungin for empirical treatment of Candidemia in patients after cardiac surgery.

Recebido em: 05/06/2012 Aprovado para publicação em: 21/06/2012

1 INC - Instituto Nacional de Cardiologia, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Contato: Marcelo Goulart Correia - R. das Laranjeiras, 374 - Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ - 22240-006 - Telefone: (21) 3037-2421 - Fax: (21) 3037-2419 - Email: marcelo.goulart@inc.saude.gov.br

Estudo realizado no INC - Instituto Nacional de Cardiologia, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Conflitos de interesse:** os autores declaram a inexistência de conflito de interesse

**Fontes de financiamento:** este estudo não recebeu fontes externas de financiamento.

## Introdução

Candidemia é a quarta causa mais comum de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários nos EUA e, no Brasil, foram encontrados resultados semelhantes (Wisplinghoff *et al.*, 2004 e Zaoutis *et al.*, 2005). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da candidemia são complicações comuns nos pacientes cardiológicos submetidos a procedimentos cirúrgicos e incluem hospitalização prolongada, exposição a múltiplos procedimentos invasivos, uso de antibioticoterapia, entre outros. Com diagnóstico difícil e arsenal terapêutico limitado, a candidemia permanece com altas taxas de letalidade e tem sido associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares (Garey *et al.*, 2006). A terapia empírica antifúngica adequada ainda é utilizada na minoria dos pacientes e os critérios para sua utilização em pacientes não neutropênicos permanecem mal definidos (Macphail *et al.*, 2002, Parkins *et al.*, 2007, Phillips *et al.*, 1997 e Mora-Duarte *et al.*, 2002). Apesar da eficácia comprovada, o custo da terapia com caspofungina nas doses e posologias preconizadas pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) é cerca de 90 vezes maior que com o fluconazol.

## Objetivo

Realizar análise de custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico da candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Metodologia

Usando o programa de computador TreeAge Pro Suite 2009 (TreeAge software, Willianstown, MA, USA) foi construído um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade da caspofungina no tratamento empírico da candidemia comparado ao fluconazol. A população alvo deste estudo é de pacientes hospitalizados em pós-operatório de cirurgia cardíaca com suspeita de candidemia.

As árvores de decisão obedecem a uma sequência cronológica e são estruturadas em: situação clínica, nó de decisão (intervenções estudadas), nó de probabilidade (eventos esperados para cada intervenção) e nó terminal (desfechos clínicos relevantes associados a cada evento).

Com a obtenção das probabilidades através de SHELF (O'Hagan, 2011) e pesquisa bibliográfica, foi necessário trabalhar com fórmulas matemáticas para a obtenção dos dados faltantes. Nesse contexto, foi utilizada a regra da probabilidade total, para obter algumas das probabilidades faltantes. Essa regra é descrita pela seguinte fórmula:

$$P(A) = P(B) \times P(A|B) + P(Bc) \times P(A|Bc)$$

Após esse processo, foi trabalhado o terceiro axioma de probabilidade de Kolmogorov (1956) assegurando que:

$$P(T) = 1$$

Foi realizada revisão da literatura e análise crítica dos artigos nas bases de dados Medline, Lilacs e Biblioteca Cochrane, utilizando os seguintes termos para busca: "Thoracic surgery", "cardiac surgical", "candidiasis", "caspofungin", "fluconazole". Foram selecionadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados realizados em adultos.

Como não foram encontrados estudos clínicos randomizados comparando de forma direta fluconazol com caspofungina, foi realizada a comparação indireta utilizando um software para esse objetivo (Wells *et al.*, 2009).

O desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi óbito atribuído à candidemia após sucesso (melhora) ou falha (não melhora) do medicamento de primeira escolha em um horizonte temporal de 30 dias.

Foi considerado como melhora, para os dois grupos, sucesso da terapia após 14 dias de tratamento nas doses e posologias recomendadas pelas Diretrizes da IDSA: caspofungina (dose de ataque de 70mg seguida de 50mg por dia) e fluconazol (dose de ataque de 800mg seguida de 400mg por dia).

Foi denotado como falha (não melhora), a não resposta ao medicamento inicial após 72h do início de sua utilização. Neste caso, para os dois grupos, foi adotada a substituição do antifúngico inicial por anfotericina B lipossomal (14 dias de tratamento na dose de 5mg/kg/dia).

Parkins *et al* demonstrou que o uso da terapia antifúngica empírica adequada em pacientes com candidemia está associado à redução do risco de morte [Odds Ratio 0.46 (0.22–1.00)]. Com base neste estudo, foi calculada a letalidade da candidemia nos casos de insucesso com a intervenção terapêutica inicial.

Foram utilizados os dados de toxicidade hepática para o fluconazol e renal para a caspofungina, ambas obtidas dos ensaios clínicos randomizados. Não foram contemplados no modelo outros tipos de reações adversas comuns aos dois antifúngicos tais como: náuseas, vômitos, cefaleia, reações no local da infusão, entre outros.

O modelo considera os custos médios diretos do SUS obtidos dos Sistemas de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP) e Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS), entre eles: custo do medicamento, custo dos materiais necessários para preparo e administração dos medicamentos, custo da internação hospitalar em terapia intensiva, custo de procedimentos e exames (MS, 2008).

Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar a robustez dos resultados. A análise de sensibilidade é definida como uma técnica de avaliação da incerteza utilizada para comprovar o grau de estabilidade

dos resultados da análise e até que ponto esse grau é mantido, quando valores de variáveis principais são modificados dentro de limites razoáveis. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada no programa de computador R versão 2.12.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Resultados

Para determinar as probabilidades de sucesso da terapia empírica com fluconazol e caspofungina foram utilizados os dados dos ensaios clínicos randomizados, todos utilizando como medicamento comparador a anfotericina B.

Todos os valores de toxicidade encontrados na literatura são probabilidades absolutas, não condicionais. Para calcular as probabilidades condicionais estes valores foram divididos proporcionalmente entre os grupos cura e morte para cada evento estudado (melhora e não melhora) de cada intervenção.

Foi considerado que todos os pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca estavam hospitalizados em Centros de Terapia Intensiva Classe II e os valores de diária foram obtidos do SIGTAP (R\$ 478,72).

Os custos dos antifúngicos e dos materiais médico-hospitalares utilizados para administração dos mesmos foram obtidos do Banco de Preços/DATASUS. A caspofungina é administrada uma vez ao dia e necessita de reconstituição do pó liofilizado e diluição da solução antes da utilização. O fluconazol é administrado duas vezes ao dia e sua apresentação é em bolsa diluída pronta para uso.

O resultado do modelo mostrou que a caspofungina (R\$ 42.493,00 e 0,3614 U) possui um custo maior e uma efetividade menor que o fluconazol (R\$ 29.226,00 e 0,4459 U), ou seja, a caspofungina possui um custo incremental de R\$13.267,00 sem incremento de efetividade. Para o desfecho clínico desejado, a relação custo-efetividade da caspofungina é R\$ 117.578,86 por vida salva, enquanto a do fluconazol é R\$65.543,84 por vida salva. Logo, é possível dizer que o fluconazol é mais custo-efetivo que a caspofungina.

Para salvar uma vida em um horizonte temporal de 30 dias, o custo do tratamento atribuído à caspofungina foi de R\$ 117.578,86 e ao fluconazol foi de R\$65.543,84. Segundo o gráfico de tornado, as variáveis de maior impacto no modelo foram: probabilidade de melhora com fluconazol, morte dado melhora com fluconazol, melhora com caspofungina e morte dado não melhora com fluconazol. Na análise de sensibilidade, as simulações realizadas com modificações dessas variáveis não mostraram influência significativa sobre o resultado inicial.

Após análise do gráfico de tornado, foram utilizadas as quatro variáveis de maior impacto no resultado do modelo para realizar a análise de sensibilidade probabilística; são elas:

probabilidade de melhora com fluconazol, probabilidade de morte dado melhora com fluconazol, probabilidade de melhora com caspofungina e probabilidade de morte dado não melhora com fluconazol.

Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados obtidos para custo e efetividade mostram-se concordantes aos obtidos na análise basal, o que confirma sua robustez e consistência. A Figura 4 apresenta os resultados das 10.000 simulações realizadas no modelo. Foi observado que apenas dois pontos estão no 1º quadrante, o que define a caspofungina como tecnologia dominada pelo fluconazol. Além disso, ambos estão acima do limite definido como aceitável para pagamento de uma nova tecnologia, ou seja, mesmo considerando todas as situações do modelo não há um benefício da caspofungina que justifique seu alto custo.

## Discussão

Candidemia é uma das causas mais comuns de infecção na corrente sanguínea em hospitais terciários de diferentes países do mundo (Martin *et al.*, 2003, Pfaller *et al.*, 2001, Marchetti *et al.*, 2004 e Wisplinghoff *et al.*, 2004). Além da alta letalidade, a ocorrência de candidemia é associada ao aumento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares em pacientes clínicos e cirúrgicos e pode ser considerado um grave problema de saúde pública (Macphail *et al.*, 2002, Rentz *et al.*, 1998, Pfaller *et al.*, 2007, Viudes *et al.*, 2002 e Olaechea *et al.*, 2004).

Instituir estratégia de intervenção precoce indiscriminadamente pode expor muitos pacientes sem candidemia a agentes antifúngicos, aumentando os riscos de morbidade relacionada à toxicidade do medicamento, os custos do cuidado e contribuindo para o surgimento acelerado de resistência a estes agentes (Golan *et al.*, 2005).

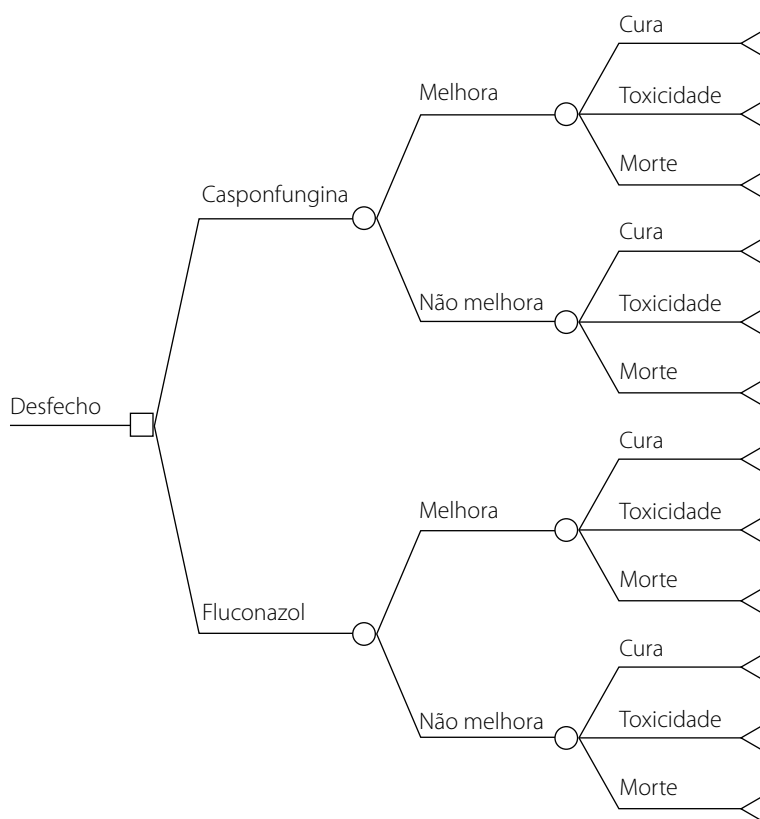
Portanto, definir uma estratégia de tratamento empírico adequada, que não dependa do resultado positivo da hemocultura, não é uma tarefa simples e poucos estudos clínicos examinaram cuidadosamente o impacto das diferentes estratégias (Pappas *et al.*, 2009).

