

Análise de custo-efetividade da monitorização da hemoglobina glicada A1c com A1CNow® em pacientes diabéticos no Brasil

Cost-effectiveness analysis of A1c glycosylated hemoglobin monitoring with A1CNow in diabetic patients in Brazil

Fernanda de Oliveira Laranjeira¹, Camila, Pepe¹, Natália Bolzachini Santoni², Alessandra Pimentel Silva².

Palavras-chave:

hemoglobina A glicosilada, monitoramento, diabetes *mellitus*, avaliação de custo-efetividade

Keywords:

hemoglobin A glycosylated, monitoring, diabetes *mellitus*, cost-effectiveness evaluation

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática para avaliar a utilidade de monitores portáteis de hemoglobina glicada A1c (A1CNow) em diabéticos e desenvolver análise de custo-efetividade e impacto orçamentário da monitorização da A1c com A1CNow na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro. **Métodos:** Realizou-se busca sobre a utilidade dos monitores portáteis de A1c nas bases Medline e Cochrane, sendo a qualidade metodológica dos artigos avaliada por dois revisores. Foram incluídos apenas ensaios clínicos. Realizou-se análise de custo-efetividade, baseada em modelo de Markov, considerando pacientes diabéticos tipo 2, comparando A1CNow e monitoramento laboratorial, no horizonte *lifetime* e perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro. Realizou-se análise de impacto orçamentário, considerando a população elegível e custos diretos. **Resultados:** A análise de custo-efetividade mostrou que a monitorização com A1CNow é dominante em relação ao exame laboratorial, com melhores resultados clínicos e redução no custo total de tratamento. O impacto orçamentário demonstrou que A1CNow representa redução média de R\$54,8 milhões por ano. **Conclusões:** Considerando-se a disposição para pagar, A1CNow é custo-efetivo em 90,6% dos cenários. A cobertura do A1CNow gera economia para o sistema suplementar de saúde brasileiro, considerando-se as complicações do diabetes evitadas.

ABSTRACT

Objective: To elaborate a systematic review to evaluate the utility of portable monitors of glycosylated hemoglobin A1c (A1CNow) in diabetic and develop cost-effectiveness and budget impact analysis of monitoring A1c with A1CNow in view of the supplementary health system in Brazil. **Methods:** A search was conducted on the utility of portable monitors of A1c in Medline and Cochrane databases, and the methodological quality of the articles was evaluated by two reviewers. Only clinical trials were included. Cost-effectiveness analysis was carried out, based on Markov model, considering type 2 diabetic patients, comparing A1CNow and laboratory monitoring, the lifetime horizon and perspective of the supplementary health system in Brazil. Budget impact analysis was performed, considering the eligible population and direct costs. **Results:** Cost-effectiveness analysis has shown that monitoring with A1CNow is dominant to the laboratory monitoring, with better clinical outcomes and lower total cost of treatment. Budget impact found that A1CNow represents an average reduction of \$ 54.8 million per year. **Conclusions:** Considering the willingness to pay, A1CNow is cost-effective in 90.6% of the scenarios. The coverage of A1CNow generates savings for the supplementary health system in Brazil, considering the complications of diabetes prevented.

Recebido em 29/02/2012. Provado para publicação em: 04/03/2012

1 MedInsight, São Paulo, Brasil; 2 Bayer S.A., Departamento de Farmacoeconomia e Preço, São Paulo, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Bayer S.A. - Departamento de Farmacoeconomia e Preço.

Contatos: Fernanda de Oliveira Laranjeira. Endereço: Rua Hollywood, 330, Brooklin / São Paulo / SP, CEP: 04564-040. E-mail: fernandalaranjeira@medinsight.com

A1CNow® é marca registrada de Bayer S.A.

Introdução

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um grande desafio para os gestores dos sistemas de saúde de todo o mundo, e no Brasil não é diferente. Isso se deve não somente ao fato de ser uma doença crônica, que afeta pessoas economicamente ativas, com alta prevalência e de alto impacto pessoal e social. Deve-se também aos gastos crescentes, envolvendo principalmente as diversas complicações crônicas relacionadas à doença (Brasil, 2007; Brasil, 2011).

Atualmente, estima-se que a ocorrência média de DM na população adulta acima de 18 anos seja de 5,2% (Brasil, 2007), sendo que a prevalência aumenta exponencialmente conforme a idade, chegando a 11% da população economicamente ativa acima de 40 anos (Barbosa *et al.*, 2001) e 18,6% da população com mais de 65 anos, o que corresponde a uma prevalência total aproximada de quase 10 milhões de pessoas (Brasil, 2007). No entanto, cerca de 50% dos pacientes desconhecem o diagnóstico e 24% dos pacientes reconhecidamente portadores de DM não fazem qualquer tipo de tratamento (Malerbi & Franco, 1992).

O DM mal controlado favorece a incidência das complicações crônicas, micro e macrovasculares, que incluem: (1) neuropatia, maior causa de amputação não traumática de membros inferiores (SBD, 2005); (2) nefropatia, causa de 62% das insuficiências renais crônicas do país, incluindo terapia renal substitutiva (transplantes e diálises) (Brasil, 2006); (3) retinopatia, maior causa de cegueira irreversível no Brasil (Brasil, 2006); (4) doenças cardiovasculares e acidentes vasculares encefálicos, representando um risco duas a quatro vezes maior de ocorrência de tais eventos (BRASIL, 2006).

As complicações crônicas da doença são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. Além disso, segundo a OMS (WHO, 2006), após 15 anos de doença, 2% dos diabéticos (todos os tipos) estarão cegos, 30 a 45% terão retinopatia em algum grau, 20 a 35% terão neuropatia, 10 a 20% nefropatia e 10 a 25% deles terão desenvolvido algum tipo de doença cardiovascular.

Geralmente esse quadro de frequentes complicações crônicas é decorrente do mau controle glicêmico por parte dos pacientes diabéticos ao longo do tempo – estado crônico de hiperglicemia.

