

Custo-efetividade da solução de polihexametilbiguanida e betaína (Prontosan®) versus solução fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Cost-effectiveness of polyhexamethylene biguanide 0,1% and betaine 0,1% solution (Prontosan®) versus saline for cleansing of chronic wounds under the Brazilian Private Health System perspective

Adriano Antonio Mehl¹, Luciana Lopes Mensor², Danielle Frassi Bastos², Camila Pepe³, Marcela Junqueira Brunelli³

RESUMO

Palavras-chave:

custo-efetividade, feridas crônicas, limpeza de feridas, sistema de saúde suplementar brasileiro, polihexametilbiguanida, polihexanida

Introdução: A presença de biofilmes em feridas crônicas atrasa seu processo cicatricial, tornando a limpeza do leito destas feridas um ponto crítico para este tipo de problema que, no mundo industrializado, apresenta incidência de 1 a 1,5% e representa dispêndio significativo no orçamento da saúde. Soluções à base de polihexametilbiguanida (polihexanida, PHMB) e betaína, por sua ação surfactante e preservativa, promovem melhor preparação do leito de feridas do que a tradicional solução fisiológica, evitando complicações, como infecções secundárias, que podem aumentar o tempo de cicatrização e o custo do tratamento destas feridas. **Objetivo:** Avaliar a custo-efetividade da solução de PHMB com betaína (Prontosan®, B.Braun) para limpeza de feridas crônicas de qualquer etiologia, no cenário brasileiro da saúde privada, comparada à solução fisiológica. **Método:** Revisão sistemática de literatura e avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário da solução de PHMB com betaína versus fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva da Saúde Suplementar Brasileira. **Resultados:** No cenário base da análise, as razões de custo-efetividade incremental foram negativas, destacando que a tecnologia avaliada representaria redução de custo total de tratamento. **Conclusão:** A incorporação do Prontosan® Solução pela Saúde Suplementar Brasileira, do ponto de vista econômico, mostra-se bastante factível, especialmente quando se desloca a comparação entre tecnologias do preço de aquisição para custo de tratamento. Sob uma perspectiva de custo-efetividade incremental, o uso de Prontosan® Solução na limpeza de feridas crônicas agregaria importante melhoria no manejo destas enfermidades, sem necessidade de investimento pela fonte pagadora.

ABSTRACT

Key-words:

cost-effectiveness, chronic wounds, wounds cleansing, brazilian supplementary health system, polyhexamethylene biguanide, polihexanide

Introduction: The presence of biofilms in chronic wounds is an important cause of delays in healing process, what makes the cleansing of these wounds beds a critical point for such problem management. In the industrialized world, there is almost 1 -1.5% of reported incidence of chronic wounds, representing significant costs for healthcare systems. Solutions based in the association of polyhexamethylene biguanide (polihexanide, PHMB) and betaine, due to its surfactant and preservative function, can better promote wounds beds preparation than the traditional saline, avoiding complications such as secondary infections that can enlarge healing times and treatment costs for these wounds. **Objective:** Evaluate cost-effectiveness of PHMB plus betaine solution (Prontosan®, B.Braun) for cleansing of chronic wounds from any etiology, compared to saline solution, under the scope of Brazilian private health system. **Method:** Systematic review of literature, cost-effectiveness and budget impact analysis of PHMB plus betaine solution versus saline under the perspective of Brazilian Supplementary Health System for cleansing of chronic wounds. **Results:** In the basic scenario of the technology under assessment, incremental cost-effectiveness ratios have shown negative results, reflecting reduction of total treatment costs. **Conclusion:** Incorporation of Prontosan® Solution by the Supplementary Health System in Brazil, in the economic point of view, has shown to be feasible, specially when the comparison is dislocated from acquisition prices to treatment costs. Under the perspective of incremental cost-effectiveness, the use of Prontosan® Solution would constitute an important improvement for management of chronic wounds, with no need of investment from payers.

Recebido em: 11/09/2013 – Aprovado para publicação em: 22/10/2013

Instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight – São Paulo, Brasil – Empresa do Grupo Resulta

1 Comissão de Feridas e Curativos no Hospital Pilar, Curitiba, Brasil; 2 Laboratórios B.Braun S/A, São Gonçalo, Brasil; 3 Medinsight, São Paulo, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O presente estudo foi integralmente financiado pelos Laboratórios B.Braun S.A., que participou do seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados, bem como da redação do presente manuscrito.

Conflito de interesses: AAM recebeu honorários de consultoria dos Laboratórios B.Braun S.A, detentor do registro do Prontosan® no Brasil e faz parte do Conselho Científico da Academia Aesculap no Brasil, além de ministrar treinamentos para a empresa; LLM e DFB são funcionárias dos Laboratórios B.Braun S.A; MJB e CP trabalham na Medinsight Decisions in Healthcare, empresa contratada pelos Laboratórios B.Braun S.A para revisão de literatura, modelagem econômica e análise de custo-efetividade apresentados neste artigo.

Endereço para correspondência: Luciana Mensor - Av. Eugênio Borges 1092, São Gonçalo, Rio de Janeiro – CEP. 24751-000. E-mail: lucianamensor@gmail.com

Introdução

Feridas crônicas constituem um problema significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. No mundo industrializado, cerca de 1 a 1,5% da população adulta apresentará um problema de ulceração. Isto representa de 2 a 4% do orçamento da saúde na Europa, por exemplo, um dado que tende a crescer com o aumento da população idosa e diabética (EWMA, 2010).

A presença de biofilmes em feridas crônicas tem ganhado aceitação crescente como uma causa importante do atraso do processo cicatricial (Phillips *et al.*, 2010), (Cooper & Okhiria, 2006) e (Schierle *et al.*, 2009). Entre as lesões crônicas mais comuns, as úlceras por pressão, úlceras vasculares e neuropáticas necessitam de tratamentos de longa duração, com custos elevados e grande chance de recidivas, sendo fontes de dor, depressão, redução da mobilidade e da capacidade para o trabalho, perda da autoestima e isolamento social, ou seja, graves transtornos individuais e coletivos (Ministério da Saúde, 2002).

Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico (Yamada, 1999), (Hess & Kirsner, 2003). A limpeza criteriosa permite assim a preparação do leito da ferida para receber a cobertura, outro importante componente do tratamento (Cutting, 2010).