O fluconazol, antifúngico do grupo dos azólicos, possui amplo espectro de ação e dominou o uso clínico durante quase três décadas. Porém, o aparecimento de resistência em espécies de *Candida* antes sensíveis impulsionou o desenvolvimento e a utilização de novos antifúngicos, como a caspofungina. Esta foi introduzida no mercado brasileiro em 2001 e obteve ótima aceitação na prática clínica pelos médicos intensivistas para tratamento de infecções fúngicas invasivas (Mora-Duarte *et al.*, 2002 e Walsh *et al.*, 2004).

Diante do cenário de recursos financeiros e terapêuticos limitados, o objetivo deste trabalho foi avaliar a custo-efetividade da caspofungina comparada ao fluconazol no tratamento empírico de pacientes em pós-operatório de cirurgia

**Tabela 1.** Tabela das probabilidades obtidas para a construção da árvore

Evento Intervenção	Probabilidade	Fonte
Melhora Caspo	63,64%	Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Melhora Fluco	69,28%	Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997
Morte Anfotericina	47,84%	Colombo <i>et al.</i> , 2006
Morte Melhora Fluco	46,31%	Colombo <i>et al.</i> , 2006 Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997
Morte Melhora Caspo	51,81%	Colombo <i>et al.</i> , 2006 Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Morte Não Melhora Fluco	75,92%	Parkins <i>et al.</i> , 2007
Morte Não Melhora Caspo	84,93%	Parkins <i>et al.</i> , 2007
Tox. Melhora Fluco	7,3%	Rex <i>et al.</i> , 1994
Tox. Melhora Caspo	4,21%	Mora-Duarte <i>et al.</i> , 2002
Tox. Não melhora	9,78%	Rex <i>et al.</i> , 1994 Phillips <i>et al.</i> , 1997



**Figura 1.** Árvore de decisão criada para análise custo-efetividade da caspofungina comparada ao Fluconazol

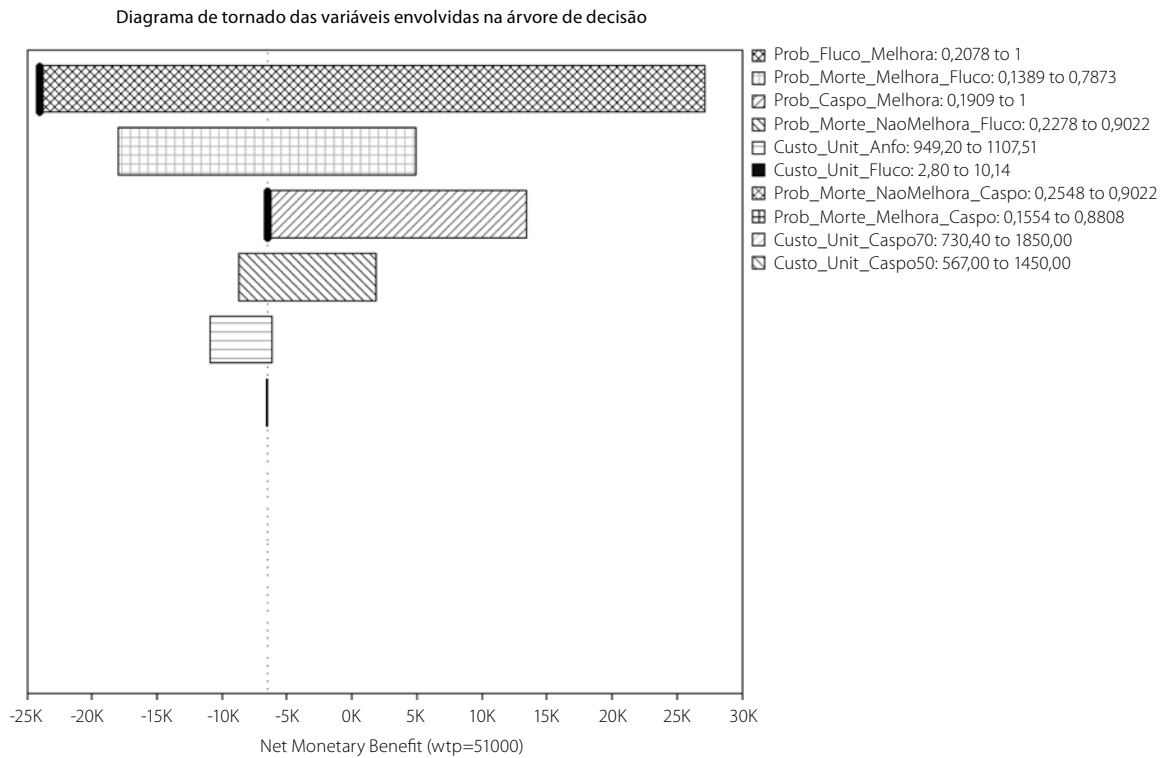


Figura 2. Gráfico de tornado

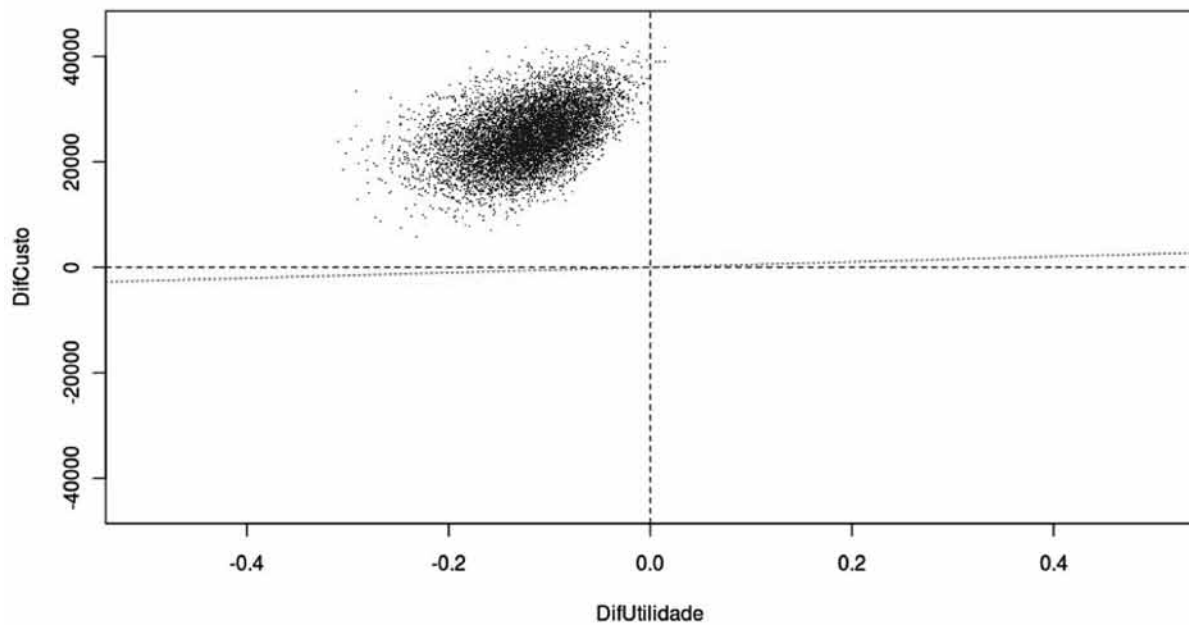


Figura 3. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

cardíaca sob perspectiva do SUS. Este grupo de pacientes constitui uma população clinicamente relevante em nossa instituição, já que foram submetidos a procedimentos invasivos e estão expostos a múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas e para quem a terapia antifúngica precoce é frequentemente iniciada ou debatida entre a equipe assistencial.

Para o objetivo deste estudo, utilizou-se como medida de efetividade óbito por candidemia. As taxas de letalidade descritas nos ensaios clínicos randomizados não traduzem aquela observada na prática clínica diária. Portanto, foi preciso inserir no modelo um nó de probabilidade que previsse a falha da terapia antifúngica inicial escolhida e, conseqüentemente, o início de um segundo tratamento antifúngico e o impacto desse evento no desfecho óbito.

Pela análise de sensibilidade determinística, apenas probabilidades de melhora muito altas para caspofungina (maior que 80,68%) ou muito baixas para fluconazol (menor que 53%) alterariam o resultado inicial do modelo, isto é, tornaria a caspofungina a intervenção mais custo-efetiva. Nenhum dos estudos clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da caspofungina na terapia empírica apresentaram tais probabilidades (Walsh *et al.*, 2004 e Maertens *et al.*, 2010).

A exposição prévia a um azol aumenta o risco de fungemia causada por espécies resistentes ou com suscetibilidade diminuída ao fluconazol (Garnacho-Montero *et al.*, 2010 e Leroy *et al.*, 2009) e, neste cenário, o uso da caspofungina como terapia de primeira escolha deve ser considerado. Porém seu uso deve ser prescrito com cautela, já que a utilização indiscriminada e excessiva pode levar ao aparecimento de espécies resistentes a esta classe de antifúngicos, como já tem sido demonstrado em diversos estudos (Zimbeck *et al.*, 2010, Kahn *et al.*, 2007, Perlin, 2007 e Hakki *et al.*, 2006).

Apesar de ter sido considerada a estratégia mais custo-efetiva no estudo de Golan e colaboradores, 2005, a caspofungina apresentou um valor de custo-efetividade incremental muito acima do limiar considerado aceitável no estudo (R\$50.000), ou seja, há pouca efetividade incremental para justificar o alto custo da caspofungina quando comparada ao fluconazol. Segundo o autor, em pacientes de terapia intensiva com suspeita de infecção fúngica invasiva, a terapia empírica com fluconazol reduz a mortalidade a um custo aceitável, corroborando com o resultado da nossa análise (Golan *et al.*, 2005).

A maior limitação de um modelo de decisão está relacionada à acurácia das estimativas de probabilidades usadas no modelo (Golan *et al.*, 2005). Neste sentido, vale ressaltar que os dados utilizados no modelo foram obtidos de estudos clínicos randomizados cuja população alvo mais se aproximava dos pacientes adultos em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Foram excluídos estudos com pacientes neutropênicos, submetidos a transplante de medula óssea e portadores do vírus HIV.

Os custos considerados no modelo são da rede pública de saúde, diferente do praticado na saúde suplementar, o que limita a extrapolação do resultado desta análise para o cenário do setor privado.

## Conclusão

No cenário estudado, que corresponde ao posicionamento de mercado atual e ao desempenho dos antifúngicos nas últimas duas décadas, o fluconazol foi mais custo-efetivo que a caspofungina no tratamento empírico da Candidemia em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Portanto, não há justificativa para a eleição da caspofungina como droga de primeira linha para uso empírico, exceto em pacientes com exposição prévia a azóis.

## Referências bibliográficas

- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):25-31.
- Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Aznar-Martin J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Aug;54(8):3149-54.
- Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 20;143(12):857-69. (Golan et al., 2005)
- Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jul;50(7):2522-4.
- Kahn JN, Garcia-Effron G, Hsu MJ, Park S, Marr KA, Perlin DS. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* isolate due to modification of glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 May;51(5):1876-8.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1612-8.
- Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses.* 2002 Jun;45(5-6):141-5.
- Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 May;29(5):415-20.
- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):311-20.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
- O'Hagan T. Sheffield Elicitation Framework. Disponível em: <<http://www.tonyohagan.co.uk/>>. Acesso em: 14 de Setembro de 2011.
- Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Apr;23(4):323-30.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1;48(5):503-35.

- Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Sep;60(3):613-8.
- Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007 Jun;10(3):121-30.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* 2001 Sep;39(9):3254-9.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63.
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 May;16(5):337-45.
- Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):781-8.
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med.* 1994 Nov 17;331(20):1325-30.
- Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Nov;21(11):767-74.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
- Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
- Zimbeck AJ, Iqbal N, Ahlquist AM, Farley MM, Harrison LH, Chiller T, et al. FKS mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from U.S. population-based surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Dec;54(12):5042-7.



# Análise de minimização de custos da tadalafila no tratamento da hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde

*Cost-minimization analysis of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension under the perspective of the Brazilian Public Health Care System*

Bernardo Lembo Conde de Paiva<sup>1</sup>; Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro<sup>1</sup>;  
Roberta Arinelli Fernandes<sup>2</sup>; Maíra Libertad Soligo Takemoto<sup>2</sup>

## Palavras-chave:

hipertensão arterial pulmonar, inibidor da fosfodiesterase E5, tadalafila, sildenafil, custo

## Keywords:

pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase inhibitor E5, tadalafil, sildenafil, cost

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar comparativamente os custos de tadalafila (TAD) e sildenafil (SIL) no tratamento de adultos com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Um modelo de custo-minimização foi desenvolvido utilizando os dados do ensaio Galié *et al.* para TAD para reconstruir as curvas de evolução dos pacientes para o estado "Piora Clínica", assumindo equivalência entre SIL e TAD e comparando apenas custos. Duas diferentes estratégias para o tratamento da HAP foram comparadas: TAD 40 mg ao dia (dose fixa) e SIL com dose variável (inicial de 60 mg). Os custos foram contabilizados para o horizonte de tempo de um ano. Os dados de custo foram obtidos dos valores de reembolso do SUS. **Resultados:** No cenário de minimização de custos (eficácias similares), o modelo estimou um investimento adicional de R\$ 23,99 por ciclo de tratamento para substituir SIL por TAD, resultando em um custo incremental ao final do primeiro ano de R\$ 311,92, considerando doses fixas de TAD 40 mg/dia e SIL 60 mg/dia. Quando a dose média de sildenafil foi modificada (60 mg a 240 mg), o custo incremental variou de R\$311,92 a -R\$64.328,20 na análise de sensibilidade. **Conclusões:** Em um cenário em que as eficácias de tratamento foram consideradas similares entre TAD e SIL, o custo incremental da TAD versus a dose fixa de SIL (60 mg) foi positivo, porém, variando-se a dose de SIL até a dose máxima, observou-se significativa economia de recursos para o SUS.

## ABSTRACT

**Objectives:** To comparatively assess costs of tadalafil and sildenafil when used for treating adults with pulmonary arterial hypertension (PAH) under the perspective of the Brazilian Public Health Care System (BPHS). **Methods:** A cost-minimization model was built using the TAD data from the Galié *et al.* study to estimate curves of time to "Clinical Worsening", assuming efficacy equivalence between TAD and SIL, thus comparing only incremental costs. Two therapeutic strategies were compared: TAD 40 mg/day and SIL with flexible doses (starting in 60 mg/day). Costs were assessed for the 1 year time horizon. Unit costs were abstracted from BPSH reimbursement lists. **Results:** In the cost minimization analysis (assuming similar efficacy), the model estimated an incremental cost of BRL 23.99 per cycle of treatment when SIL is replaced by TAD, resulting in an yearly incremental cost of BRL 311.92 assuming TAD and SIL fixed doses of 40mg and 60 mg/day, respectively. When the average dose was ranged from 60 mg to 240 mg, the incremental cost varied from BRL 311.92 to -BRL 64,328.20 in the one-way sensitivity analysis. **Conclusion:** Assuming similar efficacy for TAD and SIL, the incremental cost of TAD versus 60 mg fixed doses of SIL was positive (higher costs), however doses of SIL up to 240 mg resulted in significant savings for the BPHS.

Recebido em 27/06/2012 Aprovado para publicação em: 11/07/2012

1 Eli Lilly, São Paulo, Brasil. 2 ANOVA, Rio de Janeiro, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: ANOVA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Fontes de financiamento: Esse estudo recebeu o suporte financeiro da Eli Lilly do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Autor correspondente: Roberta Monteiro, Av. Morumbi, 8264 – Brooklin – São Paulo – SP – CEP: 04703-002, Tel.: +55 11 2144-6914, E-mail: roberta.monteiro@lilly.com.

## Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma condição patológica progressiva e debilitante, caracterizada pelo aumento na resistência da circulação pulmonar. Pode ser definida, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Avaliação e Terapêutica da Hipertensão Pulmonar como pressão sistólica pulmonar e pressão média acima de 30 e 25 mmHg, respectivamente, em repouso ou pressão sistólica pulmonar acima de 35 mmHg e pressão média pulmonar superior a 30 mmHg, durante o esforço. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005). Já a sociedade norte americana de cardiologia utiliza como parâmetros a elevação sustentada da pressão arterial pulmonar média acima de 25 mmHg, pressão capilar pulmonar, pressão atrial esquerda ou pressão no ventrículo esquerdo ao final da diástole acima de 15 mmHg e resistência vascular pulmonar acima de 3 unidades Wood (McLaughlin *et al.*, 2009). Seu diagnóstico é realizado, na maior parte dos casos, em fases avançadas da doença. A atual possibilidade de suspeição diagnóstica através de métodos não invasivos como a ecocardiografia bidimensional com Doppler faz com que seu diagnóstico se torne mais comum na prática clínica.

Os principais sintomas são dispneia, dor torácica aos esforços, síncope, edema e intolerância ao exercício, (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005; Voelkel *et al.*, 2006) geralmente causados pelo baixo débito cardíaco, de caráter progressivo e indicativo de disfunção ventricular direita secundária. A fisiopatologia da HAP envolve a remodelação vascular, como resultado de eventos como vasoconstrição, proliferação celular e trombose, culminando em obstrução do lúmen das artérias. (McLaughlin *et al.*, 2009). O aumento na resistência vascular pulmonar leva à disfunção no ventrículo direito, comprometimento das atividades diárias e, em fase mais avançada, à morte prematura. (Voelkel *et al.*, 2006)

A hipertensão arterial pulmonar é classificada como idiopática, familiar ou secundária a alguma condição, como doenças do tecido conjuntivo, *shunts* congênitos sistêmico-pulmonares, hipertensão porta, infecção pelo vírus HIV, anemia falciforme, hepatopatia crônica e exposição a toxinas ou medicamentos como, por exemplo, os anorexígenos. (Simonneau *et al.*, 2009) Sua incidência é estimada em 1-7 casos por milhão de habitantes, por ano. (Humbert *et al.*, 2006; Peacock *et al.*, 2007; Rich *et al.*, 1987). Porém, acredita-se que a real epidemiologia da HAP e seu impacto ainda sejam desconhecidos e subestimados. Dados dos Estados Unidos da América reportam sobrevida mediana de 2,8 anos para a HAP idiopática, anteriormente à terapia alvo (D'Alonzo *et al.*, 1991) que, quando empregada, determina uma sobrevida de 4-5 anos. (Humbert *et al.*, 2010)

As estratégias de tratamento se baseiam na identificação e tratamento das patologias de base associadas à HAP, tratamento de suporte para a prevenção de eventos trombóticos

(anticoagulação oral contínua), manejo dos sintomas relacionados à falência cardíaca direita (com digoxina e diuréticos, por exemplo) e utilização individualizada de diferentes classes de vasodilatadores para a redução da resistência vascular pulmonar. As diversas classes podem ser utilizadas de forma concomitante, para que se obtenha um sinergismo no efeito terapêutico. Pacientes refratários ao tratamento medicamentoso podem ser submetidos a outras intervenções, como septostomia atrial e transplante pulmonar. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005)

O óxido nítrico é um vasodilatador potente com curta duração de ação e efeito relaxante sobre a musculatura lisa, através da produção de guanosina mono fosfato cíclica (GMPc). O GMPc é degradado pela enzima fosfodiesterase. Por ser um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase E5, a tadalafila (TAD) promove acúmulo intracelular de GMPc, o que causa vasodilatação mediada por óxido nítrico do sistema vascular pulmonar. O medicamento também possui efeito antiproliferativo na musculatura lisa dos vasos pulmonares. Entre a classe dos inibidores da fosfodiesterase E5, encontramos, atualmente disponível para dispensação pelo Sistema Único de Saúde, a sildenafil (SIL).

Pacientes não respondedores aos bloqueadores do canal de cálcio e aqueles em classe funcional II ou III segundo a *New York Heart Association* (NYHA) são candidatos ao tratamento com tadalafila. A infusão contínua de epoprostenol permanece como primeira opção para os pacientes em classe funcional IV, mas a associação de inibidores da fosfodiesterase E5 deve ser considerada naqueles sem melhora ou com piora clínica em vigência da monoterapia. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005)

Considerando esse cenário, o presente estudo teve como objetivo conduzir análise de custo-minimização comparando a tadalafila ao atual padrão de tratamento no SUS (sildenafil).

## Métodos

### População-alvo

Pacientes adultos com HAP com indicação de tratamento com inibidores da fosfodiesterase E5 (tadalafila ou sildenafil). (Galiè *et al.*, 2009)

### Desenho do estudo e tipo de análise

Baseada em um modelo de decisão, uma análise de custo-minimização foi desenvolvida assumindo que o desfecho primário dos estudos comparando inibidores da fosfodiesterase E5 (distância percorrida em 6 minutos) são considerados similares na prática clínica. (Galiè *et al.*, 2006; Galiè *et al.*, 2009) Os ensaios clínicos das medicações indicam um benefício da tadalafila sobre o placebo em termos do desfecho composto

piora clínica (óbito, mudança de classe funcional, hospitalização por piora clínica ou início de nova terapia para HAP). Na ausência de comparações *head to head*, optou-se por assumir, no cenário base de análise, eficácias similares para as duas medicações, considerando o desfecho primário dos estudos.

No modelo, duas diferentes estratégias para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar foram comparadas: tadalafila 40 mg ao dia (dose fixa) e sildenafil com dose inicial de 60 mg. O esquema utilizado para TAD foi aquele descrito na bula brasileira do produto, composto por doses diárias fixas de 40 mg. Para SIL, a dose atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde em sua tabela de reembolso é de 60 mg diários (3 comprimidos de 20 mg da medicação), porém publicações brasileiras (Barreto *et al.*, 2005; Franchi *et al.*, 2010) indicam que a dose de sildenafil é variável e pode ser ajustada a critério médico até uma dose máxima de 240 mg/dia, sendo frequente o emprego de dosagens maiores do que 60 mg/dia. Por essa razão, no caso base, assumiu-se que 100% dos pacientes fariam uso de 60 mg/dia, sendo que esse percentual foi variado na análise de sensibilidade.

### Modelo de decisão

Um modelo de decisão foi construído para simular o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com uma das duas estratégias em análise, para conduzir uma análise de custo-minimização (ACM), ou seja, assumindo eficácias similares, foram contabilizados apenas os custos de tratamento.

O modelo de decisão desenvolvido em Microsoft Excel 2007 utilizou os dados do ensaio Galié *et al.* (2009) para TAD para reconstruir as curvas que representam a evolução dos pacientes para o estado "Piora Clínica", a partir do gráfico disponibilizado na publicação Galié *et al.* (2009) e assumindo equivalência entre SIL e TAD. A partir desses dados, foram estimadas as proporções de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo e os custos correspondentes à permanência no estado correspondente por um ciclo. Foram contabilizados, pela duração do horizonte temporal de 1 ano, os períodos de tempo estimados em que os indivíduos permaneceriam em cada estado de saúde, com o objetivo de estimar os custos de permanência em cada estado ao longo do modelo.