A literatura internacional aponta que o tratamento intensivo é a melhor terapia para o DM, no que concerne à melhora do controle glicêmico e consequente redução do risco de complicações (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998; NICE, 2004). O controle estrito pode prevenir e retardar a progressão das complicações crônicas microvasculares em, aproximadamente, 50% dos casos (DCCT Research Group, 1993), o que torna o tratamento do DM mais efetivo.

A hemoglobina glicada (A1c) tem sido aceita há um longo tempo como o melhor indicador do controle glicê-

mico de pacientes diabéticos (DCCT Research Group, 1993; ADA, 2010).

A A1c é um complexo molecular irreversível, formado quando a glicose presente na corrente sanguínea se liga a hemoglobina. O percentual de A1c é diretamente relacionado ao nível médio de glicemia nas últimas 6 a 8 semanas. É recomendado que o exame seja realizado em pacientes diabéticos a cada 3 meses, sendo que os níveis de glicose dos últimos 30 dias têm maior influência na taxa de A1c, representando 50% do total do resultado (BODE *et al.*, 2007; Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada, 2009).

A partir dos estudos DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) na década de 90, os estudos mais importantes sobre a avaliação do impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do DM, a meta de A1c <7% foi estabelecida, já que tais estudos evidenciaram que níveis maiores do que 7% estão relacionados ao maior risco de complicações crônicas (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998; Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada, 2009). Essa meta foi mantida pela Associação Americana de Diabetes (ADA). A Sociedade Brasileira de Diabetes, no entanto, assim como outras entidades internacionais, desde 2006 estabeleceu como meta para o bom controle glicêmico a A1c <6,5% (Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada, 2009). A cada 1% de redução da taxa de A1c há uma diminuição de no mínimo 40% no risco de desenvolver complicações crônicas microvasculares do DM (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998). Em contraste com a importância do exame no controle do DM, ele é subutilizado em 60% dos casos nos Estados Unidos (BODE *et al.*, 2007) e provavelmente também no Brasil.

Neste sentido, os monitores portáteis de dosagem de A1c são chamados de *Point-of-care* (POC). São equipamentos pequenos que recebem amostras únicas de sangue capilar. Eles provêm um resultado quase que imediato (5 minutos), o qual está sendo relacionado a um incremento na intervenção médica, resultando posteriormente em valores menores de A1c para os pacientes (Kennedy, *et al.*, 2006).

Especificamente, o A1CNow utiliza combinados químicos comuns e imunoensaio para executar a análise bioquímica, porém sua grande diferença em comparação aos outros equipamentos de POC está no monitor pequeno, barato e descartável (10 exames), que o torna mais acessível a profissionais de saúde e até mesmo aos pacientes (BODE *et al.*, 2007).

Os testes de dosagem de A1c realizados em equipamentos tipo POC, portanto, podem contribuir para a melhora do controle glicêmico do paciente diabético por proverem resultados rápidos, acurados e confiáveis. Como o melhor cuidado do paciente diabético requer uma boa interação entre

o profissional de saúde e o paciente, prover resultados imediatos de A1c poderia melhorar essa interação permitindo a mudança de conduta imediata e facilitando o aconselhamento entre médico e paciente (Petersen *et al.*, 2007).

O objetivo deste estudo é realizar revisão sistemática da literatura para avaliar os monitores portáteis para mensuração da A1c em indivíduos diabéticos, tendo como foco principal o A1CNow. Além disso, determinar a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário da monitorização da A1c com A1CNow em pacientes diabéticos em comparação ao exame laboratorial convencional, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Métodos

Revisão sistemática da literatura

Foi desenvolvida revisão sistemática da literatura sobre a utilidade do emprego de A1CNow na monitorização da A1c em pacientes diabéticos. Foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados Medline e Cochrane, até 11/04/2011, utilizando como estratégia de busca os termos: (1) ("Point-of-Care Systems"[Mesh] AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh])) AND "Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms]; (2) A1CNow e "point of care A1c". Foram aplicados limites de idioma (português, inglês e espanhol), não havendo restrição de data.

O principal critério de inclusão para esta revisão foi o tipo de estudo: ensaios clínicos controlados randomizados ou revisões sistemáticas de estudos clínicos controlados randomizados.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos efetuando avaliações químicas ou moleculares, estudos e séries de casos e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol.

Análise de custo-efetividade

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do A1CNow em comparação ao exame laboratorial convencional é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Estrutura do Modelo

Na ausência de dados mostrando uma relação direta da monitorização com A1CNow e a redução de eventos cardiovasculares, foi necessário estimar o número destes eventos através de um marcador intermediário (por exemplo, nível da A1c).

Assim, baseando-se no estudo (Selvin *et al.*, 2004) que mostrou que elevações no marcador intermediário A1c em pacientes diabéticos se associam a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular e no estudo que mostrou a influência favorável do A1CNow neste marcador (Cagliero *et al.*, 1999), optou-se por desenvolver um modelo matemático que estima, através da redução dos níveis de A1c, o número esperado de eventos cardiovasculares nos pacientes diabéticos. Assim, como o uso de A1CNow mostrou uma redução na A1c, estimou-se o número de eventos evitados devido a melhora deste marcador.

Para o desenvolvimento deste modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: monitorar a A1c dos pacientes diabéticos com A1CNow ou com exame laboratorial convencional, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. O desfecho clínico considerado na análise foi o número de eventos clínicos sofridos durante o horizonte de tempo da análise.

A idade média dos pacientes considerada foi de 40 anos (idade média dos pacientes no estudo clínico) (Cagliero *et al.*, 1999). Por se tratar de uma doença crônica, o modelo acompanhou os pacientes do início do modelo até a sua morte. Assim, dizemos que o horizonte de tempo analisado foi *lifetime*. Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de 5% ao ano.

Um modelo de Markov foi desenvolvido para simular a evolução da doença nos pacientes. Modelos desse tipo têm dois componentes: estrutura e parâmetros. A "estrutura" refere-se aos estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles. Esses estados são mutuamente excludentes, ou seja, um paciente pode estar em somente um estado em qualquer período de tempo. Os "parâmetros" do modelo incluem os valores das probabilidades atribuídas às transições entre estados de saúde, a duração do ciclo do modelo, o horizonte de tempo da análise, a taxa de desconto e os custos associados a cada estado de saúde.