Apesar de várias diretrizes de tratamento das feridas crônicas, como o Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas do Ministério da Saúde e a do grupo espanhol GENAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas), apontarem o uso do soro fisiológico como a melhor alternativa para o preparo do leito das feridas (Phillips *et al.*, 2010), (GENAUPP, 2003), evidências recentes mostram que a combinação de polihexametilbiguanida (polihexanida, PHMB), um agente conservante, com a betaína, um surfactante que reduz a tensão superficial das moléculas de biofilme e aumenta a capacidade da PHMB em penetrar em feridas com coberturas de difícil remoção, promove melhor desbridamento (Moore & Gray, 2007; Gray *et al.*, 2010; Yasuda *et al.*, 2003), e torna-se uma melhor opção na limpeza dessas feridas.

Considerando os dados de incidência da Organização Mundial da Saúde e da literatura científica mundial (OMS, 2010; Ferreira *et al.*, 2006), o número de brasileiros com cobertura privada de saúde que desenvolveriam úlceras crônicas em 2012 seria de mais de 917 mil pessoas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a custo-efetividade do Prontosan® para limpeza de feridas crônicas *versus* opções terapêuticas disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar, como a solução fisiológica.

Métodos

Foi realizada uma análise de custo-efetividade, comparando duas alternativas para limpeza do leito de feridas crônicas utilizadas em ambiente hospitalar: a) Solução Fisiológica (Cloreto de Sódio a 0,9%) 100/250 mL; b) Prontosan® Solução 350 mL.

Desfechos clínicos e dados epidemiológicos foram coletados a partir de revisão sistemática de literatura publicada até fevereiro de 2013. Custos aplicados no modelo foram coletados das listas de preços disponíveis ao mercado privado e publicadas no Brasil no mesmo período.

Descrição do modelo

O modelo econômico foi baseado em um Modelo de Markov, desenvolvido para acompanhar os pacientes com feridas crônicas até o final de sua vida, considerando transições por diferentes estados de saúde: paciente com ferida cicatrizada, paciente em tratamento de ferida crônica sem complicação, paciente em tratamento de ferida crônica com complicações (infecções bacterianas) e morte por qualquer causa (Figura 1).

O modelo foi composto de estados de saúde e suas possíveis transições, dentro das probabilidades atribuídas às

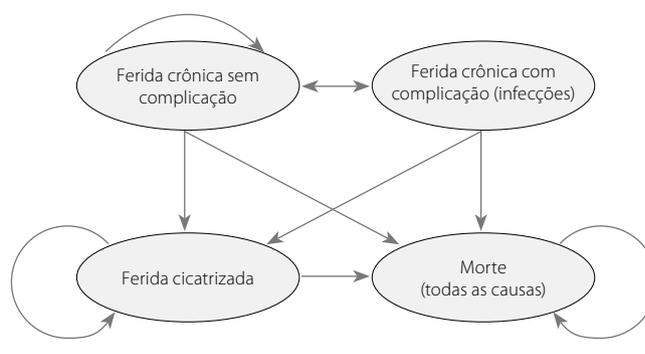


Figura 1. Modelo de Markov para tratamento de feridas crônicas

mesmas, e projetado em sequência cronológica com a finalidade de identificar problemas e respaldar as tomadas de decisão, considerando aspectos relacionados aos custos de procedimentos e tratamentos.

O modelo envolve aspectos como custos de procedimentos e tratamentos e estima desfechos de tratamentos por considerar probabilidades atribuídas a cada estado de transição às mesmas, e projetado em sequência cronológica com a finalidade de identificar problemas e respaldar as tomadas de decisão (Bremaud, 1999). O desfecho clínico considerado foi “Tempo Livre de Feridas”, em meses.

Parâmetros gerais do modelo

Foram considerados ciclos mensais, ou seja, a cada mês foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde selecionados ao longo de toda vida desses pacien-

tes ("Lifetime"), como forma de refletirem a evolução da condição clínica da doença.

O paciente inicia o tratamento no estado "Ferida crônica sem complicação" e, ao longo dos ciclos de Markov, pode permanecer nesse estado, ter a ferida cicatrizada, sofrer alguma complicação infecciosa ou morrer por qualquer causa. Pacientes cuja ferida cicatriza, podem permanecer sem recidiva, recidivar ou morrer por qualquer causa. Já aqueles que sofrem alguma complicação infecciosa, podem ser curados da infecção e continuar o tratamento, podem ser curados da infecção e ter a ferida cicatrizada ou morrer por qualquer causa. A probabilidade de transição para o estado de morte por qualquer causa foi ajustada para refletir a maior chance de morte inerente à população com quadro de feridas crônicas.

Como a análise extrapola o período de um ano, tanto valores de custo quanto de efetividade foram descontados ao seu valor no momento presente, de acordo com uma taxa padrão. Tal conduta se baseia no fato de que custos e resultados que ocorrem no futuro costumam receber da sociedade um valor no presente distinto daqueles incorridos ou obtidos no futuro, de acordo com o que se estabelece como sendo sua taxa de "preferência no tempo". A utilização da taxa de 5% ao ano empregada ao modelo em estudo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2009).

Dados de eficácia clínica

Para determinação das probabilidades de transição incluídas no modelo, foi realizada revisão sistemática da literatura em busca das melhores evidências científicas disponíveis até 06/11/2012 sobre a eficácia, a segurança e a relação de custo-efetividade da combinação de PHMB 0,1% + betaína 0,1% para limpeza do leito de feridas crônicas, considerando diferentes etiologias para as feridas, por meio de buscas nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, EMBA-SE e clinicaltrials.gov.

A estratégia de busca utilizou as palavras-chave "polihexanide wound" sem a utilização de filtros para aumentar o alcance da busca. Ao término da revisão da literatura, entre revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, revisões narrativas, avaliações econômicas, estudos retrospectivos e relatos de casos, 14 referências foram incluídas.

Em gerenciamento de feridas, há dados limitados originários de ensaios clínicos randomizados (ECR) e os dados existentes foram publicados antes de 2003. Tal escassez de dados leva a um aumento de relevância das modalidades de estudos como os observacionais e os coortes (EWMA, 2010). Dessa forma, e após analisar a qualidade das 14 evidências encontradas na revisão da literatura, a despeito de terem sido encontrados 2 ECRs, suas limitações de amostragem e vieses

de seleção e de atrito levaram à decisão dos autores por não utilizá-los nos pressupostos do modelo.