Os seguintes estados de saúde estão contemplados no modelo: Piora Clínica, Estabilidade/Melhora Clínica e Óbito. Para estimar a taxa de mortalidade no modelo, foram empregados dados de estudos observacionais que reportaram o risco de óbito segundo classe funcional de HAP. No modelo, assumiu-se que os pacientes no início do estudo apresentavam classe funcional III, uma vez que cerca de 70% dos pacientes no estudo Galié *et al.* (2009) foram classificados desta forma, e que, ao apresentarem piora clínica, evoluíram para classe funcional IV. Desse modo, o risco de óbito é condicio-

nal à gravidade da doença, sendo mais alto entre aqueles classificados como classe IV.

A duração do ciclo adotada foi de 4 semanas em um horizonte de tempo de 1 ano. Não foi aplicada taxa de desconto para custos ou benefícios dado o horizonte temporal de análise restrito, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde.

### Perspectiva do estudo

A perspectiva adotada para a avaliação econômica foi a do Sistema Único de Saúde como órgão comprador de serviços, conforme definido pela Diretriz específica do Ministério da Saúde. Consequentemente, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público foram computados, considerando-se os itens de reembolso previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS como referência de cobertura, o Preço Máximo de Venda ao Governo e os valores de compra disponíveis no Banco de Preços em Saúde (versão 2008), quando aplicáveis.

### Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado para esse estudo foi de 1 ano, considerado adequado para contemplar a ocorrência de piora clínica nos pacientes em tratamento para hipertensão arterial pulmonar. Adicionalmente, os estudos clínicos randomizados disponíveis seguiram os pacientes por horizontes curtos de tempo (até 16 semanas) e, para garantir simulações e extrapolações mais consistentes e validações do modelo com base em dados de mundo real, considerou-se como abordagem mais conservadora manter o horizonte temporal em 12 meses, com ciclos de 4 semanas.

### Dados Clínicos

Revisão da literatura identificou que, para o desfecho primário avaliado nos estudos, ambas as tecnologias poderiam ser consideradas comparáveis e, por isso, os dados de interesse para a ACM são principalmente os dados de custo apresentados a seguir. Para a estimativa de custo, foram utilizados os dados extraídos da curva de Kaplan-Meier que estimou a proporção de pacientes em piora clínica em cada intervalo de tempo no estudo Galié *et al.* (2009) até o final do seguimento, com 16 semanas. Essas curvas de sobrevivência foram reconstruídas utilizando-se os valores do gráfico para as semanas 0 a 16 e, a partir desses dados, foram feitas extrapolações exponenciais para o horizonte de 52 semanas (1 ano), assumindo SIL equivalente ao grupo tratado com TAD no estudo Galié *et al.* (2009).

Para o cálculo da probabilidade de transição para o estado óbito, foram consideradas, como mencionado anteriormente, as taxas de mortalidade segundo classe funcional (III e IV) conforme reportado por Barst *et al.* (2006). Segundo o

estudo, a probabilidade de sobrevida em 1 ano de pacientes com classe funcional III é de 88%, contra 71% entre os pacientes classe IV. O risco anual de óbito foi convertido em um risco mensal aplicado aos pacientes em todos os estados do modelo segundo sua classe funcional (probabilidade mensal de óbito = 0,2455% e 0,6565% para classes III e IV, respectivamente). No modelo, assumiu-se que os óbitos ocorrem ao final do ciclo, sendo que os pacientes que transitam para esse estado recebem os custos e efetividades correspondentes ao ciclo. Os percentuais de piora clínica nas semanas 4, 8, 12 e 6 foram retirados do estudo Galié *et al.* (2009) e estimados em 97,47%, 96,20%, 96,20% e 94,94%, respectivamente. A probabilidade semanal de óbito para os pacientes em classe III e IV foi calculado em 0,2455% e 0,6565%, a partir dos dados de Barst *et al.* (2006).

Para a finalidade de comparar custos, considerou-se, a partir de validação dos especialistas, que a maioria dos eventos adversos reportados nos estudos não tem impacto significativo nos custos de tratamento na perspectiva da fonte pagadora.

### Dados de custo

Foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, enquanto fonte pagadora na esfera federal (comprador de serviços de saúde). Essa abordagem foi selecionada em razão da tecnologia em análise possuir características que, no âmbito da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a habilitam para inclusão na referida Tabela, conforme definido no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (portaria 2.981 de 2009). Sob essa justificativa, a medida de valoração dos custos dos comparadores utilizada foram os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes recursos identificados, conforme apresentados no Sistema de Gerenciamento da Tabela SUS (SIGTAP), competência junho de 2011. Dado o horizonte de análise de um ano, não foi aplicado desconto a valor presente para custos e benefícios.

O valor utilizado para a SIL refere-se ao atual valor de reembolso do produto na Tabela SUS, na qual está disponível para a mesma indicação terapêutica. Essa abordagem busca simular cenários de custo compatíveis com as estimativas realizadas no momento da incorporação da tecnologia pelo próprio Ministério da Saúde. Os custos relacionados à realização de exames, procedimentos, consultas e hospitalizações, quando aplicáveis, foram obtidos através do Sistema de Informação Hospitalar considerando-se o valor disponível no SIGTAP. Estes custos estão apresentados na Tabela 1.

Com relação aos custos de aquisição de medicamentos, considerando a possibilidade de doses variáveis de SIL de acordo com a prescrição médica e evolução clínica do pa-

cientes, duas estratégias de custeio do medicamento foram empregadas, baseando-se na dose média consumida pelos pacientes em uso ou na distribuição dos pacientes entre as diferentes doses de SIL consideradas no modelo (60, 120 e 240 mg/dia). No caso base, assumiu-se 100% dos pacientes em tratamento com SIL 60 mg/dia. Nos cenários alternativos, é possível variar esse valor para testar o impacto da dose de SIL diária nos resultados de custo incremental. Os custos de aquisição de medicamentos considerados estão demonstrados na Tabela 1.

Considerando o caso base, os custos por estado de saúde incluído no modelo foram estimados, para TAD, em R\$ 1.776,46 e R\$ 1.886,57 para melhora clínica ou estabilidade e piora clínica, respectivamente e, para SIL, em R\$1.752,40 e R\$ 1.862,51. O custo do óbito intra-hospitalar foi estimado em R\$ 1.807,93 para ambos os grupos.

### Análise de sensibilidade

Para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais, conduziram-se análises de sensibilidade univariada, testando os parâmetros do modelo considerados mais susceptíveis a incertezas. Foram testados outros parâmetros, porém o parâmetro mais sensível do modelo foi a dose recebida pelos pacientes em uso de SIL. Adicionalmente, foram variados os parâmetros clínicos utilizados para definição dos custos de tratamento na análise de sensibilidade probabilística.

## Resultados

### Avaliação de custo-minimização de TAD vs SIL

Os custos totais de tratamento com cada uma das estratégias, segmentados por categoria, bem como a proporção do custo correspondente a cada categoria de recurso, estão apresentados na Tabela 2.

Estes resultados indicam que, no caso base, assumindo um cenário de minimização de custos (eficácias similares), seria necessário um investimento adicional de R\$ 23,99 por ciclo de tratamento para substituir SIL por TAD, resultando em um custo incremental ao final do primeiro ano de R\$ 311,92, considerando doses fixas de TAD 40 mg/dia e SIL 60 mg/dia.

### Análise de sensibilidade

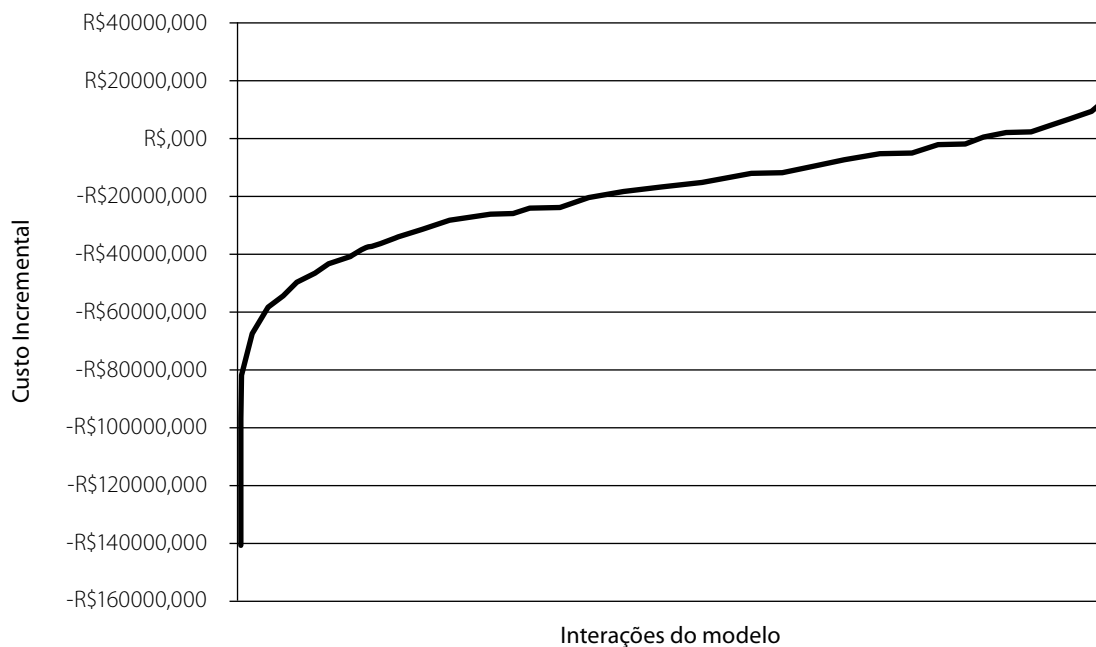
Diversos parâmetros foram testados na análise de sensibilidade univariada para avaliar as possíveis incertezas nas premissas e nos dados de entrada empregados no modelo, conforme descrito na sessão Métodos. O parâmetro que demonstrou maior impacto no tratamento foi a dose média de SIL, uma vez que acréscimos de qualquer ordem na dose média do medicamento alteraram o resultado de um custo incremental positivo para uma economia de recursos com a

**Tabela 1** - Custo em reais considerados no modelo, Brasil, 2010-2011

<b>Tratamento ambulatorial da HAP classe funcional 3 (sem piora)</b>					
	<b>% em uso no ciclo</b>	<b>Quant.</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
Consulta com especialista	100%	0,5	R\$ 10,00	R\$ 5,00	SIGTAP
Diltiazem 60mg	100%	180	R\$ 0,08	R\$ 14,13	BPS 2008
Furosemida	100%	30	R\$ 0,01	R\$ 0,36	BPS 2008
Hemograma	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP
Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Tempo protrombina ativada (TAP)	100%	0,5	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP
Tempo tromboplastina parcial (PTT)	100%	0,5	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP
Cintilografia pulmonar	50%	0,1	R\$ 130,50	R\$ 5,44	SIGTAP
Tomografia de tórax	100%	0,1	R\$ 136,41	R\$ 11,37	SIGTAP
ECG	100%	0,5	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP
Ecocardiograma	100%	0,1	R\$ 39,94	R\$ 3,33	SIGTAP
Fisioterapia respiratória	100%	6	R\$ 6,35	R\$ 38,10	SIGTAP
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 90,30</b>	
<b>Tratamento ambulatorial da HAP classe funcional 4 (piora clínica)</b>					
	<b>% em uso no ciclo</b>	<b>Quant.</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP
Diltiazem 60mg	100%	180	R\$ 0,08	R\$ 14,13	BPS 2008
Furosemida	100%	30	R\$ 0,01	R\$ 0,36	BPS 2008
Hemograma	100%	0,5	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP
Ureia	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Creatinina	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Sódio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
Potássio	100%	0,5	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP
TAP	100%	0,5	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP
PTT	100%	0,5	R\$ 5,77	R\$ 2,89	SIGTAP
Cintilografia do miocárdio	50%	0,1	R\$ 383,07	R\$ 15,96	SIGTAP
Cintilografia pulmonar	100%	0,1	R\$ 130,50	R\$ 10,88	SIGTAP
Tomografia de tórax	100%	0,2	R\$ 136,41	R\$ 22,74	SIGTAP
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP
Fisioterapia respiratória	60%	16	R\$ 6,35	R\$ 60,96	SIGTAP
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 200,41</b>	
<b>Hospitalização</b>					
	<b>% em uso no ciclo</b>	<b>Quant.</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
Hospitalização sem óbito	N/A	1	R\$ 1.312,54	R\$ 1.312,54	SIH 2009
Hospitalização com óbito	N/A	1	R\$ 1.807,93	R\$ 1.807,93	SIH 2009
<b>Medicamento</b>					
	<b>% em uso</b>	<b>Doses/ciclo</b>	<b>Custo Unitário</b>	<b>Custo ciclo</b>	<b>Fonte</b>
Tadalafila 20 mg (40 mg/dia)	100%	56	R\$ 30,11	R\$ 1.686,16	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (60 mg/dia)	100%	84	R\$ 19,79	R\$ 1.662,10	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (120 mg/dia)	100%	168	R\$ 19,79	R\$3.324,20	CMED, 05/2011
Sildenafil 20 mg (240 mg/dia)	100%	336	R\$ 19,79	R\$6.648,39	CMED, 05/2011