Nesta análise temos 3 possíveis estados de saúde: paciente diabético, pacientes pós evento clínico (infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal; acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal; angina; ataque isquêmico transitório; fotocoagulação de retina) e morte não cardiovascular. A transição entre cada estado ocorre em ciclos anuais. Todos os pacientes iniciam o modelo com DM; deste estado, com o passar de um ciclo, os pacientes podem permanecer neste estado de saúde, sofrer um evento clínico ou morrer por causa não cardiovascular. No caso do paciente sofrer um evento clínico, com o passar de mais um ciclo do modelo, o mesmo pode continuar neste mesmo estado ou morrer por causa não cardiovascular. O paciente que continua no estado de saúde pós evento clínico pode ter sofrido ou não outro evento clínico durante o ciclo do modelo. A estrutura utilizada encontra-se esquematizada na Figura 1.

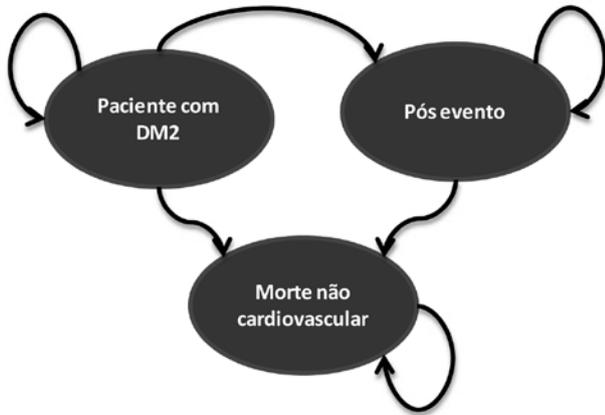


Figura 1 – Estrutura do Modelo de Markov.

Dados clínicos e de segurança usados no modelo

A redução média da A1c nos pacientes monitorados com A1CNow foi extraída de estudo clínico (Cagliero *et al.*, 1999) localizado na revisão sistemática realizada. O estudo mostrou que os pacientes monitorados com A1CNow reduziram a A1c em 0,40% em 12 meses e os pacientes monitorados com exame laboratorial convencional reduziram em 0,19% no mesmo período. Assim, a diferença média ponderada ao final dos 12 meses entre os dois grupos foi de 0,21%. O estudo clínico acompanhou os pacientes por apenas 12 meses, assim, para definir o nível da A1c nos anos seguintes, assumimos que os pacientes têm um aumento natural neste marcador de 0,15% ao ano (UKPDS Group, 2000). Este aumento foi considerado como padrão para todos os pacientes, inclusive os pacientes monitorados com A1CNow. Desta forma, após o segundo ano do modelo os pacientes monitorados com exame laboratorial diminuíram 0,04% em relação ao basal, pois reduziram 0,19% nos primeiros 12 meses e aumentaram 0,15% nos 12 meses seguintes. Os pacientes monitorados com A1CNow reduziram 0,25% em relação ao basal ao final dos 24 meses, pois reduziram 0,40% nos primeiros 12 meses e aumentaram 0,15% nos 12 meses seguintes. A diferença média ponderada ao final dos 24 meses entre os dois grupos é de 0,21%. Para os anos seguintes, assumiu-se que o grupo monitorado com A1CNow manteria essa diferença de 0,21% em relação ao grupo monitorado com exame laboratorial.

O estudo UKPDS (UKPDS Group, 2000) foi utilizado para estimar quanto cada redução de 1% na A1c diminui a ocorrência de eventos clínicos. Assim, cada 1% de redução na A1c representa diminuição de: 14% no IAM (fatal e não fatal), 37% no desfecho microvascular (fotocoagulação de retina) e 12% no AVC (fatal e não fatal).

Os riscos absolutos de ocorrência destes eventos em pacientes com DM tipo 2 foram originados do estudo PRO-

ACTIVE (Dormandy *et al.*, 2005) e estão apresentados na Tabela 1. Existem outros estudos disponíveis na literatura reportando a quantidade de eventos clínicos em pacientes com DM2, entretanto, este estudo foi selecionado pela boa qualidade metodológica apresentada. Outros estudos selecionados reportam inclusive outros desfechos importantes como, por exemplo, retinopatias, nefropatias e neuropatias (DCCT Research Group, 1993; ADVANCE, 2008). No entanto, pela dificuldade em se definir o custo padrão do tratamento destes eventos, devido aos diferentes quadros clínicos possíveis para pacientes com a mesma patologia e pela ausência de dados de custo publicados para a realidade brasileira, optou-se, de forma conservadora, por não incluir estes eventos na análise econômica, a fim de se evitar as premissas para a elaboração de uma conduta padrão para tratamento de cada um desses eventos.

Tabela 1 - Risco anual em pacientes com DM2

Risco anual em pacientes diabéticos:	Fonte (Dormandy <i>et al.</i> , 2005)
Morte não cardiovascular	0,69%
IAM fatal e não fatal	2,17%
Angina (Síndrome Coronariana Aguda)	1,09%
Cirurgia de Revascularização	1,11%
Angioplastia	2,13%
AVC fatal e não fatal	1,65%
Ataque isquêmico transitório	0,60%
Fotocoagulação de retina	3,78%

Considerou-se que os pacientes iniciam a análise com A1c basal de 8,1%, pois este é o valor médio dos pacientes no estudo do qual foram extraídos os riscos anuais de eventos (Dormandy *et al.*, 2005).

Assumimos que os pacientes com A1c basal de 8,1% apresentam riscos anuais de eventos descritos na Tabela 1. Para os pacientes monitorados com A1CNow ou com exame laboratorial, assumiu-se que cada 1% de redução na A1c diminuiria o número de eventos conforme estudo UKPDS (UKPDS Group, 2000).

Uso de recursos e custos de tratamento

Foram considerados apenas os custos médicos diretos. Custos médicos diretos referem-se aos recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, consultas médicas, exames, procedimentos, internações hospitalares e custos com complicações relacionadas ao tratamento. Os custos indiretos, relacionados à perda de produtividade dos pacientes, não foram incorporados na análise. Os custos considerados nesta avaliação econômica são:

Custo do monitoramento da A1c: custo com exame para dosagem da A1c e custo de acompanhamento destes pacientes.