Assim, os dados de eficácia incluídos no modelo econômico apresentado (Tabela 1) foram retirados de dois coortes, com os resultados apresentados para um grupo de pacientes com úlcera venosa crônica de membros inferiores, tratados com polihexanida 0,1% + betaína 0,1% ou solução salina. Os desfechos apresentados nesses estudos foram aplicados diretamente no modelo desenvolvido, sem qualquer ajuste. Foi considerado que, a despeito do fato de que o processo cicatricial divirja entre pacientes com úlceras venosas de diferentes etiologias, como o tratamento em avaliação reflete apenas e tão somente etapas iniciais do gerenciamento de feridas crônicas, os resultados relacionados à limpeza e desbridamento de úlceras venosas de membros inferiores seriam reprodutíveis em todos os outros tipos de úlceras crônicas, tais como úlcera por pressão e pé diabético.

Os desfechos de interesse para alimentar a avaliação econômica foram: a) percentual de pacientes com ferida ci-

Tabela 1. Probabilidades mensais de transição entre estados de saúde

Estado Final Estado Inicial	Em tratamento da ferida crônica sem complicação	Ferida cicatrizada	Em tratamento da ferida crônica com complicação	Morte qualquer causa
CENÁRIO PRONTOSAN®				
Em tratamento da ferida crônica sem complicação	92,46%	7%	0,5%	0,04%
Ferida cicatrizada	4,89%	95,07%	0%	0,04%
Em tratamento da ferida crônica com complicação	92,96%	7%	0%	0,04%
Morte qualquer causa	0%	0%	0%	100%
CENÁRIO SOLUÇÃO SALINA				
Em tratamento da ferida crônica sem complicação	95,71%	2%	2,25%	0,04%
Ferida cicatrizada	4,89%	95,07%	0%	0,04%
Em tratamento da ferida crônica com complicação	97,96%	2%	0%	0,04%
Morte qualquer causa	0%	0%	0%	100%

catrizada ao longo do tempo e b) percentual de pacientes tratados sem complicação. Em ambos os casos, os resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0.01$). Para o percentual de feridas cicatrizadas o autor apresentou os resultados mês a mês, e não apenas ao final dos 6 meses de acompanhamento. Dessa forma, esse dado pôde ser usado para alimentar o modelo sem necessidade de aplicação de qualquer técnica estatística para transformar o dado semestral em um dado mensal. Isso porque as probabilidades que alimentam o modelo precisam refletir a chance de ocorrência do desfecho de interesse ao longo de 1 (um) mês, já que o ciclo do modelo é mensal.

Já as probabilidades de ocorrência e de recorrência de complicações foram reportadas nos estudos clínicos para intervalos de tempo diferentes de um mês. Assim, a conversão destas probabilidades de transição entre os estados de saúde para o primeiro mês da análise foi realizada conforme a fórmula a seguir:

$$\text{Probabilidade_mensal} = 1 - (1 - \text{Probabilidade_n meses})^{(1/n)}$$

Os dados de mortalidade por qualquer causa foram extraídos do IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, considerando pacientes de 20 até 80 anos. A partir desta idade, as probabilidades anuais foram calculadas considerando-se uma projeção linear do logaritmo neperiano da probabilidade de mortalidade a partir de 45 anos. As probabilidades anuais também foram convertidas em probabilidades mensais de acordo com a fórmula anterior. Adicionalmente, as taxas de mortalidade foram ajustadas pelo risco relativo de morte para pacientes com quadro de feridas crônicas, conforme Escandon *J. et al* (Tabela 2).

Tabela 2. Taxa média de mortalidade mensal ajustada a pacientes com feridas crônicas.

Faixa Etária	Taxa de Mortalidade Ajustada*	Faixa Etária	Taxa de Mortalidade Ajustada*
20 - 25 anos	0,05%	66 - 70 anos	0,76%
26 - 30 anos	0,06%	71 - 75 anos	1,16%
31 - 35 anos	0,07%	76 - 80 anos	1,73%
36 - 40 anos	0,09%	81 - 85 anos	2,48%
41 - 45 anos	0,12%	86 - 90 anos	3,69%
46 - 50 anos	0,17%	91 - 95 anos	5,53%
51 - 55 anos	0,25%	96 - 100 anos	8,43%
56 - 60 anos	0,36%	101 - 105 anos	13,17%
61 - 65 anos	0,52%	106 - 110 anos	21,66%

*Considerando 28% de taxa de mortalidade de pacientes com feridas crônicas em 2 anos e 3,78 o risco relativo de morte em pacientes com quadro de feridas crônicas (Escandon *et al*)

Dados de Custo

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como medicamentos e exames para acompanhamento dos pacientes. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, pois a atribuição de valor para a vida de um paciente é um tema conflitante que pode gerar questionamentos quanto a validade dos resultados apresentados e também para restringir a análise ao âmbito clínico com base em dados validados na literatura.

O regime de trocas de curativos estabelecido como premissa para o modelo foi de 1 (uma) troca a cada 3 (três) dias. Para cada troca de curativo um regime diferenciado de uso das soluções foi utilizado, devido à possibilidade de reutilização do frasco de Prontosan® Solução, o que não ocorre com o frasco de soro fisiológico. Ou seja, foi considerado que, a cada mês, são realizadas em média 10 trocas de curativos, utilizando-se 2 frascos de Prontosan® solução 350 mL por mês (ou 70 mL por troca) versus 10 frascos de soro fisiológico (Solução Fisiológica de 100 ou 250 mL, 1 frasco por troca). Para o cenário alternativo, foi considerada a comparação frasco a frasco.

Para o caso de complicações (infecção), foi considerado o uso de vancomicina IV 2 g/dia, durante 7 dias, assim como os seguintes exames complementares: hemograma completo, dosagem sérica de albumina, glicemia em jejum e cultura com antibiograma diariamente, durante 7 dias, para o acompanhamento da evolução do paciente.

O custo unitário dos exames complementares foi extraído com base no valor proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB, 2010). O custo unitário da Solução Isotônica foi extraído da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2012). Foi utilizado o Preço Fábrica com 19% de ICMS, através da média simples entre os custos unitários de diversos fabricantes. O custo unitário de Prontosan® Solução foi considerado de acordo com o preço proposto pelo fabricante.

Além dos custos das soluções, medicamentos e exames complementares foram considerados os custos relativos aos materiais necessários para a realização da troca e correta preparação do leito de uma ferida crônica. Para a determinação dos materiais necessários para o manejo de feridas crônicas foram utilizados como referência protocolos em uso em hospitais no Brasil, bem como determinações da ANVISA para higienização de mãos (Hess & Kirsner, 2003; Prefeitura BH, 2006; Secretaria Municipal de Saúde, 2008). Os custos de materiais foram obtidos através de revistas de referência como BRASÍNDICE e Tabela SIMPRO.