**Tabela 2** - Custos totais de tratamento por paciente segundo categoria, SUS, Brasil, 2010-2011

Estado de Saúde	Tadalafila	Sildenafil	Incremental
Piora Clínica	R\$276,63	R\$273,10	R\$3,53
Melhora Clínica ou Estabilidade	R\$1.510,54	R\$1.490,08	R\$20,46
Hospitalização por Piora Clínica	R\$19,37	R\$19,37	R\$0,00
Óbito após Piora Clínica	R\$1,75	R\$1,75	R\$0,00
Óbito sem Piora Clínica	R\$3,78	R\$3,78	R\$0,00
<b>Custo total por ciclo</b>	<b>R\$1.812,08</b>	<b>R\$1.788,09</b>	<b>R\$23,99</b>
<b>Custo cumulativo anual</b>	<b>R\$23.360,22</b>	<b>R\$23.048,30</b>	<b>R\$311,92</b>



**Figura 1** - Distribuição das iterações segundo custo incremental observado (custo incremental vs. cenários de repetição do modelo)

substituição de SIL por TAD. A dose média foi variada desde 60 mg até 240 mg, em intervalos de 60 mg. O custo incremental foi de R\$311,92 para TAD versus SIL 60 mg e -R\$64.328,20 para TAD versus SIL 240 mg, na análise univariada.

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade probabilística incluíram os dados clínicos e o percentual de hospitalização em caso de piora clínica, bem como a dose média de SIL (variando de 60 a 240 mg/dia), tendo a média = 120 mg e assumindo uma distribuição gama. A média foi estabelecida em 120 mg para atender aos pressupostos da distribuição gama, porém, os parâmetros utilizados na análise resultaram em maior número de pacientes nas doses mais baixas. Foi feito um ajuste para garantir que a dose mínima de SIL recebida pelos pacientes no modelo fosse de 60 mg (pacientes cuja análise probabilística alocou doses abaixo de 60 mg foram corrigidos para SIL 60 mg/dia, obrigatoriamente).

O resultado obtido após 1.000 iterações evidenciou um custo incremental médio negativo (economia) de -R\$21.608,27, com desvio padrão de R\$19.492,92, conforme apresentado na Figura 1. A mediana foi de -R\$18.675,94 (IC 95% -R\$22.816,43 a -R\$20.400,10). Em apenas 10,70% dos cenários avaliados o custo incremental foi positivo, representando a necessidade de um investimento adicional para substituir SIL por TAD, na perspectiva da fonte pagadora pública.

## Discussão

A avaliação de custo-minimização realizada indicou, no caso base, um custo incremental de R\$ 311,92 para a tadalafila quando comparada à sildenafil, assumindo eficácia similar assim como descrita no estudo de Galíe *et al.* (2009) e uma dose fixa de sildenafil de 60 mg/dia. Como dados publica-

dos na literatura e as informações recebidas do painel de especialistas brasileiros realizado indicam grande variabilidade na dosagem de sildenafil em uso pelos pacientes na prática clínica, a análise de sensibilidade foi direcionada, principalmente, para testar o impacto de doses diferentes de sildenafil no custo incremental final. Pode-se observar que, em todos os cenários testados na análise univariada, o aumento da dose de sildenafil resultou em cenários **saving** para tadalafila, isto é, cenários em que se observa economia de recursos se adotada a nova medicação em substituição à atualmente disponibilizada no SUS.

Para avaliar o impacto dessa mudança, variou-se a dose média de sildenafil de 60 mg para 61 mg e, já nesse cenário hipotético, a tadalafila mostrou-se **cost-saving** ou poupadora de recursos, com custo incremental passando de R\$ 311,92 no caso base para -R\$47,19 (economia de R\$47,19 por paciente por ano) neste cenário hipotético. O mesmo comportamento pode ser observado na análise de sensibilidade probabilística, que variou, simultaneamente às probabilidades de piora clínica, hospitalização em caso de piora e óbito, além da dose média de sildenafil. Em apenas 10,70% dos cenários a tadalafila apresentou custo incremental positivo, sendo que, em nenhum dos cenários, esse custo ultrapassou o valor observado no caso base.

Dadas as evidências de benefício clínico da tadalafila sobre o placebo para o desfecho de piora clínica e da ausência de benefício clínico da sildenafil **versus** placebo para o mesmo desfecho, considera-se que a análise empreendida manteve uma perspectiva conservadora em relação à eficácia dos tratamentos para HAP comparados no modelo. O desfecho composto de piora clínica observado por Galié *et al.* (2009) combinava a ocorrência de óbito, piora da classe funcional, hospitalização por piora clínica e início de nova terapia para HAP. O desfecho que mais contribuiu para o resultado final foi a piora da classe funcional, evento que, conforme dados do estudo de Barst *et al.* (2006), está diretamente associado à maior probabilidade de óbito e, potencialmente, outros eventos graves que resultam em maior consumo de recursos.

Desse modo, caso uma análise de custo-efetividade fosse realizada utilizando Piora Clínica como desfecho, poderia se esperar um cenário favorável para tadalafila, assumindo comparação indireta tendo placebo como comparador comum. Na ausência de estudos de comparação direta entre as medicações, optou-se por um cenário conservador de minimização de custos.

Identifica-se como principal limitação desta avaliação econômica a inexistência de estudos de comparação direta entre a tadalafila e a sildenafil, o que resultou na necessidade de adotar premissas de eficácia similar entre as medicações, reduzindo uma potencial diferença de efeito entre as duas estratégias de tratamento. Considera-se como pontos

necessários que requerem maiores investigações os resultados comparativos entre as medicações para o desfecho de piora clínica, a condução de estudos observacionais para coleta de dados de utilização de recursos, e a produção de dados de efetividade obtidos do mundo real com pacientes brasileiros.

## Conclusão

Em um cenário em que as eficácias de tratamento foram consideradas similares entre TAD e SIL, o custo incremental da TAD versus a dose fixa de SIL (60 mg) foi positivo, porém, variando-se a dose de SIL até a dose máxima (240 mg), observou-se significativa economia de recursos a partir da incorporação de TAD no SUS.

## Referências bibliográficas

- Barreto, A. C.; Franchi, S.M.; Castro, C. R. P.; Lopes, A. A. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38 (2), 185–195.
- Barst, R. J.; Galie, N.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Jeffs, R.; Arneson, C.; et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.*, 2006; 28 (6), 1195–1203.
- D'Alonzo, G. E.; Barst, R. J.; Ayres, S. M.; Bergofsky, E. H.; Brundage, B. H.; Detre, K. M.; et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Int Med.*, 1991; 115 (5), 343–349.
- Franchi, S. M.; Barreto, A. C.; Cícero, C.; Regina, C.; Castro, P.; et al. Seguimento de dois anos em pacientes com hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.*, 2010; 94 (5), 671–677.
- Galié, N.; Ghofrani, H. A.; Torbicki, A.; Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Badesch, D. B.; et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.*, 2006; 354 (10), 1091–1093; author reply 1091–1093.
- Galié, N.; Brundage, B. H.; Ghofrani, H. A.; Oudiz, R. J.; Simonneau, G.; Safdar Z.; et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.*, 2009; 119 (22), 2894–2903.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V.; et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2006; 173 (9), 1023–1030.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V.; et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.*, 2010; 122 (2), 156–163.
- McLaughlin, V. V.; Archer, S. L.; Badesch, D. B.; Barst, R. J.; Farber, H. W.; Lindner, J. R.; et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College. *Circulation.*, 2009; 119 (16), 2250–2294.
- Peacock, A. J.; Murphy, N. F.; McMurray, J. J. V.; Caballero, L.; Stewart, S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.*, 2007; 30 (1), 104–109.
- Rich, S.; Dantzker, D. R.; Ayres, S. M.; Bergofsky, E. H.; Brundage, B. H.; Detre, K. M.; et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Int Med.*, 1987; 107 (2), 216–223.
- Simonneau, G.; Robbins, I. M.; Beghetti, M.; Channick, R. N.; Delcroix, M.; Denton, C. P.; et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 2009; 54 (1 Suppl), S43–54.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Rio de Janeiro: SBD. 2005.
- Voelkel, N. F.; Quaeke, R. A.; Leinwand, L. A.; Barst, R. J.; McGoon, M. D.; Meldrum, D. R.; et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.*, 2006; 114 (17), 1883–1891.

# Estudo de custo-efetividade de FOLFOX seguido de FOLFIRI versus 5-FU/LV seguido de irinotecano em pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil

*Cost-effectiveness Analysis of FOLFOX followed by FOLFIRI versus 5-FU/LV followed by Irinotecan for metastatic colorectal cancer in the Brazilian Public Health Care System*

Adriana Camargo de Carvalho, M.Sc.<sup>1</sup>; Emma Chen Sasse, M.D.<sup>1</sup>, M.Sc.; André Deeke Sasse, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

## Palavras-chave:

análise custo-benefício, neoplasias colorretais, quimioterapia, saúde pública

## Keywords:

cost-benefit analysis, colorectal neoplasms, drug therapy, public health

## RESUMO

**Objetivo:** A incorporação de novas tecnologias tem tornado insustentáveis os custos relacionados ao tratamento do câncer no mundo. O governo brasileiro recentemente revisou valores de reembolso na tentativa de incorporar regimes de quimioterapia mais modernos no sistema público de saúde. Nosso objetivo foi avaliar a custo-efetividade dos regimes disponíveis em 1ª linha para o tratamento do câncer colorretal antes e após a revisão. **Métodos:** O Modelo de Markov foi desenvolvido para avaliar desfechos de duas estratégias de tratamento do câncer colorretal avançado sob a perspectiva do SUS. A estratégia pré-revisão incluiu 5-fluorouracil e leucovorin (regime FU/LV) como tratamento de 1ª linha seguido de irinotecano na 2ª linha. A estratégia atualizada incluiu oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin (regime FOLFOX) seguida de irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin (regime FOLFIRI). A razão de custo-efetividade (ICER) por ano de vida ganho foi calculada comparando ambas as estratégias a suporte clínico exclusivo. **Resultados:** As estratégias pré-revisão e atualizada proporcionaram ganho estimado de 0,17 e 0,91 anos, respectivamente, quando comparadas a suporte, com ICERs de R\$50.504 e R\$73.626, respectivamente. Ao comparar a nova estratégia à anterior, o ganho foi de 0,74 anos, com um ICER de R\$78.188. Análise de sensibilidade sugere que a supressão do custo de internação associado à infusão contínua nos novos esquemas poderia tornar dominante a nova estratégia. **Conclusões:** Da perspectiva do SUS, a revisão dos valores de reembolso incorporou os novos regimes com questionável relação custo-efetividade. Avaliações econômicas de alternativas, como bomba de infusão domiciliar, quimioterapia oral e terapias alvo devem ser consideradas.

