

### Custo-efetividade de teste rápido de detecção de *Klebsiella* spp. para rastreio hospitalar

*Cost effectiveness of rapid testing for detection of Klebsiella spp. for hospital screening*

### Análise de custo-efetividade do painel de sequenciamento de nova geração do DNA circulante tumoral no diagnóstico dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso metastático

*Cost-effectiveness analysis of next generation sequencing panel of circulating tumor DNA in the diagnosis of patient with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer*

### Modelo de impacto orçamentário da aplicação do *single embryo transfer* consecutivo comparado com o *double embryo transfer* em tratamentos de fertilização *in vitro* no Sistema de Saúde Suplementar

*Budget impact model of the use of consecutive single embryo transfers compared to double embryo transfer in in vitro fertilization procedures in the Brazilian Private Healthcare System*

### Análise de impacto orçamentário do uso da razão dos testes sFlt-1:PIGF na exclusão de pré-eclâmpsia em mulheres com suspeita clínica na perspectiva do sistema de saúde suplementar

*Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio to help rule-out pre-eclampsia in women presenting with clinical suspected in the private healthcare system perspective in Brazil*

### Access to pain management for cancer patients treated under the Brazilian private healthcare system

*Acesso ao tratamento da dor de pacientes com câncer atendidos no sistema de saúde privado brasileiro*

### Diferentes metodologias para a avaliação de políticas em saúde mental no Brasil e no mundo: uma revisão teórica

*Distinct methodologies for mental health policy evaluation in Brazil and the world: a theoretical review*

### Silicone tape versus micropore tape to prevent medical adhesive-related skin injuries: systematic review and meta-analysis

*Fita de silicone versus fita microporosa para prevenção de lesão cutânea relacionada a adesivos médicos: revisão sistemática e metanálise*

### Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar

*Real-world evidence in decision-making process: analysis from the Brazilian private healthcare system perspective*



# JBES

## Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2019, VOLUME 11, NÚMERO 3 | DECEMBER 2019, VOLUME 11, NUMBER 3

**EDITOR (Editor)****Marcos Santos, MD PhD**

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;  
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasilia University, Brasilia/DF, Brazil

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

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

**Áquilas Mendes**

PhD Professor in Health Economics, School of  
Public Health at the University of São Paulo  
and professor in Political Economy at PUC-SP

**Augusto Guerra**

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

**Bernardo Rangel Tura**

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

**Carisi Anne Polaczyk**

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

**Cid Vianna**

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

**Denizar Vianna Araújo**

Editorial Board Member of Value in Health  
Regional Issues, Science, Technology and  
Strategic Inputs Secretary, Ministry of Health

**Eliézer Silva**

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

**Fabiola Sulpino Vieira**

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

**Flávia Tavares Silva Elias**

Researcher, Health Technology Assessment,  
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Francisco Acurcio**

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

**Gabriela Tannus Araújo**

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President  
of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

**Giácomo Balbinotto Neto**

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

**Helena Cramer**

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

**Isabela S. Santos**

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

**Lindemberg Assunção Costa**

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department,  
Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

**Luciana Bahia**

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

**Marcelo Fonseca**

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

**Marcos Bosi Ferraz**

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

**Maria Cristina Sanches Amorim**

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

**Maurício Vianna**

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

**Nelson Teich**

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

**Otávio Berwanger**

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

**Otávio Clark**

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

**Rosângela Caetano**

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

**Stephen Doral Stefani**

Medical Oncologist of the Hospital do  
Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS,  
Brazil. Professor of Faculdade Unimed.  
Member of ISPOR Latin America Consortium  
Executive and Advisory Committee

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

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

**Bengt Jönsson**

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

**Federico Augustovski**

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

**Fernando Pio De la Hoz Restrepo**

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

**Gisela Kobelt**

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

**Lou Garrison**

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

**Nelson Rafael Alvis Guzman**

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

**Stuart Peacock**

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

**Suzanne Jacob Serruya**

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

**Uwe Siebert**

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

## Informações gerais

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

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

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

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

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

6. Ao submeterem seus manuscritos ao J Bras Econ Saúde, os autores assumem total responsabilidade sobre as opiniões e conteúdos descritos em seus artigos.

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

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

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

## Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

## Preparação dos originais

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

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

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

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

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

## Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

## Resumo e abstract

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

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

## Agradecimentos

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

## Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

## Envio/submissão de artigos

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

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### General information

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

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

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

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

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

6. To submit their manuscripts to the *J Bras Econ Saúde*, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

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

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

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

### Categories of articles

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

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

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

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

### Manuscript preparation

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

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

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

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

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

### Cover sheet

The cover sheet should have:

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

### Abstract in Portuguese and in English

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

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

### Acknowledgments

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

### References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tables and figures

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

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

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

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

Graphs should be presented only in two dimensions.