Custo dos eventos clínicos: custo do IAM fatal e não fatal, do AVC fatal e não fatal, da angina, do ataque isquêmico transitório e da fotocoagulação da retina. Além do custo de acompanhamento dos pacientes após evento.

Considerou-se que o paciente diabético realiza, em média, 4 consultas médicas de acompanhamento por ano. Para os pacientes que monitoram a A1c com A1CNow, as monitorizações seriam realizadas durante estas consultas e para os que monitoram a A1c com exames laboratoriais, os exames seriam prescritos também nestas consultas.

Os custos dos eventos clínicos foram extraídos de estudos publicados na literatura com os custos destes eventos na realidade do sistema privado de saúde brasileiro.

Os custos do episódio agudo de IAM e angina e o custo anual de acompanhamento dos pacientes após IAM foram obtidos do estudo Ribeiro e colaboradores (Ribeiro *et al.*, 2005). Assumiu-se que o custo do IAM fatal é equivalente ao custo do evento não fatal. Os custos dos procedimentos de revascularização e angioplastia realizados por alguns dos pacientes também foram extraídos deste estudo (Ribeiro *et al.*, 2005).

A conduta de tratamento para o episódio agudo de AVC e para acompanhamento dos pacientes após este evento foi obtida do primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral (Christensen *et al.*, 2009). O custo de acompanhamento dos pacientes após o evento foi segmentado em duas partes: custo no primeiro ano após o evento e custo nos anos subsequentes. No primeiro ano, foram considerados custos com fisioterapia motora e consulta médica; nos anos seguintes, foi considerado uma consulta médica a cada 2 meses.

O custo da fotocoagulação de retina foi extraído da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e inclui apenas o custo com honorários médicos (CBHPM, 2011).

Custos unitários de medicamentos foram obtidos da Lista CMED (CMED, 2011) - preço fábrica com 18% de ICMS. Os custos de procedimentos e exames foram obtidos da CBHPM (CBHPM, 2011). As diárias de hospitalizações foram extraídas do Boletim Proahsa 57 (PROAHSA, 2011).

Todos os custos para a análise econômica foram coletados para o ano de 2011.

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida no mesmo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. A análise de sensibilidade objetiva identificar as variáveis com maior impacto sobre os resul-

tados do modelo. Análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada para validar os resultados desta avaliação econômica.

Foi realizada análise de sensibilidade probabilística, através do uso de distribuições em substituição a parâmetros pontuais do modelo matemático, para determinar o impacto da incerteza de cada parâmetro incluído no estudo farmacoeconômico. Todos os custos incluídos nas análises foram variados em $\pm 10\%$ usando distribuições gama. Para as probabilidades de transição e de eficácia e segurança dos comparadores foram utilizadas distribuições beta. Na análise probabilística foram utilizadas 1.000 simulações aleatórias de Monte Carlo (2ª ordem). 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).

Análise de impacto orçamentário

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, onde o financiador poderá estimar, a partir do número de pacientes elegíveis ao monitoramento da A1c com A1CNow, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação desta tecnologia.

A estimativa de impacto orçamentário necessita da definição da população elegível ao tratamento. Para isso, utilizou-se a taxa de cobertura do sistema privado de saúde brasileiro de 23,9% (Tabwin, 2011) e a incidência média de DM2 na população, sendo de 13,68% da população acima de 40 anos no Brasil (Brasil, 2007).

O último dado disponível para população acima de 40 anos no Brasil é referente ao ano de 2010, totalizando 63.849.938 indivíduos (IBGE, 2011a). A partir deste dado, e com base nos dados de projeção populacional disponibilizados pelo IBGE ano a ano, foi possível estimar a população brasileira nos próximos 20 anos (IBGE, 2011a).

Resultados

Revisão sistemática da literatura

A busca realizada na Cochrane não obteve resultados. A busca realizada no Medline (via Pubmed) obteve como resultados 30 referências, entre as quais foram selecionados 5 en-

saios clínicos sobre a utilidade do teste (Kennedy *et al.*, 2006; Cagliero *et al.*, 1999; Thaler *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 2003; Khunti *et al.*, 2006), sendo um deles não randomizado (Miller *et al.*, 2003). Foram excluídos outros tipos de estudo que não os estabelecidos nos critérios de inclusão, como revisões narrativas, editoriais, além de estudos avaliando outros equipamentos, estudos que incluíam outras doenças e duplicidades.

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade da literatura médica proposto por Guyatt e colaboradores (Guyatt *et al.*, 2008). Na avaliação, entre os cinco estudos localizados, quatro foram randomizados (com exceção de Miller e col. (Miller *et al.*, 2003)), 2 tiveram alocação sigilosa, 2 foram analisados por intenção de tratar e nenhum estudo foi cego, sendo classificados como 1B (Kennedy *et al.*, 2006; Cagliero *et al.*, 1999; Khunti *et al.*, 2006) ou 2B (Thaler *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 2003). Dois revisores selecionaram e avaliaram os estudos independentemente e as discordâncias foram resolvidas por consenso.

Na Tabela 2 conferimos os resultados dos principais desfechos dos estudos clínicos sobre a utilidade do teste. Importante ressaltar que o estudo de Kennedy e colaboradores é o único que avalia a utilidade do A1CNow(14), os demais estudos avaliam POCs para medição de A1c de forma geral.

Com relação à utilidade (Tabela 3), o estudo de Thaller e colaboradores (Thaler *et al.*, 1999) não investigou como intervenção o A1CNow ou outro POC, no entanto comparou a disponibilização de resultados laboratoriais de dosagem de A1c no momento da consulta e a divulgação dos resultados alguns dias depois (como ocorre de forma geral com os resultados de exames laboratoriais). Os resultados mostram que a disponibilização dos resultados no momento da consulta, fato que ocorre com a utilização de equipamentos POC, entre eles o A1CNow, determina a tomada de decisão apropriada pelo médico (incluindo a mudança de conduta quando necessário, nos casos de A1c >7%).