As Tabelas 3a e 3b apresentam custos e materiais envolvidos no tratamento dentro das premissas estabelecidas para o modelo, para cada cenário proposto. Os custos de tratamento de feridas crônicas e de complicações foram ponderados pelo percentual de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo da análise.

Tabela 3a. Cenários e custos de tratamento

	CENÁRIO BASE		CENÁRIO ALTERNATIVO	
	Feridas simples	Feridas infectadas	Feridas simples	Feridas infectadas
Solução para limpeza	(solução salina ou Prontosan®): 1 frasco/3 dias x 0,2 frasco/3 dias		(solução salina ou Prontosan®): 1 frasco/3 dias para ambas	
Materiais	(luvas, gazes, seringas de 20ml)			
Cobertura	Coberturas simples (custo médio de R\$ 100/unidade)	Coberturas para feridas infectadas (custo médio de R\$ 400/unidade)	Coberturas simples (custo médio de R\$ 100/unidade)	Coberturas para feridas infectadas (custo médio de R\$ 400/unidade)
Antibióticos	Não	Sim (vancomicina, 28 dd)	Não	Sim (vancomicina, 28 dd)
Exames complementares	Não	hemograma, antibiograma, cultura	Não	hemograma, antibiograma, cultura

Tabela 3b. Custos de tratamento (mensal) de feridas crônicas pela Saúde Suplementar no Brasil

Tratamentos	Protocolo	Custo/dose	Doses/mês	Custo * paciente s/ complicação	Custo * paciente c/ complicação	Fonte
Materiais						
Luva estéril (par)	1 unidade/3 dias	R\$ 0,52	10	R\$ 5,20	-	Neve – 12/12 – C50001 – pág. 129
Gaze estéril (10 x 10 cm)	1 unidade/3 dias	R\$ 4,23	10	R\$ 42,30	-	Neve – 12/12 – C22313 – pág. 129
Dispositivo para fixação	1 unidade/3 dias	R\$ 0,15	10	R\$ 1,50	-	BRASÍNDICE – Ed. Eletrônica No 637
Seringa 20 mL	1 unidade/3 dias	R\$ 3,07	10	R\$ 30,70	-	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Atadura (0,4 m x 1,2 m)	1 unidade/3 dias	R\$ 0,54	10	R\$ 5,40	-	BRASÍNDICE – Ed. Eletrônica No 637
Medicamentos						
Vancomicina	2 g/dia	R\$ 27,36	28	-	R\$ 766,08	CMED – PF 19% - 01/2013
Coberturas						
Feridas não infectadas	1 unidade/3 dias	R\$ 100,12	10	R\$1.001,20	-	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Feridas infectadas	1 unidade/3 dias	R\$ 420,92	10	-	R\$ 4.209,20	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Exames						
Hemograma	1 unidade/dia	R\$ 11,13	7	-	R\$ 77,91	CBHPM – 11/2010
Glicose em jejum	1 unidade/dia	R\$ 5,01	7	-	R\$ 35,07	CBHPM – 11/2010
Albumina sérica	1 unidade/dia	R\$ 5,01	7	-	R\$ 35,07	CBHPM – 11/2010
Antibiograma	1 unidade/dia	R\$ 32,57	7	-	R\$ 227,99	CBHPM – 11/2010
Cultura bacteriana	1 unidade/dia	R\$ 29,15	7	-	R\$ 204,05	CBHPM – 11/2010

CENÁRIO BASE

Solução						
Prontosan® Solução	0,2 frasco/3 dias	R\$ 45,96	10	R\$ 459,60	R\$ 459,60	Preço sugerido
Solução Salina	1 frasco/3 dias	R\$ 3,83	10	R\$ 38,30	R\$ 38,30	CMED – PF 19% - 01/2013
Custo Total						
Prontosan® Solução				R\$ 1.545,90	R\$ 6.100,07	
Solução Salina				R\$ 1.124,60	R\$ 5.678,77	

CENÁRIO ALTERNATIVO

Solução						
Prontosan® Solução	1 frasco/3 dias	R\$ 229,80	10	R\$ 2.298,00	R\$ 2.298,00	Preço sugerido
Solução Salina	1 frasco/3 dias	R\$ 3,83	10	R\$ 38,30	R\$ 38,30	CMED – PF 19% - 01/2013
Custo Total						
Prontosan® Solução				R\$ 3.384,30	R\$ 7.938,47	
Solução Salina				R\$ 1.124,60	R\$ 5.678,77	

* Preços coletados em 31/01/2013

Análise dos dados

Foram calculados o custo esperado e o desfecho clínico considerado (“Tempo livre de feridas”) para cada cenário proposto, a partir das informações de custos unitários por tratamento e de dados de efetividade extraídos da literatura científica. Os resultados comparativos foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), relativa às soluções avaliadas:

Custo incremental

$$\Delta C = \text{Custo nova tecnologia} - \text{Custo Comparadores}$$
Efetividade incremental

$$\Delta E = \text{Efetividade nova tecnologia} - \text{Efetividade Comparadores}$$

$$\text{RCEI} = \Delta C / \Delta E$$

Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas e, também, análises probabilísticas pelo método de Monte Carlo com duas mil simulações aleatórias. O modelo e as análises foram elaborados utilizando o programa Treeage Pro, versão 2012.

Resultados

O desfecho “Tempo Livre de Feridas”, no horizonte de tempo “Lifetime”, gerou razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada comparador analisado. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Diz-se que uma tecnologia é custo-efetiva, ou seja, tem maior custo com maior efetividade, quando sua razão de custo-efetividade incremental está dentro de um limite pré-estabelecido. Usualmente, o valor de 1 (uma) vez o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de uma nação é utilizado como limite para determinar uma alta custo-efetividade de uma nova tecnologia. Foi, portanto, considerado como limite de disposição a pagar, o valor de 1 vez o PIB per capita no Brasil em 2011 (IBGE, 2011).