## ABSTRACT

**Background:** The increasing costs related to cancer treatment are becoming unsustainable to all major economies of the world. The Brazilian government recently reviewed reimbursement values in an attempt to incorporate modern chemotherapy regimens for cancer care in the public health system. Our objective was to evaluate the cost-effectiveness of first-line regimens available for colorectal cancer treatment before and after the review process. **Methods:** A Markov model was developed to quantify disease progression, mortality, and the costs of two advanced colorectal cancer treatment strategies from Brazilian public health care system perspective. The initial strategy

Recebido em: 05/06/2012 Aprovado para publicação em: 21/06/2012

1 Centro de Evidências em Oncologia – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP – Brasil  
2 Departamento de Oncologia Clínica – Radium Instituto de Oncologia – Campinas – SP

**Instituição onde o estudo foi executado:** Centro de Evidências em Oncologia – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – Campinas – SP – Brasil

**Fonte de financiamento:** Este trabalho não contou com nenhuma fonte externa de financiamento, sendo desenvolvido dentro de ambiente acadêmico independente

**Conflitos de interesse:** os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse

Este trabalho foi apresentado oralmente no HTAi 2011 – HTA for Health Systems Sustainability, no Rio de Janeiro, RJ, Brasil, em 28 de junho de 2011.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. André Deeke Sasse, Centro de Evidências em Oncologia (CEVON) da Universidade Estadual de Campinas, Av. Dr. Luis de Tella, 1515, Cidade Universitária, Campinas/SP, CEP: 13083-000, Tel.: (19) 8111-0546, Fax: (19) 3324-3036, Email: sasse@cevon.com.br



included 5-fluorouracil and leucovorin (FU/LV regimen) as first-line treatment followed by irinotecan monotherapy. The updated strategy included oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX regimen) as first-line therapy followed by irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life-year (LY) gained was calculated comparing both strategies to best supportive care (BSC). **Results:** The initial strategy showed an estimate of 0.17 LY gained with chemotherapy compared to the BSC only, with an ICER of R\$50,504/LY gained. The updated strategy showed an estimate of 0.91 LY gained, compared to BSC only, with an ICER of R\$73,626/LY. Compared to the initial strategy, the updated strategy led to 0.74LY gained, with an ICER of R\$78,188/LY gained. **Conclusions:** From the Brazilian public health care perspective, the reimbursement review does not allow the incorporation of the FOLFOX and FOLFIRI regimens in a cost-effective way. Reimbursement of infusion pumps, oral options, and targeted therapies must be taken into account.

## Introdução

Em meio a cenários de instabilidade macroeconômica e possibilidades de restrições orçamentárias, os gastos com saúde em todo o mundo continuam crescentes. Embora o Brasil esteja entre as dez maiores economias globais, a administração de um sistema público de saúde que se propõe a oferecer cuidados de saúde padrão para toda a população ainda é um desafio (Paim *et al.*, 2011).

Os recentes avanços tecnológicos contribuíram para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas mais efetivas, porém mais caras. Entre as mais notáveis, destaca-se o desenvolvimento de tratamentos para o câncer, que tem tido grande impacto nos custos em saúde. Contribuem para esse cenário tanto o aumento dos preços dos novos medicamentos quanto a extensão da duração dos cuidados aos pacientes oncológicos (Yabroff *et al.*, 2008).

O câncer colorretal (CCR) é uma das maiores causas de morte por neoplasias, em todo o mundo, com uma incidência anual de aproximadamente um milhão de casos, e uma mortalidade de mais de 500 mil por ano. Espera-se que o número total de casos aumente ao longo das duas próximas décadas, principalmente devido ao envelhecimento da população e da mudança dos hábitos de vida (Winawer, 2007). No Brasil, dados do INCA estimam que cerca de 28.000 pessoas sejam diagnosticadas com CCR a cada ano, levando a cerca de 11.000 mortes (INCA, 2010).

Desde 1988, o Brasil tem desenvolvido um dinâmico e complexo sistema de saúde pública (Sistema Único de Saúde - SUS), cujos princípios garantem a saúde como um direito do cidadão e um dever do estado (Paim *et al.*, 2011). O SUS está disponível para 100% da população, sendo que destes, 80% o utilizam como única opção em cuidado de saúde. Para tal serviço, o governo Brasileiro despende 3,5% do Produto Interno Bruto (PIB), enquanto outros países que dispõem de sis-

temas públicos de saúde gastam em média 6% (Brasil, 2008; Paim *et al.*, 2011).

No Brasil, o fornecimento de quimioterápicos se dá através dos hospitais e clínicas oncológicas habilitadas e credenciadas, que prescrevem e fornecem os medicamentos aos pacientes, solicitando posteriormente reembolso ao SUS. Estes estabelecimentos são ressarcidos pelo governo utilizando códigos da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Dentro desse sistema, são utilizadas tabelas de preços fixos classificadas por doença (CID-10), estágio e linha de tratamento – que na prática limitam a escolha dos medicamentos e esquemas terapêuticos. Como esses preços tabelados não sofriam reajustes desde 1998 até 2010, mesmo a incorporação de terapias razoavelmente modernas ao cenário público era um desafio (Mendis *et al.*, 2007; Paim *et al.*, 2011).

Considerando o tratamento paliativo de pacientes com CCR metastático, os valores prévios da APAC limitavam-se a cobrir opções de regimes desatualizados, tais como fluorouracil e leucovorin (FU/LV), tegafur-uracil (UFT) ou capecitabina. Atualizações importantes no padrão de tratamento, como a combinação de fluoropirimidinas com oxaliplatina ou irinotecano (Mendis *et al.*, 2007), e mais recentemente, as terapias-alvo com anticorpos monoclonais (bevacizumabe e cetuximabe), não poderiam ser incorporadas devido a limitações nos preços tabelados.

Em 2010, o Ministério da Saúde revisou os valores das APACs, possibilitando a incorporação de novos esquemas terapêuticos. Para o tratamento do CCR metastático, o maior valor reembolsável em 1ª linha tornou possível a cobertura dos esquemas FOLFOX ou FOLFIRI. Continua não sendo possível a incorporação dos anticorpos monoclonais aos esquemas quimioterápicos. De forma controversa, os métodos e critérios utilizados para o estabelecimento da nova tabela APAC não ficaram claros às esferas interessadas, e não fo-

ram baseados em estudos de custo-efetividade publicados. Considerando a limitação dos recursos financeiros existentes, é fundamental aumentar os benefícios em saúde, mas mantendo uma relação aceitável com os custos envolvidos. Análise de custo-efetividade é atualmente um método de avaliação econômica amplamente utilizado em todo o mundo para subsidiar a tomada de decisão em saúde, sob a ótica do valor relativo de uma tecnologia. O objetivo deste trabalho foi estimar a relação de custo-efetividade dos tratamentos disponíveis para CCR metastático, antes e após a revisão das tabelas APAC.

## Métodos

### Desenho do Estudo

Um modelo de Markov foi construído para quantificar custos e desfechos em um grupo de pacientes portadores de CCR metastático, submetidos a tratamento com FU/LV em 1ª linha, seguido por irinotecano em 2ª linha (estratégia pré-revisão), ou com FOLFOX em 1ª linha seguido de FOLFIRI em 2ª linha (estratégia pós-revisão). As estratégias foram comparadas entre si e também com suporte clínico exclusivo.

### Desfechos de Interesse

Os resultados são apresentados como anos de vida ganhos, e como a relação de custo-efetividade incremental (ICER), calculada com o custo adicionado para cada ano de vida ganho com determinada estratégia.

### Concepções Econômicas consideradas

Esta análise foi desenhada sob a perspectiva do SUS, com seguimento até o óbito de todos os pacientes. Custos e benefícios futuros tiveram um desconto anual de 5%. Preços e custos são apresentados em reais (R\$).

## Estratégias Comparadas

Para este modelo, duas estratégias foram comparadas com suporte clínico (Tabela 1). Embora haja várias outras sequências possíveis de tratamento, nossos modelos refletem a realidade de tratamento para o CCR metastático no sistema público de saúde, em concordância com a opinião de especialistas. A estratégia pré-revisão foi definida como o uso de FU/LV (infusão em bolus) na 1ª linha, seguida de monoterapia com irinotecano, na 2ª linha de tratamento. A estratégia incorporada (pós-revisão) foi definida como a utilização de FOLFOX em 1ª linha, seguido de FOLFIRI em 2ª linha de tratamento.

### Modelo de Markov

O software TreeAge Pro Suite 2011 foi usado para construir um modelo de transição de estados de saúde para estimar a efetividade e os custos das estratégias de manejo dos pacientes com CCR metastático (Figura 1). Uma vez em tratamento, os pacientes poderiam alocar-se em um dos quatro estados de saúde: (1) 1ª linha de tratamento; (2) suporte; (3) 2ª linha de tratamento ou (4) morte. Os pacientes se moviam entre os estados de saúde pré-determinados de acordo com probabilidades de transição, calculados para cada esquema terapêutico envolvido, em ciclos de três meses.

## Fontes de Dados

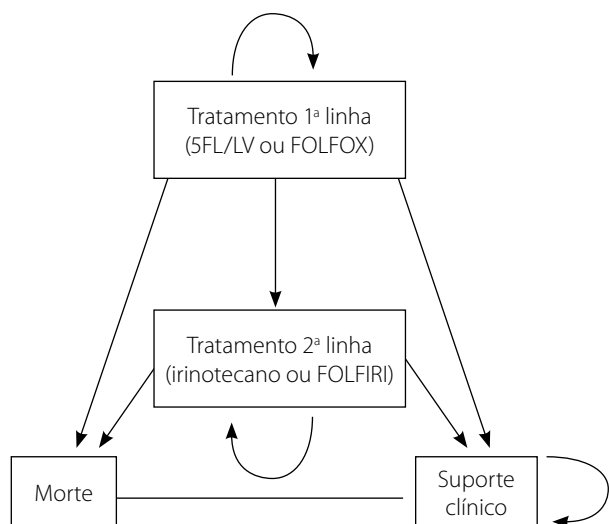
### Custos

Dados de recursos utilizados, custos associados com medicamentos, bem como exames laboratoriais, exames radiológicos, honorários médicos e internações foram obtidos de tabelas de preços oficiais regulamentadas pelo Ministério da Saúde para a APAC. Outros procedimentos, tais como o número de visitas, tipos e média de exames laboratoriais e de imagem necessários, foram estimados para ciclos de três meses, obtidos a partir de pesquisa de opinião de oncolo-

**Tabela 1.** Esquemas terapêuticos e custos de ambos os protocolos para CCR metastático considerados no modelo de Markov.

Estratégia	Regime			APAC preço (R\$)
Pré-revisão	Primeira Linha	5-FU/LV	5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> , LV 20 mg/m <sup>2</sup> diariamente por 5 dias, a cada 28 dias	571,50
	Segunda Linha	Irinotecano	Irinotecano 350 mg/m <sup>2</sup> , a cada 21 dias	2.224,00
Pós-revisão	Primeira Linha	FOLFOX	5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , LV 400 mg/m <sup>2</sup> , oxaliplatina 85 mg/m <sup>2</sup> e 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> em 46 h, a cada 14 dias	2.224,00
	Segunda Linha	FOLFIRI	5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> , LV 400 mg/m <sup>2</sup> , irinotecano 180 mg/m <sup>2</sup> e 5-FU 2400 mg/m <sup>2</sup> em 46 h, a cada 14 dias	2.224,00

5-FU:5-fluorouracil; LV: leucovorin; regime FOLFOX: oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorin infusional; regime FOLFIRI: irinotecano, fluorouracil e leucovorin infusional.