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

### Article submission

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



doctorpress

**Doctor Press Editora Científica**

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

Avenida Conselheiro Carrão, 258 - Cj. 12 - Vila Carrão, São Paulo - SP - CEP 03402-000

Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412

e-mail: [jbes@jbes.com.br](mailto:jbes@jbes.com.br)

**JBES** - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

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

**ISSN Edição Impressa:** 2175-2095

**ISSN Edição Online:** 2359-1641

**Publisher:** Osmar A. Silva

**Editor Científico:** Rogério Pietro Mazzantini

**Produção:** Maurício Domingues

**Revisão:** Glair Picolo Coimbra

**Diagramação:** Sandra Regina Santana

**Impressão:** PifferPrint

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

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

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

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

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

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

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

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



Filiada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos

**INDEXAÇÕES**

**LILACS**

*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*  
<http://lilacs.bvsalud.org/>

**BVS-ECOS**

*Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS*  
[economia.saude.bvs.br](http://economia.saude.bvs.br)

**LATINDEX**

*Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas*  
*América Latina, Caribe, Espanha e Portugal*  
<http://www.latindex.unam.mx/>

## SUMÁRIO SUMMARY

### EDITORIAL | EDITORIAL

- 211 **A validação das evidências produzidas em ensaios clínicos**  
The validation of analyzes produced in clinical trials  
Marcos Santos

### ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 213 **Custo-efetividade de teste rápido de detecção de *Klebsiella* spp. para rastreio hospitalar**  
Cost effectiveness of rapid testing for detection of *Klebsiella* spp. for hospital screening  
Hermano Alexandre Lima Rocha, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha, Antônia Celia de Castro Alcantara, Mônica Cardoso Façanha
- 221 **Análise de custo-efetividade do painel de sequenciamento de nova geração do DNA circulante tumoral no diagnóstico dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso metastático**  
Cost-effectiveness analysis of next generation sequencing panel of circulating tumor DNA in the diagnosis of patient with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer  
Luiz Henrique de Lima Araujo, Renata Coudry, Clarissa Seródio Baldotto, Mariana Mioti Sebastião, Marisa D'Innocenzo, Micha Nussbaum, Rodrigo Shimabukuro Ho
- 231 **Modelo de impacto orçamentário da aplicação do *single embryo transfer* consecutivo comparado com o *double embryo transfer* em tratamentos de fertilização *in vitro* no Sistema de Saúde Suplementar**  
Budget impact model of the use of consecutive single embryo transfers compared to double embryo transfer in *in vitro* fertilization procedures in the Brazilian Private Healthcare System  
Eli Lakryc, Rodrigo Rodrigues, Danylo Panovyk, Pedro Monteleone, Eduardo Motta
- 244 **Análise de impacto orçamentário do uso da razão dos testes sFlt-1:PIGF na exclusão de pré-eclâmpsia em mulheres com suspeita clínica na perspectiva do sistema de saúde suplementar**  
Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio to help rule-out pre-eclampsia in women presenting with clinical suspected in the private healthcare system perspective in Brazil  
Mariana Mioti Sebastião, Fabricio da Silva Costa, Ricardo de Carvalho Cavalli, Alvaro Pulchinelli Junior, Adriana Vassalli, Micha Nussbaum, Rodrigo Shimabukuro Ho

### DIRETRIZ | GUIDELINE

- 255 **Access to pain management for cancer patients treated under the Brazilian private healthcare system**  
Acesso ao tratamento da dor de pacientes com câncer atendidos no sistema de saúde privado brasileiro  
Marcos A. Santos, Luciana C. Stefani, João Paulo R. Neto, Stephen D. Stefani

**ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE**

**263 Diferentes metodologias para a avaliação de políticas em saúde mental no Brasil e no mundo: uma revisão teórica**

Distinct methodologies for mental health policy evaluation in Brazil and the world: a theoretical review

Pedro Henrique de Moraes Campetti

**ARTIGO DE OPINIÃO | OPINION ARTICLE**

**271 Silicone tape *versus* micropore tape to prevent medical adhesive-related skin injuries: systematic review and meta-analysis**

Fita de silicone *versus* fita microporosa para prevenção de lesão cutânea relacionada a adesivos médicos: revisão sistemática e metanálise

André Soares Santos, Aline Cunha Terra, José Luiz dos Santos Nogueira, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha, Juliana de Oliveira Marcatto, Mônica Viegas Andrade

**PAINEL DE ESPECIALISTAS | EXPERT PANEL**

**283 Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar**

Real-world evidence in decision-making process: analysis from the Brazilian private healthcare system perspective

André Ballalai, Nadja Nara Rehen de Souza, Janay Faria de Almeida da Silva, Marina Moreira Suavinha, Cláudia de Freitas Sousa, Tássia Cristina Decimoni, Camila Rufino

## A validação das evidências produzidas em ensaios clínicos

*The validation of analyzes produced in clinical trials*

Já sabemos, de longa data, que o paciente de um protocolo de pesquisa acaba sendo objeto de um tratamento diferenciado que poderia, em tese, comprometer a reprodutibilidade da tecnologia estudada, no dia a dia, quando essa for aplicada a alguém que não conte com tal rede de proteção. É a velha conhecida diferença entre eficácia e efetividade. Esse argumento, inclusive, não raramente é utilizado por aqueles que veem, no nosso sistema de saúde pública, uma grande disponibilidade de potenciais sujeitos de pesquisa. Quase que qualquer pesquisa. É que, dada a dificuldade que esses pobres seres têm em conseguir o tratamento que merecem, por direito, estar em um protocolo de estudo seria o melhor que lhes poderia ocorrer. E isso é eticamente questionável, porque lhes mitiga, de morte, a autonomia. No entanto, reforça a ideia inicial, ainda que, mais evidentemente, nestas bandas de cá. É preciso reforçar porque temos, cada vez mais, leitores de além-mar.