No cenário base da análise, foi considerado um regime de troca, onde a limpeza das feridas ocorre a cada 3 dias, com o consumo de um frasco de Prontosan® Solução à cada 15 dias *versus* o uso integral do frasco de Solução Salina a cada troca. Pode-se observar, desta forma, que o custo total de tratamento com Prontosan® Solução é inferior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de “Lifetime”. Apesar do custo unitário superior de Prontosan®

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade no primeiro ano de incorporação, medidos pela RCEI para os cenários base e alternativo

CENÁRIO BASE	Prontosan®	Salina	Incremental
Custo total (R\$)	R\$ 40.335,90	R\$ 41.576,37	(R\$ 1.240,47)
Tempo Livre de Feridas (meses)	162,38	153,63	8,75
RCEI			<i>Cost-saving</i>
CENÁRIO ALTERNATIVO	Prontosan®	Salina	Incremental
Custo total (R\$)	R\$ 87.730,14	R\$ 41.576,37	R\$ 46.153,77
Tempo Livre de Feridas (meses)	162,38	153,63	8,75
RCEI			R\$ 5.273,20

Solução, esta diferença é compensada pela maior efetividade do produto, diminuindo o tempo de cicatrização e os casos de complicação.

Em relação à eficácia, o tratamento com Prontosan® Solução apresentou um resultado superior quando comparado ao grupo com tratamento utilizando Solução Salina, aumentando significativamente o tempo livre de feridas crônicas. Chega-se, portanto, a um resultado onde há menor custo com maior efetividade. Considerando-se que houve um menor custo com maior efetividade, pode-se dizer que o tratamento com Prontosan® Solução é cost-saving em comparação ao tratamento com Solução Salina. Diz-se que uma tecnologia é cost-saving, ou seja, tem menor custo com maior efetividade, quando sua razão de custo-efetividade incremental é negativa. Isso indica que a referida tecnologia atinge os objetivos propostos com economia de recursos.

Já no cenário alternativo, considerado o pior cenário, as soluções foram comparadas frasco a frasco, com ciclos de troca de 3 dias. Pode-se observar que o custo total de tratamento com Prontosan® Solução, neste caso, é superior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de "Lifetime". Este resultado é direcionado principalmente pelo custo do produto Prontosan® e parcialmente compensado pelo menor custo com complicações. Porém, em relação à eficácia, o tratamento com Prontosan® Solução apresentou um resultado superior quando comparado ao grupo com tratamento utilizando Solução Salina, aumentando significativamente o tempo livre de feridas crônicas. Chega-se, portanto, a um resultado de maior custo e maior efetividade, com RCEI calculada em R\$ 5.273,20 por mês livre de feridas. Considerando-se que o custo adicional por mês livre de feridas crônicas calculado está abaixo do limite de uma vez o PIB per capita no Brasil, igual a R\$ 21.252, em 2011 (IBGE), pode-se dizer que o tratamento com Prontosan® Solução, comparado frasco a frasco, é custo-efetivo em relação ao tratamento com Solução Salina.

Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade univariada desenvolvida, em todos os grupos de comparação, ao variar cada parâmetro por vez, as variáveis que mais impactaram os modelos foram: i) probabilidades de recorrência e complicações, ii) custos dos materiais, iii) custos das coberturas utilizadas e iv) custo proposto ao Prontosan® Solução. Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como apresentado graficamente no Diagrama de Tornado da Figura 2. Em todos os demais cenários a RCEI se manteve abaixo do limite de uma vez o PIB per capita.

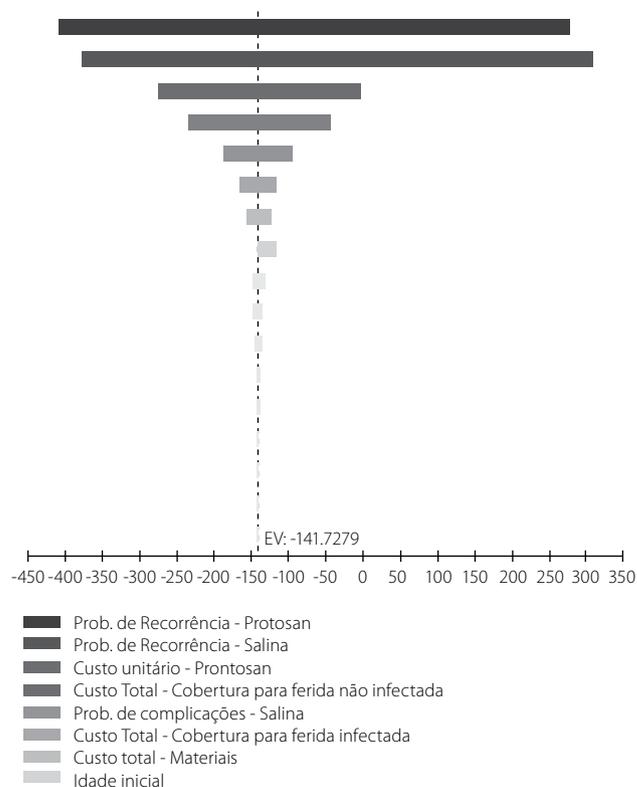


Figura 2. Diagrama de Tornado – Análise de sensibilidade univariada utilizando Solução Salina como Comparador

Foi realizada adicionalmente uma análise de sensibilidade com o objetivo de se avaliar a influência do regime de trocas no resultado final do modelo. Para isso, os custos das soluções comparadoras, materiais e coberturas tiveram que ser ajustados para que o custo mensal estivesse adequado ao período de troca considerado. O tempo entre as trocas foi variado entre 1 e 7 dias e os valores de custo, efetividade e RCEI foram avaliados. De acordo com os resultados do modelo, uma menor frequência de trocas melhora a RCEI. Esta ocorrência pode ser explicada, pois quanto maior o número de trocas mais vezes o benefício econômico de Prontosan® é observado. Independentemente da frequência de trocas adotada, os resultados permaneceram *cost-saving* (Tabela 5).