Já o estudo de Cagliero e colaboradores (Cagliero *et al.*, 1999) também comparou a disponibilização de resultados de dosagem de A1c de forma imediata (durante a consulta, utilizando um equipamento POC) com a forma tradicional. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo com resultados de A1c imediatos tiveram diminuição significativa dos níveis de A1c no seguimento de 6 meses, e essa diminuição se manteve no seguimento de 12 meses (Tabela 2).

No estudo de Miller e colaboradores (Miller *et al.*, 2003), os autores apontaram que a disponibilidade de resultados de dosagem de A1c no momento da consulta médica medida com equipamento tipo POC aumentou a frequência com

Tabela 2 – Resultados de eficácia dos estudos clínicos selecionados.

ESTUDOS	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	DESFECHOS	RESULTADOS	
Thaler <i>et al.</i> , 1999	ECR DM tipo 2	Tomada de decisão apropriada* (terapia intensificada em pacientes com A1c>7% ou terapia não intensificada em pacientes com A1c≤7%)	Rápida A1c 79%	Convencional A1c 71%
Cagliero <i>et al.</i> , 1999	ECR DM tipo 1 e DM tipo 2 tratados com insulina 6 e 12 meses de <i>follow-up</i>	Mudança nos níveis de A1c (6 meses)	Intervenção† -0,57±1,44	Controle -0,11±0,79
		Mudança nos níveis de A1c (12 meses)	-0,40±1,65	-0,19±1,16
Miller <i>et al.</i> , 2003	ECNR DM tipo 2 2 e 4 meses de <i>follow-up</i>	Intensificação da terapia‡	Intervenção 51%	Controle 32%
		Mudança nos níveis de A1c em comparação ao <i>baseline</i>	-0,3% (p=0,04)	-0,1% (p=0,3)
Khunti <i>et al.</i> , 2006	ECR DM tipo 2 12 meses	Proporção de pacientes que atingiram um bom controle glicêmico (A1c<7%) após 12 meses§	Intervenção 37%	Controle 38%
Kennedy <i>et al.</i> , 2006	ECR DM tipo 2 tratados com insulina 24 semanas	Mudança nos níveis de A1c	Grupos 1 + 2 - 1,3%	Grupos 3 + 4 - 1,5%
		Percentual de pacientes que atingiram A1c<7%	Grupo 2 e 4 38%	Grupo 1 e 3 30%
		Percentual de pacientes que atingiram A1c<7%	Grupo 3 36%	Grupo 4 41%

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; Grupo 1: titulação usual de insulina (sem contato entre as consultas) com A1c laboratorial; Grupo 2: titulação usual de insulina (sem contato entre as consultas) com A1CNow; Grupo 3: titulação ativa (com contato semanal) com A1c laboratorial; Grupo 4: titulação ativa (com contato semanal) com A1CNow; *p=0,003; †p<0,01; ‡p=0,01; § não significativo; ||p<0,0001.

Tabela 3 - Resultado de Efetividade: Número de eventos estimados em 100 pacientes

N=100 pacientes	A1CNow	Exame Laboratorial	Diferença
Desfecho Primário:			
IAM fatal e não fatal	28,1	28,9	-0,8
Angina (ACS)	14,1	14,5	-0,4
Cirurgia de Revascularização (CABG)	14,4	14,8	-0,4
Angioplastia (PCI)	27,6	28,4	-0,8
AVC fatal e não fatal*	28,8	29,5	-0,7
Fotocoagulação de retina	57,2	62,1	-4,9
Desfecho secundário:			
Todos os desfechos	128,2	135,1	-6,8

* Inclui Ataque Isquêmico Transitório

que a terapia foi intensificada e levou a menores índices de A1c nos pacientes (Tabela 2). O estudo de Khunti e colaboradores (Khunti *et al.*, 2006) foi o único que não mostrou diferenças significativas na redução da A1c com a utilização de equipamento POC para mensuração e disponibilização de resultados imediatos de A1c em comparação aos testes laboratoriais e seus resultados tardios (Tabela 2). Porém uma das limitações desse estudo, apontada inclusive pelos autores, foi a possibilidade de existir uma diferença que beira a significância estatística entre os grupos com relação ao controle glicêmico dos pacientes no *baseline*. A proporção de pacientes considerados com "bom controle glicêmico" (A1c <7%) seria maior no grupo da intervenção.

O estudo de Kennedy e colaboradores (Kennedy *et al.*, 2006), o único ensaio clínico que investiga especificamente a utilidade do A1CNow, mostrou que a titulação ativa de insulina baseada em contatos semanais e monitorização da A1c pelo A1CNow leva a um maior percentual de pacientes atingindo A1c <7% ao final do seguimento em comparação ao grupo que se baseou em resultados de dosagem de A1c laboratorial (41% x 36%, $p < 0,0001$).

Análise de Custo-efetividade

Foram calculados os desfechos e custos médicos diretos totais, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro, para um horizonte de tempo *lifetime*. A Tabela 3 apresenta os resultados de eficácia, em termos de eventos evitados e os custos totais durante todo o horizonte da análise para uma coorte hipotética de 100 pacientes.

A análise mostrou maior benefício clínico para os pacientes monitorados com A1CNow em comparação ao exame laboratorial. O custo médio total por paciente no horizonte da análise foi de R\$28.220 para A1CNow e R\$28.443 para o exame laboratorial, mostrando uma redução de custo. A Tabela 5 apresenta os resultados de custo total por paciente, seg-

mentado por tipo de custo. O resultado de custo-efetividade mostrou que a monitorização da A1c com A1CNow é dominante em relação a monitorização com exame laboratorial, apresentando melhores resultados clínicos (redução no número de eventos) com redução no custo total de tratamento do paciente diabético.

Análise de Sensibilidade

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais constantes. Todos os parâmetros analisados variaram 50% para mais e para menos do valor basal. A Figura 2 apresenta o resultado desta análise, mostrando que o custo do exame com A1CNow e o custo do exame laboratorial foram as variáveis que mais impactaram o resultado.