**Figura 1.** Modelo de Markov para tratamento do câncer colorretal metastático.

**Tabela 3.** Probabilidade de transição entre os estados de saúde usados no modelo.

Progressão	Estratégia pré-revisão	Estratégia pós-revisão
1ª linha → 2ª linha	0.1	0.1
1ª linha → Suporte	0.05	0.05
1ª linha → Morte	0.2	0.07
2ª linha → Suporte	0.295	0.49
Suporte → Morte	0.25	0.25
2ª linha → Morte	0.185	0.07

**Tabela 2.** Custos diretos estimados para cada estado de saúde avaliado.

Finalidade do gasto	Primeira-linha*		Segunda-linha*		Suporte*	Morte
	5-FU/LV	FOLFOX	Irinotecano	FOLFIRI		
Quimioterapia	R\$1.715	R\$6.672	R\$6.672	R\$6.672	-	-
Honorários	R\$66	R\$117	R\$117	R\$117	R\$97	-
Exames Laboratoriais	R\$76	R\$122	R\$122	R\$122	R\$41	-
Exames de Imagem	R\$414	R\$414	R\$414	R\$414	-	-
Hospitalização	R\$15	R\$6.600	R\$643	R\$6.600	R\$321	R\$321
Custo Total	R\$2.288	R\$13.925	R\$7.390	R\$13.925	R\$461	R\$321

\*Custo estimado para 3 meses, incluindo honorários, exames laboratoriais, exames de Imagem, e hospitalização.

5-FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorin; regime FOLFOX: oxaliplatina, leucovorin e 5-fluorouracil infusional; regime FOLFIRI: irinotecano, leucovorin e 5-fluorouracil infusional.

gistas de unidades públicas de saúde (Tabela 2). A necessidade de infusão contínua de fluorouracil, para administração dos esquemas FOLFOX e FOLFIRI, foi associada à necessidade de hospitalização, já que o sistema público não disponibiliza bombas de infusão domiciliares para os pacientes. Eventuais custos indiretos não foram incluídos neste estudo.

### Dados de Eficácia

As probabilidades de transição entre os estados de saúde (Tabela 3) foram calculadas utilizando dados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) obtidos de ensaios clínicos randomizados selecionados (Buroker *et al.*, 1994; Cunningham *et al.*, 1998; Fuchs *et al.*, 2003; Tsavaris *et al.*, 2003; Tournigand *et al.*, 2004; Madden *et al.*, 2005). Nos casos onde mais de um estudo estava disponível, foi seleciona-

do aquele que continha o maior tamanho de amostra. Para extração de dados de mortalidade em pacientes em tratamento clínico de suporte, foram utilizados dados de estudo randomizado comparando suporte com monoterapia com irinotecano em uma 2ª linha de tratamento (Cunningham *et al.*, 1998).

### Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER)

Para as duas diferentes estratégias, o ICER foi calculado como a razão entre a diferença dos custos e a diferença da expectativa de vida obtida. Três diferentes estratégias foram comparadas da seguinte forma:

1. Estratégia pré-revisão comparada com suporte;
2. Estratégia atualizada comparada com suporte;
3. Estratégia atualizada comparada com estratégia pré-revisão.

## **Análise de Sensibilidade**

Devido a algumas incertezas no modelo, análises de sensibilidade de sentido único foram realizadas para avaliar o impacto de um único parâmetro de variação nos resultados globais. Foi dada especial atenção ao impacto da hospitalização necessária para infusão contínua, o número de exames de imagem necessários, e a taxa de desconto anual.

## **Resultados**

Para o tratamento do CCR metastático a partir da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, seguindo nosso modelo, pacientes com CCR metastático ou inoperável recebendo tratamento de suporte apresentaram expectativa de vida de 10 meses. Pacientes dentro da estratégia pré-revisão (5FU/irinotecano) apresentaram expectativa de vida média de 12 meses (ganho absoluto de dois meses), enquanto pacientes recebendo FOLFOX/FOLFIRI apresentaram expectativa média de vida de cerca de 21 meses (ganho absoluto de 11 meses).

Nossa análise mostrou que o custo da estratégia prévia foi estimado em R\$10.232 por paciente, enquanto o custo da estratégia pós-revisão foi de R\$68.345. O custo de suporte foi estimado em R\$1.800 por paciente. A incorporação da estratégia utilizando FOLFOX/FOLFIRI resultou em um aumento do custo total de R\$58.113 por paciente. Os custos foram mais altos com a estratégia atualizada principalmente devido aos custos diretamente relacionados com valores APAC e hospitalização para a terapia de infusão de longa duração (Tabela 2).

Os ICERs para as comparações de interesse são apresentados a seguir, e detalhados na Tabela 4.

### **Estratégia pré-revisão vs suporte**

Neste modelo, a comparação entre estratégia inicial e suporte resultou em um ganho de sobrevivência de 0,17 anos para o braço intervenção, proporcionando uma relação de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$50.156 por ano de vida ganho.

### **Estratégia pós-revisão vs suporte**

A estratégia utilizando FOLFOX/FOLFIRI resultou em uma efetividade incremental de 0,91 anos (equivalente a 10,9 meses) de vida ganho, quando comparado a suporte. A ICER gerada foi de R\$73.626 por ano de vida ganho.

### **Estratégia pós vs pré-revisão**

Em uma comparação direta, a nova estratégia mostrou-se mais efetiva, com um ganho de 0,74 anos, ou 8,9 meses de vida ganho. Entretanto gerou um custo mais alto do que a

estratégia anterior, o que aumentou o ICER para R\$78.188 por ano de vida ganho.

## **Análise de Sensibilidade**

Quando o custo da hospitalização relacionada à infusão de FOLFOX/FOLFIRI foi excluído da análise, o ICER foi expressivamente reduzido quando comparado com a estimativa de custo original. De fato, esta análise mostrou uma dominância estendida da nova estratégia sobre a anterior, na qual a ICER foi de R\$35.413 por ano de vida ganho versus suporte. Outras análises de sensibilidade feitas não mudaram significativamente os resultados.

## **Discussão**

Atualmente, as principais economias do mundo vêm enfrentando importantes aumentos nos gastos com cuidados de saúde (Yabroff *et al.*, 2008). Neste cenário, evidências de qualidade, segurança e eficácia não são suficientes para sustentar a adoção de uma determinada tecnologia (Taylor *et al.*, 2004), bem como subsidiar a substituição de terapias obsoletas face às inovações tecnológicas. Estratégias de desinvestimento também têm sido discutidas em alguns países que buscam um melhor direcionamento do orçamento com uma contextualização dos benefícios oferecidos pelas intervenções já incorporadas, independentemente de quanto tempo elas têm sido utilizadas (Hollingworth *et al.*, 2011).

Estudos de custo-efetividade trazem uma relação entre os benefícios e os custos gerados por uma dada tecnologia, em comparação com outras alternativas disponíveis, orientando a tomada de decisão e alocação eficiente de recursos (Taylor *et al.*, 2004).

A decisão de incorporar uma nova tecnologia num sistema de saúde, principalmente quando financiada pelo Estado, depende do valor que a sociedade está disposta a pagar pelo benefício adicional alcançado (limiar) (Ortun-Rubio, 2001). Entretanto, o Brasil não tem um limiar formalmente estabelecido para substanciar decisões a respeito de incorporação de tecnologias.

De acordo com recomendações da Comissão de Macroeconomia da Organização Mundial de Saúde, uma intervenção pode ser considerada custo-efetiva quando o ICER estiver entre 1 e 3 vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (WHO, 2011). Usando este critério para o Brasil, o limite de custo-efetividade seria R\$ 54.621,00 por ano de vida ganho (dados de 2010) (Brasil, 2011).

Se nos basearmos neste limiar, nosso estudo mostrou que a recente revisão dos valores para a incorporação de tratamentos mais modernos para o CCR metastático no SUS não

**Tabela 4.** Razões de custo-efetividade incremental dos regimes anterior e atualizado, comparado a suporte.

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (em anos)	Efetividade Incremental (em anos)	C/E	C/E Incremental (ICER)
Suporte	R\$1.800	-	0.84	-	R\$2.145	-
Estratégia pré-revisão	R\$10.232	R\$8.431	1.01	0.17	R\$10.157	R\$50.156
Estratégia pós-revisão	R\$68.346	R\$58.113 (sobre estratégia pré-revisão)	1.75	0.74 (sobre estratégia pré-revisão)	R\$39.040	R\$78.188 (sobre estratégia pré-revisão)
		R\$66.546 (sobre Suporte)		0.91 (sobre Suporte)		R\$73.626 (sobre Suporte)

**Tabela 5.** Análise de sensibilidade com os custos de hospitalização relacionados à infusão de quimioterapia (razão de custo-efetividade para regimes selecionados).

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (em anos)	Efetividade Incremental (em anos)	C/E	C/E Incremental (ICER)
Suporte	R\$2.000	-	0.84	-	R\$2.145	-
Estratégia pré-revisão	R\$10.000	R\$8.000	1.01	0.17	R\$ 10.157	R\$50.156
Estratégia pós-revisão	R\$68.000	R\$58.000 (sobre estratégia pré-revisão)	1.75	0.74 (sobre estratégia pré-revisão)	R\$20.880	R\$35.413 (sobre suporte) (dominância estendida sobre estratégia pré-revisão)
		R\$67.000 (sobre suporte)		0.91 (sobre suporte)		

é custo-efetiva quando comparada com a estratégia anterior. A nova estratégia que associou o uso de oxaliplatina ou irinotecano mostrou um custo de R\$78.188 por ano de vida ganho, quando comparado com o regime inicial.

É importante salientar que esta análise possui algumas limitações. Para extração de dados referentes à eficácia, foram utilizados dados de diferentes ensaios clínicos randomizados, com diferentes coortes. Mesmo assumindo que as populações eram razoavelmente similares, do ponto de vista de fatores prognósticos, nem sempre estudos conduzidos com coortes diferentes podem ser comparados diretamente. Além disso, nosso modelo assumiu que em 1ª linha, 100% dos pacientes receberiam FOLFOX pela nova estratégia e, da mesma forma, 100% dos pacientes receberiam 5FU/LV, na estratégia anterior.

Outro ponto controverso é que utilizamos a expectativa de vida dos pacientes na avaliação de efetividade, sem considerar qualidade de vida. Apesar de os estudos de custo-utilidade serem mais completos, pois consideram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida (QALY), o Brasil possui escassez destes dados relativos ao câncer colorretal. Por este motivo, optamos por não utilizar dados de utilidade.

Do ponto de vista prático, vale ressaltar que os resultados de nosso estudo não nos permitem afirmar simplesmente

que a incorporação dos esquemas FOLFOX/FOLFIRI não é custo-efetiva. É mais adequado afirmar que, dentro do atual modelo de sistema de reembolso brasileiro, a atualização simples das tabelas APAC não permitiu a incorporação dos novos esquemas de forma custo-efetiva, principalmente por não levar em conta a necessidade de internação para infusão contínua. O alto impacto dos custos de hospitalização relacionada à infusão de quimioterapia em nossa análise sugere a necessidade de serem avaliadas outras alternativas. Bombas de infusão domiciliar, medicamentos orais equivalentes (como capecitabina e UFT) e mesmo anticorpos monoclonais devem ser considerados. Além disso, outros estudos avaliando a utilização de esquemas com infusão de 5FU em bolus (como FLOX e IFL) podem ser necessários.