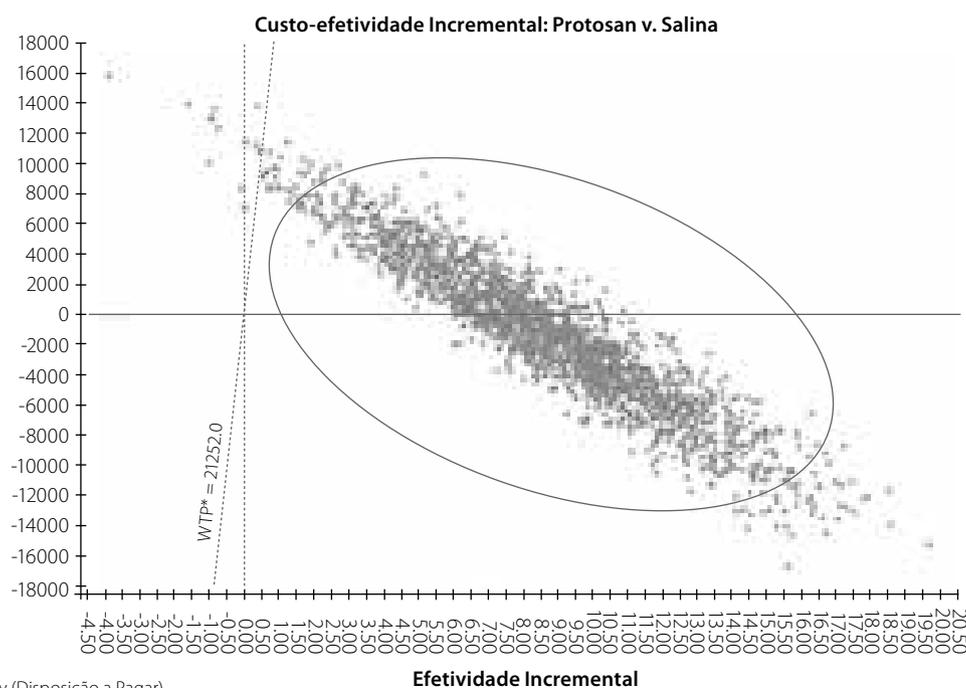
As análises de sensibilidade probabilística realizadas consideraram uma distribuição de probabilidade apropriada

para cada um dos parâmetros analisados: para os parâmetros de eficácia foi atribuída a distribuição de probabilidade Beta, para os parâmetros de custos foi atribuída a distribuição de probabilidade Gama e para a idade inicial dos pacientes foi atribuída uma distribuição Normal. Foram realizadas 2.000 iterações e tais análises foram interpretadas através de gráficos de dispersão que indicam os possíveis resultados distribuídos em quadrantes, sendo interpretada a frequência de cada um deles, conforme Figura 3.

Tais resultados foram então 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).

Tabela 5. Variação do regime de trocas de curativos de 1 a 7 dias e seu impacto sobre as RCEI

Troca de curativo (dias)	Prontosan®		Salina		Incremental
	Custo	Efetividade	Custo	Efetividade	
1	R\$ 120.777,46	162,38	R\$ 123.152,32	153,63	(R\$ 271,34)
2	R\$ 60.446,29	162,38	R\$ 61.970,36	153,63	(R\$ 174,13)
3	R\$ 40.335,90	162,38	R\$ 41.576,37	153,63	(R\$ 141,73)
4	R\$ 30.280,70	162,38	R\$ 31.379,38	153,63	(R\$ 125,53)
5	R\$ 24.247,59	162,38	R\$ 25.261,18	153,63	(R\$ 115,81)
6	R\$ 20.225,51	162,38	R\$ 21.182,39	153,63	(R\$ 109,33)
7	R\$ 17.410,05	162,38	R\$ 18.327,23	153,63	(R\$ 104,79)



*WTP = Willingness to Pay (Disposição a Pagar)

Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística: RCEI ponderadas pela disposição a pagar de 1 x PIB per capita brasileiro

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 38,4% dos resultados permaneceram no quadrante 1, com resultados de efetividade incremental maior (Prontosan® Solução traz maior benefício em relação à Solução Salina) e um custo incremental também superior (Prontosan® Solução possui custo maior em relação à Solução Salina). Já em 61,2% dos casos obteve-se um resultado no quadrante 4, o que representa uma efetividade incremental maior e um custo incremental inferior a zero, o que caracteriza um cenário *cost-saving*. No global, foi obtido um resultado em que 99,3% dos casos apresentam RCEI inferior a uma vez o PIB per capita no Brasil em 2011, igual a R\$ 21.252,00.

Notavelmente, a probabilidade de Prontosan® Solução ser custo-efetivo depende do limite de disposição a pagar, dentro da perspectiva do pagador, por mês livre de feridas cicatrizadas. Com um limite de disposição a pagar igual a zero, atinge-se um percentual de aproximadamente 61% dos casos, o que indica que, com uma probabilidade próxima de 61%, não haverá necessidade de investimento por parte do pagador. Com um limite de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 13.000,00 por mês livre de feridas crônicas, atinge-se um percentual superior a 99% dos casos dentro do limite de custo-efetividade (Figura 4).

Impacto orçamentário

Foi definida população elegível ao tratamento a partir de dados do IBGE, descontados conforme a incidência de feridas crônicas apresentada na literatura científica correlata (IBGE). Assim, a projeção da população Brasileira com idade superior a 20 anos, em 2012, foi de quase 130 milhões de pessoas. Destes, em média, 25,1% são cobertos pelo sistema de saúde suplementar, o que resulta numa população de mais de 36 milhões

de brasileiros e a incidência de feridas crônicas nesta faixa etária varia entre 2,5% e 3,5%, ou mais de 900 mil pessoas. A Tabela 6 apresenta o cálculo detalhado da população elegível ao tratamento com Prontosan® Solução no ano de 2012.

Dado que o tratamento de pacientes de feridas crônicas se prolonga por todo o seu horizonte de vida, o impacto orçamentário foi calculado apenas para o primeiro ano de tratamento de pacientes com este quadro de saúde. A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação de Prontosan® Solução ao sistema de saúde suplementar. Este impacto orçamentário, evidenciado na Tabela 7, considera um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis passariam a ser imediatamente tratados com Prontosan® Solução.

Pode ser estimado, portanto, um impacto orçamentário negativo de aproximadamente R\$ 75,8 milhões, isto é, no primeiro ano de tratamento, a incorporação de Prontosan® Solução ao sistema de saúde suplementar representaria uma economia de R\$ 75,8 milhões.