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 58,3% das simulações confirmaram que A1CNow apresentou um melhor benefício clínico com um menor custo em comparação ao exame laboratorial (dominante) e 39,3% das simulações mostraram que A1CNow apresentou um melhor benefício clínico com um maior custo em comparação ao exame laboratorial, destes resultados 90,6% apresentaram RCEIs menores do que R\$19.016 (PIB per capita (IBGE, 2011b)) por evento evitado. Assim, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011), pode-se dizer que A1CNow é muito custo-efetivo em comparação ao exame laboratorial considerando-se um limite de disposição para pagar equivalente ao PIB per capita de 2010 por evento evitado. Além disso, 2,3% das simulações resultaram no quadrante 2 e 0,1% no quadrante 3. A Figura 3 apresenta o diagrama de nuvens resultantes desta análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 4 - Resultado de custo por paciente segmentado por tipo de custo

	A1CNow	Exame laboratorial	Diferença
Dosagem A1c	R\$ 212.808,51	R\$ 181.454,72	R\$ 31.353,79
Follow-up pacientes sem evento	R\$ 518.815,32	R\$ 518.815,32	R\$ 0,00
IAM fatal e não fatal	R\$ 272.342,85	R\$ 280.201,30	-R\$ 7.858,45
Angina (ACS)	R\$ 158.361,64	R\$ 162.931,16	-R\$ 4.569,52
Cirurgia de Revascularização (CABG)	R\$ 670.338,29	R\$ 689.680,89	-R\$ 19.342,61
Angioplastia (PCI)	R\$ 520.299,88	R\$ 535.313,13	-R\$ 15.013,25
AVC fatal e não fatal*	R\$ 135.589,63	R\$ 138.911,52	-R\$ 3.321,89
Fotocoagulação de retina	R\$ 14.877,71	R\$ 16.149,15	-R\$ 1.271,44
Follow-up IAM	R\$ 215.959,82	R\$ 216.315,58	-R\$ 355,76
Follow-up AVC	R\$ 102.567,21	R\$ 104.538,17	-R\$ 1.970,96
TOTAL:	R\$ 2.821.960,84	R\$ 2.844.310,94	-R\$ 22.350,10