Recentemente, o Ministério da Saúde tem demonstrado interesse crescente na elaboração de diretrizes clínicas de abrangência nacional (Brasil, 2010; Brasil, 2011). e declara que critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade devem ser utilizados no Brasil, para avaliação de incorporação de tecnologias. Apesar disso, este processo de avaliação vem sendo criticado, seja pela indefinição de prazos e critérios adotados, bem como, pela não disponibilização dos resultados à esferas interessadas (Ferraz *et al.*, 2011). Sabemos que a decisão sobre incorporação ou não de

drogas de alto custo envolve interesses múltiplos, como sociedades médicas, organizações de pacientes, indústria farmacêutica e governo. E isto exige que o processo de tomada de decisão seja transparente, em tempo hábil, e embasada pelas melhores evidências científicas disponíveis (Pichon-Riviere *et al.*, 2010; Goetghebeur *et al.*, 2011).

Usando o tratamento do CCR metastático como um exemplo de avaliação, acreditamos que a adoção de critérios claros e objetivos para a incorporação de medicamentos oncológicos torna possível minimizar os problemas de gestão e de alocação dos recursos disponíveis, que colocam em risco a sustentabilidade do sistema público de saúde. Nossos resultados corroboram com a percepção de que existem outros desafios a serem ultrapassados, além da restrição orçamentária.

## Conclusões

Da perspectiva do Sistema Único de Saúde, a atualização de valores de APAC feita pela nova proposta do Ministério da Saúde não permitiu a incorporação dos regimes quimioterápicos FOLFOX e FOLFIRI de maneira custo-efetiva. Estratégias que permitem a diminuição dos custos hospitalares devem ser discutidas, uma vez que as variáveis de eficácia encontram-se bem estabelecidas na literatura.

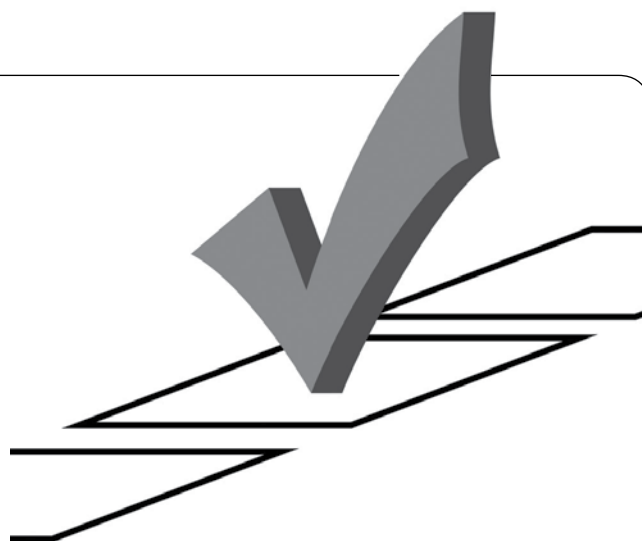
## Referências bibliográficas

- Brasil, Ministério da Saúde do. Ministério da Saúde do Brasil. Mais Saúde - Direito de Todos 2008 – 2011. 2008.
- Brasil, Ministério da Saúde do. Consolidation of health technology assessment in Brazil. 2010. *Rev Saude Publica* 44(2): 381-3.
- Brasil, Ministério da Saúde do. A new Brazilian Committee for Incorporation of Health Technologies and its impact on Public Health System. 2011. *Rev Saude Publica* 45(5): 993-6.
- Buroker, T. R., M. J. O'Connell, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. 1994. *J Clin Oncol.* 12(1): 14-20.
- Cunningham, D., S. Pyrhonen, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. 1998. *Lancet.* 352(9138): 1413-8.
- Ferraz, M. B., P. C. Soarez, et al. Health technology assessment in Brazil: what do healthcare system players think about it? 2011. *Sao Paulo Med J.* 129(4): 198-205.
- Fuchs, C. S., M. R. Moore, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. 2003. *J Clin Oncol.* 21(5): 807-14.
- Goetghebeur, M. M., M. Wagner, et al. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA): Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal. 2011. *Med Decis Making.*
- Hollingworth, W. and C. Chamberlain. NICE recommendations for disinvestment. 2011. *BMJ.* 343: d5772.
- INCA. Estimativa 2010 - Incidência de Câncer no Brasil. Retrieved 01/jul/2011, from <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
- Madden, M., P. Goldberg, et al. Double-blind randomised trial comparing 5-fluorouracil plus leucovorin to placebo for metastatic colorectal carcinoma. 2005. *Colorectal Dis.* 7(5): 507-12.
- Mendis, S., K. Fukino, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. 2007. *Bull World Health Organ.* 85(4): 279-88.
- Ortun-Rubio. El establecimiento de prioridades. 2001. *Atención Primaria.* 27(9): 673-76.
- Paim, J., C. Travassos, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. 2011. *Lancet.* 377(9779): 1778-97.
- Pichon-Riviere, A., F. Augustovski, et al. Health technology assessment for resource allocation decisions: are key principles relevant for Latin America? 2010. *Int J Technol Assess Health Care.* 26(4): 421-7.
- Taylor, R. S., M. F. Drummond, et al. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. 2004. *BMJ.* 329(7472): 972-5.
- Tournigand, C., T. Andre, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. 2004. *J Clin Oncol.* 22(2): 229-37.
- Tsavaris, N., N. Ziras, et al. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. 2003. *Cancer Chemother Pharmacol.* 52(6): 514-9.
- WHO. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Retrieved accessed in 04/Nov/2011, from [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html).
- Winawer, S. J. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. 2007. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 21(6): 1031-48.
- Yabroff, K. R., E. B. Lamont, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the United States. 2008. *J Natl Cancer Inst.* 100(9): 630-41.

## IATS divulga a lista dos candidatos selecionados para curso à distância

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo de investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização das tecnologias em saúde. Entendem-se como tecnologias em saúde: medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. O curso na modalidade em EaD é composto por 4 disciplinas, com carga horária total de 436 horas, e terá duração de 12 meses com início em agosto de 2012.

Confira a lista dos candidatos selecionados na página [www.iats.com.br/ead/](http://www.iats.com.br/ead/)



## Ministério da Saúde inclui nova vacina em calendário infantil

A partir de agosto, a vacina pentavalente estará disponível em toda a rede pública de saúde para bebês de dois, quatro e seis meses de idade. Com apenas uma dose, a nova vacina vai proteger as crianças contra cinco doenças (difteria, tétano, coqueluche, Haemophilus influenza tipo B e hepatite B). Atualmente, essa imunização é oferecida em duas vacinas separadas, ou seja, a tetravalente e a vacina contra a hepatite B.

O ministro da Saúde Alexandre Padilha reforça os benefícios gerados com a inclusão da pentavalente:

— As vacinas combinadas possuem vários benefícios, entre eles o fato de reunir, em apenas uma injeção, vários componentes imunobiológicos. Além disso, os pais ou responsáveis precisarão ir menos aos postos de vacinação, o que poderá resultar em uma maior cobertura vacinal.

A implantação da pentavalente no calendário deve gerar uma economia de R\$ 700 mil ao ano, devido à redução no preço da vacina, além da diminuição do custo de operacionalização (transporte, armazenamento, seringas e agulhas).

Com o novo esquema, além da pentavalente, a criança manterá os dois reforços com a vacina DTP (difteria, tétano, coqueluche). O primeiro a partir dos 12 meses e o segundo entre 4 e 6 anos. Mesmo assim, os recém-nascidos devem continuar recebendo a primeira dose da vacina hepatite B nas primeiras 12 horas de vida para prevenir a transmissão vertical.

No prazo de quatro anos, o Ministério da Saúde deverá transformar a pentavalente em heptavalente, com a inclusão das vacinas inativada poliomielite e meningite C conjugada.

Fonte: R7 Notícias – <http://noticias.r7.com>





## VII CONBRASS – CONGRESSO BRASILEIRO DE AUDITORIA EM SISTEMAS DE SAÚDE



18 e 19 de outubro de 2012 – Hotel Braston São Paulo - SP

Em sua sétima edição, o CONBRASS – Congresso Brasileiro de Auditoria em Sistemas de Saúde, reserva muitas novidades, dentre elas, dois *talk shows*: um a cargo da Dra. Giuseppina Pellegrini e convidados, com o tema: **“O Papel da Auditoria Médica e da Enfermagem nos Hospitais e Operadoras de Planos de Saúde”** e outro a cargo da Dra. Angélica Carlini e convidados, com o tema: **“Auditoria Médica e de Enfermagem – Aspectos Éticos e Legais”** abordando critérios éticos e legais no prontuário do paciente e como conciliar justiça entre Operadoras e Hospitais.

Além dos *talks shows*, haverá ainda o Prêmio CONBRASS, a Sessão Pôster, um coquetel no dia 18 de Outubro, em comemoração ao Dia do Médico, uma livraria e muitas outras novidades.



O temário preliminar de 2012 e a Ficha de Inscrição já estão publicados no site, bem como os valores do investimento para o evento.

O VII CONBRASS será realizado nos dias 18 e 19 de Outubro de 2012, no Hotel Braston São Paulo, Rua Martins Fontes, 220.

Demais informações podem ser obtidas pelos telefones: (11) 2097-1296/7817-0147 com Lia Bernardo - Coordenadora Executiva - e também por e-mail: [conbrass@conbrass.com.br](mailto:conbrass@conbrass.com.br) ou [lia@newstareventos.com.br](mailto:lia@newstareventos.com.br).

Reservas de hospedagem diretamente no hotel pelo e-mail: [reservasbraston@braston.com](mailto:reservasbraston@braston.com) com Patrícia Ueno, ou pelo telefone (11) 3156-2400 - Reservas.

### IV CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

12 - 15 Agosto 2012  
Salvador, BA

Formas de Contato	(71) 3183-8460
E-Mail	<a href="mailto:educacional@fapex.org.br">educacional@fapex.org.br</a>
Temas específicos	Preparações farmacêuticas Atenção primária à saúde Acesso à informação
Área Temática	Vigilância sanitária Assistência à saúde Saúde pública
Tipo de Evento	Congresso
Língua oficial	Português
Público alvo	Gestores em saúde Profissionais de saúde

### I SIMPÓSIO DE GERENCIAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS DO HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN

10 - agosto - 2012  
Auditório Kleinberger  
Av. Albert Einstein, 627 – 3º andar – Bloco D  
Estacionamento 3 – Morumbi  
São Paulo – SP – CEP 05652-000  
Mais Informações: (11) 2151-1001 | Opção: 1

### VI JORNADA NACIONAL DE ECONOMIA DA SAÚDE - ABRES

17 - 19 Outubro 2012  
Brasília - DF

Formas de Contato	Tel.: 55 61 3349-9884
E-Mail	<a href="mailto:vijornadabrasilia@gmail.com">vijornadabrasilia@gmail.com</a>
Temas específicos	Economia da saúde Financiamento em saúde Gestão em saúde Sistemas de saúde
Área Temática	Saúde pública
Tipo de Evento	Jornada
Língua oficial	Português
Público alvo	Gestores em saúde Profissionais de saúde Acadêmicos Estudantes
Observações	Envio de resumos de trabalhos entre 15 de junho e 28 de julho de 2012. Inscrições on-line a partir de 01 de agosto de 2012.
Eixos temáticos:	1. Financiamento dos sistemas de saúde 2. Gestão e regulação em saúde 3. Avaliação de sistemas, políticas, serviços e produtos em saúde 4. Saúde e desenvolvimento



Esta revista está chegando às suas mãos, graças ao patrocínio institucional das seguintes empresas:

*This journal is arriving at your hands thanks to the following companies institutional sponsorship:*



*Inovando em saúde*