Discussão

O Prontosan® Solução é um produto registrado no país desde 2008 como "Produto para Saúde Classe III", de acordo com as normas locais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 185/01). É produzido sob condições estéreis, livre de endotoxinas e em sistema fechado, à base de um agente conservante, a polihexametilbiguanida (PHMB), na concentração de 0,1%, com o surfactante betaína, também na concentração de 0,1%, indicado para uso em mucosas e feridas. Pode ser utilizado por até 8 semanas após aberto. Seu uso na

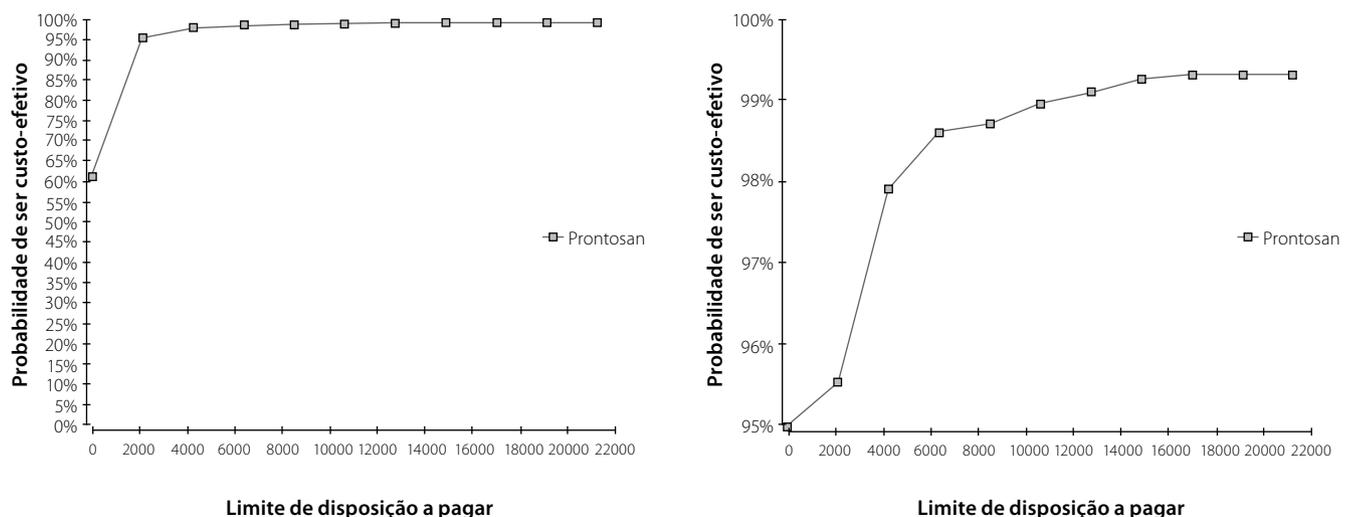


Figura 4. Curva de aceitabilidade da custo efetividade do Prontosan® x Salina

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação do Prontosan® Solução pela Saúde Suplementar do Brasil: população elegível

Faixa etária	População Brasileira 2012*	População com plano de saúde privado 2012†	% da população com plano de saúde	% de ferida crônica‡	População com plano de saúde e com ferida crônica
Até 1 ano	2.762.262	486.563	17,6%		
1 a 4 anos	11.282.294	2.760.511	24,5%		
5 a 9 anos	15.233.132	3.146.321	20,7%		
10 a 14 anos	17.463.157	2.951.513	16,9%		
15 a 19 anos	17.282.071	2.991.082	17,3%		
20 a 29 anos	34.955.799	9.400.107	26,9%	2,50%	235.003
30 a 39 anos	30.147.083	9.579.203	31,8%	2,50%	239.480
40 a 49 anos	25.253.910	6.905.104	27,3%	2,50%	172.628
50 a 59 anos	18.706.936	5.053.483	27,0%	2,50%	126.337
60 a 69 anos	11.519.233	2.837.036	24,6%	2,50%	70.926
70 a 79 anos	6.394.682	1.616.637	25,3%	2,50%	40.416
80 anos ou mais	2.975.971	923.004	31,0%	3,50%	32.305
Total	193.976.530	48.650.564	25,1%		917.094

* Ministério de Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> - acessado 06/11/2012

† Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/deftohtm.exe?anstabnet/dados/TABNET_BR.DEF - acessado 06/11/2012

‡ World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf - acessado 06/11/2012

Tabela 7. Impacto orçamentário projetado para o primeiro ano de incorporação

	População elegível	Custo anual de tratamento	Impacto Orçamentário
Prontosan® Solução	917.094	R\$ 5.889,67	R\$ 5.401.381.018,98
Salina	917.094	R\$ 5.972,35	R\$ 5.477.206.350,90
Incremental			(R\$ 75.825.331,92)

prática clínica vem mostrando, ao longo dos anos, benefícios impactantes no manejo das feridas crônicas de diferentes etiologias, especialmente no que tange a prevenção de complicações, como infecções secundárias, pela melhor limpeza e desbridamento, quando comparado à limpeza promovida por soluções convencionais, como a fisiológica e de Ringer, por exemplo, as quais não removem o biofilme das feridas.

A solução de Prontosan® pode ser usada entre a troca de curativos e ainda ser combinada com os mesmos, promovendo melhor preparo do leito da ferida para receber a cobertura e composito, dessa maneira, uma das etapas primordiais do tratamento tópico das feridas crônicas.

Há dados limitados na atualidade a respeito dos desfechos naturais de úlceras venosas, de pressão e de pé diabético, os três tipos mais comuns de feridas crônicas, o que leva a uma urgente necessidade de melhorar a quantidade e a qualidade das avaliações das novas estratégias terapêuticas

para este tipo de enfermidade de forma a suprir as recomendações da Medicina Baseada em Evidências para o gerenciamento de feridas. Uma série de fatores pode influenciar os resultados dos estudos clínicos neste segmento, incluindo estado nutricional dos pacientes, mas o maior problema reside na comparabilidade entre grupos, já que a maior parte dos pacientes é idosa, frágil e sofre de uma série de outras doenças. O gerenciamento de feridas, desta forma, carece de evidências clínicas de alta qualidade, uma vez que os estudos são frequentemente baseados em amostragem inadequada, acompanhamento de curto prazo, alocação não randomizada dos braços do estudo, avaliação aberta dos desfechos, pobre descrição de controles e intervenções concorrentes, entre outros (EWMA, 2010).

Para a presente avaliação, considerando que estudos coortes podem ser particularmente interessantes como formação de base a respeito da evolução natural da doença

e seu processo cicatricial, e ainda baseado no nível atual de informação científica disponível, obtido por revisão sistemática de literatura, o gerenciamento de feridas crônicas com a solução de Prontosan® (PHMB + betaína) para limpeza e desbridamento do leito de feridas parece ser superior em termos de eficácia e segurança quando comparado a soluções convencionais, como a fisiológica tradicional, utilizadas com a mesma finalidade terapêutica no Brasil.

Mesmo utilizando dados clínicos extrapolados de pacientes com úlceras venosas de membros inferiores e considerando que existam diferenças na etiologia entre os diversos tipos de ferida crônica, como a nova tecnologia avaliada se destina exclusivamente à limpeza e desbridamento das ulcerações, parecendo conferir vantagem no preparo do leito destas feridas por evitar complicações secundárias, a presente análise assumiu que os resultados deste grupo particular de pacientes seriam reprodutíveis para todos os outros tipos de ulcerações crônicas.