* Inclui Ataque Isquêmico Transitório

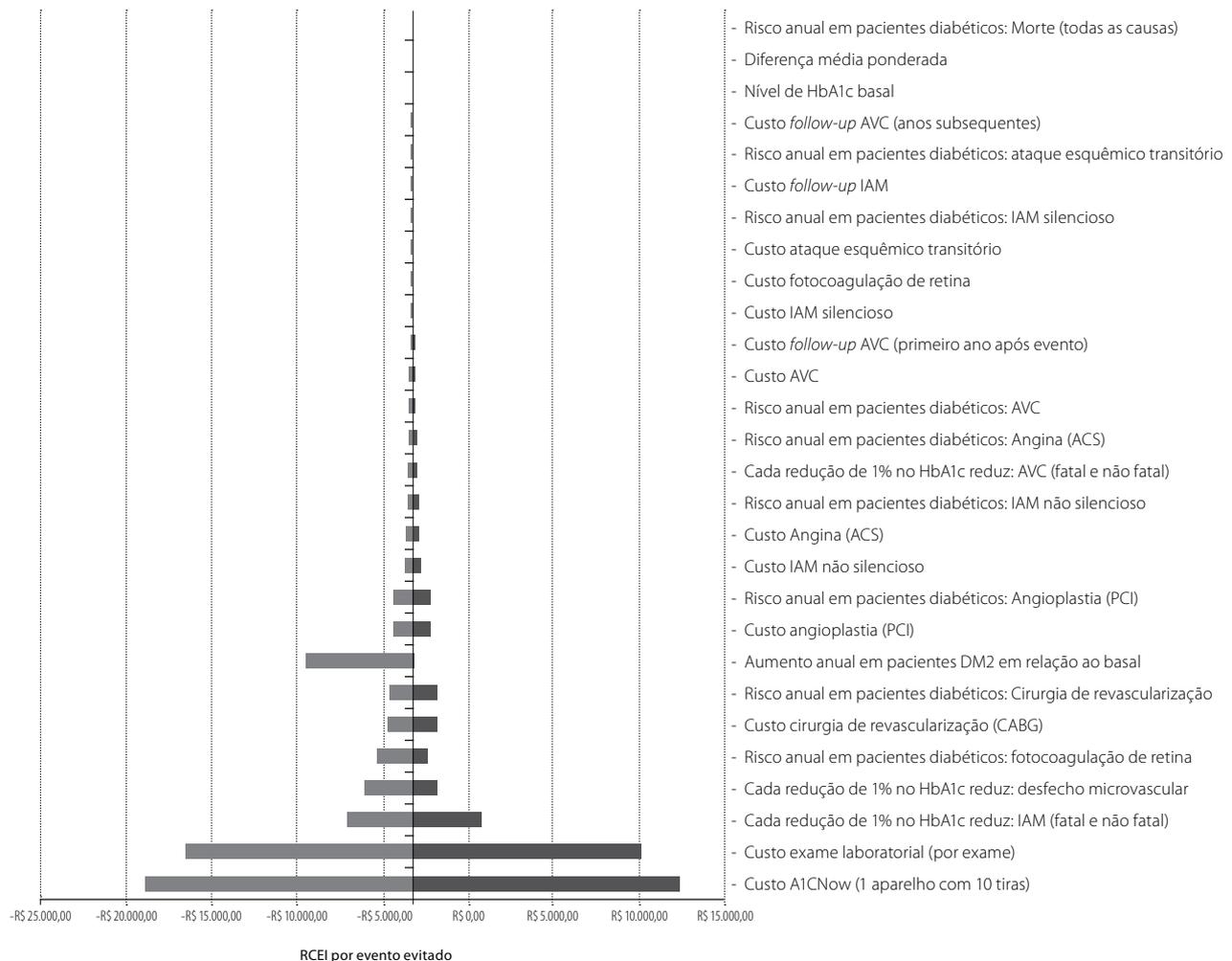


Figura 2 – Análise de sensibilidade univariada

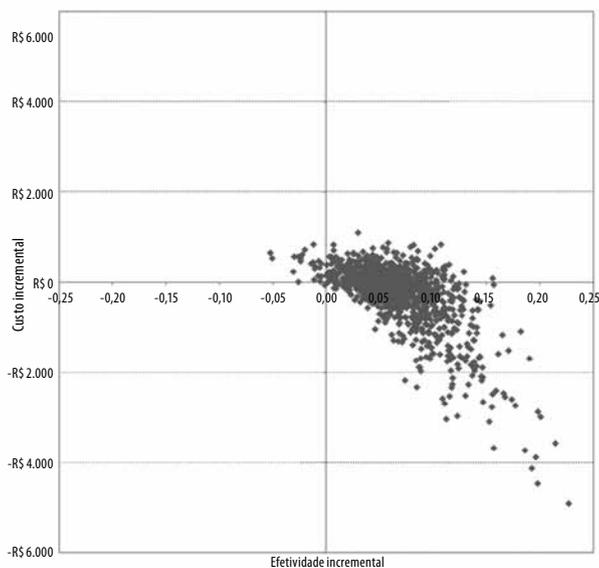


Figura 3 – Análise de sensibilidade probabilística

Análise de impacto orçamentário

A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do exame A1CNow no sistema privado de saúde. A Figura 4 apresenta o custo anual com A1CNow e exame laboratorial para os próximos 20 anos. Os valores apresentados no gráfico refletem o custo total anual para tratamento dos pacientes com DM2 e elegíveis a monitorização da A1c, incluindo também o custo para tratamento dos eventos clínicos.

A análise de impacto orçamentário mostrou que o uso de A1CNow em comparação ao exame laboratorial, em pacien-

tes, acima de 40 anos, com DM2 representa uma redução média de, aproximadamente, R\$54,8 milhões por ano.

Conclusão

A dosagem de A1c tem sido apontada há décadas como o melhor indicador do controle glicêmico em pacientes diabéticos e preditor do risco de complicações (ADA, 2010; Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada, 2009; Kennedy & Herman, 2005). Os maiores e mais conhecidos estudos sobre DM são robustos e amplamente aceitos pelos estudiosos do assunto e mostraram que a cada diminuição de 1% da A1c há uma redução de no mínimo 40% na incidência de complicações do DM (DCCT Research Group, 1993; UKPDS Group, 1998). Como as complicações são os eventos que mais influenciam na morbi-mortalidade dos indivíduos diabéticos e que mais colaboram para o aumento do custo do tratamento, conseguir reduzir sua incidência e postergar seu aparecimento é o maior objetivo da terapêutica para esses pacientes (Thaler *et al.*, 1999).

Porém, o sucesso do tratamento depende de alguns fatores, e entre eles podem ser apontados alguns dos mais importantes, como a adesão dos pacientes ao tratamento apropriado, a conscientização dos pacientes quanto ao risco de complicações e a mudança de conduta pelos médicos em tempo adequado.

Nesse sentido, a monitorização da A1c utilizando POCs no âmbito ambulatorial – A1CNow – é uma opção confiável, que demonstrou ser acurada em comparação aos exames laboratoriais (Arrendale *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 2009).

Além disso, resultados dos estudos incluídos mostraram que a disponibilidade de resultados de dosagem de A1c no momento da consulta médica melhora a tomada de decisão pelos médicos (Cagliero *et al.*, 1999; Thaler *et al.*, 1999;

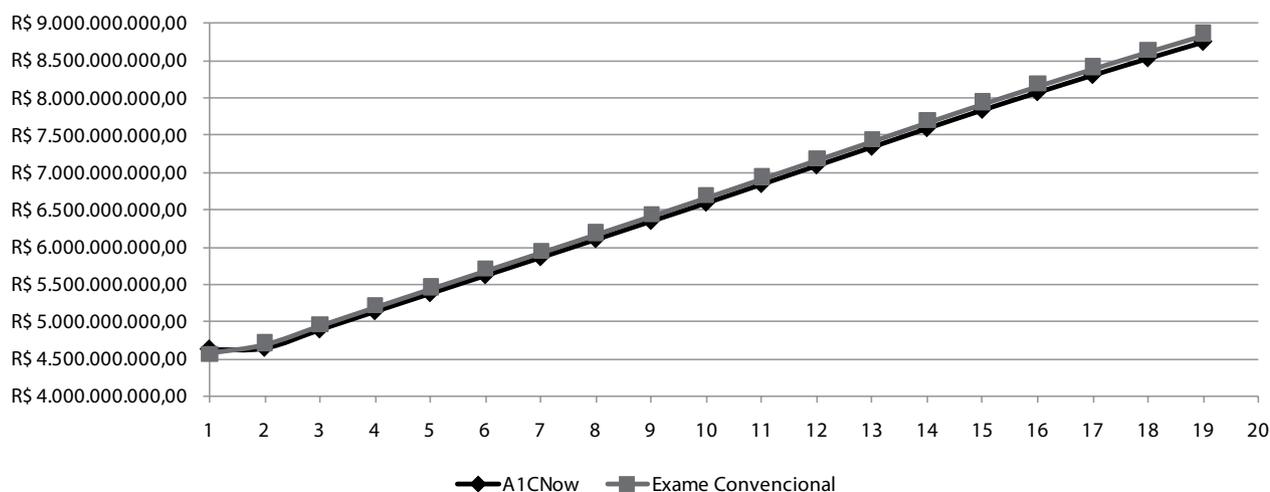


Figura 4 - Custo médico direto total anual utilizando-se A1CNow e exame laboratorial para os próximos 20 anos

Miller *et al.*, 2003). Thaler e colaboradores (Thaler *et al.*, 1999) mostraram resultados positivos especificamente na identificação de pacientes bem controlados (A1c<7%). Nesse caso, a disponibilização quase que imediata de resultados evitou a intensificação da terapia nesses pacientes com bom controle glicêmico, evitando a ocorrência de hipoglicemias. Thaler e colaboradores (Thaler *et al.*, 1999) ainda apontam que a intensificação da terapia deve ser ainda mais pronunciada em centros de tratamento não-especializados (atenção básica), nos quais os pacientes devem exibir pior controle glicêmico.