Assim, a análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com Prontosan® Solução traz maior benefício com menor custo quando comparado ao tratamento utilizando solução salina isotônica, caracterizando um cenário *cost-saving* (menor custo e maior efetividade), desde que o frasco de 350 mL do produto seja reaproveitado, ou seja, for utilizado até 70 mL de solução por troca de curativo. Porém, mesmo no pior cenário, onde as comparações foram feitas frasco a frasco, ou seja, sem otimizar o uso do Prontosan® Solução, os resultados se traduzem como bastante custo-efetivos, com RCEI calculada abaixo do limite de 1 vez o PIB per capita no Brasil.

Embora hajam ainda incertezas sobre os parâmetros de custo e de eficácia considerados na análise, todos estes parâmetros foram testados em análise de sensibilidade probabilística e seus resultados mostraram-se favoráveis ao Prontosan® Solução em 99,3% dos casos.

Conclusão

Uma avaliação econômica de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário foram realizadas com o objetivo de analisar as estratégias de tratamento de feridas crônicas no cenário privado brasileiro, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso de Prontosan® Solução em comparação ao tratamento convencional é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de meses livres de feridas crônicas. Os resultados mostraram claramente que o tratamento com Prontosan® Solução traz maior benefício com menor custo, sendo considerado *cost-saving* quando comparado ao tratamento com Solução Salina. A análise de impacto orçamentário estimou ainda uma economia no primeiro ano após sua incorporação pelo sistema, o que traduziria um ganho significativo no manejo das feridas crônicas pela Saúde Suplementar do Brasil.

Limitações do estudo

Os dados de eficácia clínica aplicados no modelo econômico discutido por este artigo são relacionados a úlceras venosas de membros inferiores, e seus resultados foram extrapolados e diretamente atribuídos a todos os tipos de feridas crônicas. Tal pressuposto se baseou no fato de que nenhum estudo mais abrangente que compare diretamente esta tecnologia em outros grupos de pacientes com feridas crônicas de diferentes etiologias foi publicado até o presente momento. Outra limitação do estudo é que os dados de efetividade foram extrapolados para horizontes de tempo diferentes dos estudos clínicos utilizados como fonte de referência. Finalmente, em estudos que relatam tempo de cicatrização, como o coorte aplicado ao nosso modelo, a maior preocupação da comunidade científica tem sido que, haja vista a complexidade do processo cicatricial deste tipo de enfermidade crônica, tais desfechos apenas refletem uma minoria de pacientes que cicatrizaram completamente dentro do período específico da observação, a saber, 12 semanas no nosso caso.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos. Atualizada em 19/06/12. Acesso em: Junho de 2012.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos médicos – CBHPM, 2010. Disponível em http://www.amb.org.br/teste/cbhpm_2010.htm. Acesso em: Agosto de 2012
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde. Brasília, 2009
- Brasil, Resolução, RDC nº 185 de 22 de outubro de 2001. Dispõe sobre aprovar o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Diário Oficial da União, 06 nov 2001.
- Bremaud, P. Markov chains: Gibbs fields, Monte Carlo simulation, and queues. New York: Springer, 1999, 444 p.
- Cooper R, Okhiria O. Biofilms, infection and the issue of control. Wounds UK 2006;2:48-57.
- Cutting KF. Addressing the challenge of wound cleansing in the modern era. Br J Nurs, 2010; 19 (11Suppl) S24-S29.
- EWMA Patient Outcome Group Document. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: Recommendations to improve the quality of evidence in wound Management. EWMA. Reino Unido 2010.
- Ferreira MC, Tuma P Jr, Carvalho VF. Complex wounds. Clinics. 2006; 61(6):571-8.
- Gray D, Barrett S, Battacharyya M et al. PHMB and its potential contribution to wound management. Wounds UK 2010;6(2):40-46.
- Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Directrices Generales sobre Tratamiento de las Úlceras por Presión. Logroño. 2003 http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/5_pdf.pdf. Acesso em 26/11/2012.

- Hess CT & Kirsner, RS. Orchestrating wound healing: Assessing and Preparing the Wound Bed. *Adv Skin Wound Care*. 2003 Sep-Oct;16(5):246-57; quiz 258-9.
- Hess CT & Kirsner, RS. Orchestrating Wound Healing: Assessing and Preparing the Wound Bed, *Adv Skin Wound Care*. 2003 ;16:246-59.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: Junho de 2012.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sala de Imprensa: Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume e Valores Correntes. Disponível em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CFQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ibge.gov.br%2Fhome%2Fpresidencia%2Fnoticias%2Fnoticia_visualiza.php%3Fid_noticia%3D2093&ei=3FoRUN_eDoP30gHKqoBo&usg=AFQjCNFVxEEn56jgPQxxbWnc7PHGFmwhHA
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sala de Imprensa: Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume e Valores Correntes. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2093
- Ministério da Saúde 2002. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf. Acesso em 06/11/2012
- Moore K, Gray D. Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection. *Wounds UK* 2007; 3(2):96-102.
- Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3). http://www.woundsinternational.com/pdf/content_8851.pdf. Acesso em 15/10/2012
- Protocolo de Assistência para Portadores de Ferida, Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Gerência e Assistência – Coordenação de Atenção à Saúde do Adulto e do Idoso, 2006. <http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/atadulto/protocoloferidas.pdf>. Acesso em 05/02/2013.
- Protocolo de Cuidados de Feridas, Prefeitura Municipal de Florianópolis, Secretaria Municipal de Saúde: IOESC, 2008. http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/26_10_2009_10.46.46.f3edcb3b301c541c121c7786c676685d.pdf. Acesso em 05/02/2013.
- Revista BRASÍNDICE. Disponível em: <http://www.brasindice.com.br/>
- Schierle CF, De la Garza M, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delayed reepithelialisation in a murine cutaneous wound model. *Wound Rep Regen* 2009; 17:354-9.
- Tabela SIMPRO. Disponível em: <http://www.simpro.com.br>
- Yamada BFA. Terapia tópica de feridas: limpeza e desbridamento. *Rev Esc Enf USP* 1999;33:133-40.
- Yasuda K, Ohmizo C, Katsu T. Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes. *J Microbiol Methods* 2003;54(1):111-15.
- World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf. Acesso em 06/11/2012.