Em estudo que investigou a aceitação e a satisfação dos pacientes (Stone *et al.*, 2007), resultados mostram que outros potenciais benefícios do POC seriam economia de tempo, redução da ansiedade e impacto positivo no manejo dos pacientes.

Supõe-se que todas essas vantagens apontadas até o momento seriam ainda mais pronunciadas em situações nas quais os pacientes apresentem dificuldades de obter resultados laboratoriais rotineiramente, devido à restrição de recursos financeiros ou dificuldade de acesso aos laboratórios (Sicard *et al.*, 2005) ou quando os pacientes necessitam de ajustes na terapia rapidamente (Arrendale *et al.*, 2008; Schwartz *et al.*, 2009). Nessas situações específicas, o A1CNow seria ainda muito mais benéfico.

Os resultados da avaliação econômica, por sua vez, revelam que o uso de A1CNow é o mais efetivo, em termos de redução de eventos clínicos, com menor custo em comparação ao exame laboratorial, ou seja dominante no horizonte de tempo analisado (*lifetime*).

O resultado da análise de impacto no orçamento demonstrou que o uso de A1CNow *versus* exame laboratorial, em pacientes com DM2, acima de 40 anos, representa uma redução média de, aproximadamente, R\$54,8 milhões por ano.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes de alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. A contribuição deste modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões da prática médica local, é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de estimar o impacto no orçamento do uso de A1CNow na monitorização da A1c.

Referências bibliográficas

- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(sup.1):s11-s61.
- Arrendale JR, Cherian SE, Zineh I, Chirico MJ, Taylor JR. Assessment of Glycated Hemoglobin Using A1CNow™ Point-of-Care Device as Compared to Central Laboratory Testing. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):822-827.
- Barbosa RB, Barceló A, Machado CA. Campanha Nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil: relatório preliminar. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10:324-7.
- Bode BW, Irvin BR, Pierce JA, Allen M, Clark AL. Advances in Hemoglobin A1c Point of Care Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2007;1(3):405-411.
- Boletim Proahsa 57 [site na Internet]. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/proahsa>>. Acessado em: 01/04/2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa da Secretaria de Vigilância em Saúde por meio do Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis por Inquérito Telefônico - VIGITEL em 2007 [site na Internet]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29793&janela=1>. Acessado em: 13/12/2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica nº 16 - Diabetes Mellitus. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
- Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate Feedback of HbA1c Levels Improves Glycemic Control in Type 1 and Insulin - Treated Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1999;22:1785-1789.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [site na Internet]. Disponível em: www.anvisa.org.br. Acessado em: 02/05/2011.
- Christensen MC, Valiente R, Silva GS, Lee WC, Dutcher S, Rocha MSG, et al. Acute Treatment Costs of Stroke in Brazil. *Neuroepidemiology* 2009;32:142-9.
- Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) [site na Internet]. Disponível em: www.amb.org.br. Acessado em: 02/05/2011.
- DCCT Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1993;329(14):977-986.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules K, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1c. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1c) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. 3ª edição. São Paulo; 2009.
- Guyatt, G.; Rennie, D.; Meade, M.O.; Cook, D.J. Users' Guide to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. 2nd edition. New York: American Medical Association; 2008.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [site na Internet]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acessado em: 02/05/2011a.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB) [site na Internet]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1]. Acessado em: 01/02/2011b.
- Kennedy, L. & Herman, W.H. Glycated Hemoglobin Assessment in Clinical Practice: Comparison of the A1CNow™ Point-of-Care Device with Central Laboratory Testing (GOAL A1C Study). *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7:907-912.
- Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of Active Versus Usual Algorithmic Titration of Basal Insulin and Point-of-Care Versus Laboratory Measurement of HbA1c on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006;29:1-8.
- Khunti K, Stone MA, Burden AC, Turner D, Raymond NT, Burden M, Baker R. Randomised controlled trial of near-patient testing for glycated haemoglobin in people with type 2 diabetes mellitus. *British Journal of General Practice* 2006;56:511-517.
- Malerbi DA & Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992;15(11):1509-16.
- Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM. Rapid A1c Availability Improves Clinical Decision-Making in an Urban Primary Care Clinic. *Diabetes Care* 2003;26:1158-1163.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline #15, 2004. Disponível em: www.nice.org.uk/CG015NICEguideline. Acessado em: 05/05/2011.
- Organização Mundial de Saúde (OMS) [site na Internet]. Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html Acessado em: 20/07/2011.
- Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of Point-of-Care on Maintenance of Glycemic Control as Measured by A1C. *Diabetes Care* 2007;30(3):713-715.

- Ribeiro R, Mel R, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. Perspectiva Pública e Privada. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(1):1-8.
- Schwartz KL, Monsur J, Hammad A, Bartoces MG, Neale AV. Comparison of Point of Care and Laboratory HbA1c Analysis: A MetroNet Study. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:461-3.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-31.
- Sicard DA & Taylor JR. Comparison of Point-of-Care HbA1c Test versus Standardized Laboratory Testing. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1024-8.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Atualização Brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005.
- Stone MA, Burden AC, Burden M, Baker R, Khunti K. Near patient testing for glycated haemoglobin in people with Type 2 diabetes mellitus managed in primary care: acceptability and satisfaction. *Diabet. Med.* 2007;24:792-795.
- Tabwin 32 2.7 [site na Internet]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/tabcgi.exe?anstabnet/dados/TABNET_TX.def>. Acessado em: 02/05/2011.
- Thaler LM, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Dunbar VG, Phillips LS, El-Kebbi IM. Diabetes in Urban African-Americans XVII. Availability of Rapid HbA1c Measurements Enhances Clinical Decision-Making. *Diabetes Care* 1999;22:1415-1421.
- The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
- Uk Prospective Diabetes Study (UKPDS) GROUP. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Uk Prospective Diabetes Study (UKPDS) GROUP. Intensive Blood Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
- World Health Organization (WHO). Technical Report: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and impairment glycaemic regulation. Geneva: WHO; 2006.