A isso, somam-se os enormes tempo e custo dos ensaios ainda considerados padrão-ouro, além de algumas limitações éticas que aparecem com o desenvolvimento do conhecimento, que caminha no sentido da medicina personalizada. Quando se tem um forte indicativo de que um tratamento possa funcionar, quando estamos de posse do diagnóstico de uma determinada mutação genética e temos, também disponíveis, o antídoto, o inibidor ou o bloqueador, fica difícil não querer utilizá-los. Mas a medicina personalizada, apesar de ainda jovem, já tem alguns exemplos de insucesso nessas

circunstâncias. É resultado do *bias* cognitivo que foi descrito por Daniel Kahneman, Prêmio Nobel de Economia, como “confiança por coerência”. Como coerência não é confiança, precisamos sempre testar a hipótese. E se há limitações para randomizar, isso precisa ser validado posteriormente. Uma das grandes propostas de validação passa pela coleta de dados de mundo real, para que tenhamos mais segurança naquilo que estamos fazendo ou que estamos pagando.

Mas tal coleta não é feita sem percalços, dificuldades ou desafios. E precisa obedecer a algumas regras, que já foram objetos de consensos anteriores. No número que os leitores têm em mãos, vemos, entre outros temas de grande interesse, o relato da discussão de especialistas no assunto, objetivando a aplicação prática desta ideia. Como fazer, no nosso cenário? Começamos, como é usual, pelo sistema privado de saúde. Mas os conceitos podem (por que não?) ser estendidos ao setor público, observada a adequada adaptabilidade para cada um dos sistemas, porque o princípio “melhor cuidado, com maior eficiência” é (deve ser) válido para todos.

Que todos desfrutem do rico volume que os leitores têm em mãos.

**Marcos Santos, MD, PhD**

*Editor-chefe*

*Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*



# Custo-efetividade de teste rápido de detecção de *Klebsiella* spp. para rastreamento hospitalar

*Cost effectiveness of rapid testing for detection of Klebsiella spp. for hospital screening*

Hermano Alexandre Lima Rocha<sup>1,2</sup>, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha<sup>1,2</sup>,  
Antônia Celia de Castro Alcantara<sup>3</sup>, Mônica Cardoso Façanha<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p213-20

## Palavras-chave:

resistência microbiana a medicamentos, testes de sensibilidade microbiana, análise de custo-benefício

## Keywords:

microbial drug resistance, microbial sensitivity tests, cost-benefit analyses

## RESUMO

**Introdução:** A resistência bacteriana é um problema mundial, atingindo principalmente países em desenvolvimento. Estima-se que no futuro vai matar mais que o câncer e custar 100 trilhões de dólares até 2050. **Objetivo:** O presente trabalho teve por objetivo identificar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rastreamento de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) conforme protocolo vigente para produção de carbapenemase em comparação com a utilização de protocolo de triagem utilizando teste rápido (PCR em tempo real). **Métodos:** Foi realizado estudo do tipo análise de custo-efetividade, utilizando um modelo de árvore de decisão e foram utilizados no estudo dados secundários de fontes governamentais e da literatura científica, considerando-se a perspectiva do sistema de saúde público. A população foi composta por adultos internados em hospitais em risco de infecção por KPC. **Resultados:** O presente trabalho identificou que o uso de testes de identificação de KPC com técnicas em tempo real é dominante em relação ao teste convencional, com razão de custo-efetividade incremental de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1.421,76 reais por caso corretamente identificado favorável a teste molecular. **Conclusões:** O uso de testes rápidos para detecção de KPC pode ser considerado como um método de rastreamento eficiente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial resistance is a worldwide problem, affecting mainly developing countries. It is estimated that in the future will kill more than cancer and cost US\$ 100 trillion by 2050. **Objective:** The aim of this study was to identify the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the screening of *Klebsiella pneumoniae* that produces carbapenemase (KPC) infection according to the current protocol for carbapenemase production compared to the use of screening protocol using rapid test (real-time PCR). **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed using a decision tree model. Secondary data from governmental sources and the scientific literature will be used in the study, considering the perspective of the public health system. The population was composed of adult hospitalized patients at risk of KPC infection. **Results:** The present work identified that the use of KPC identification tests with real-time techniques are dominant in relation to the conventional test, with cost ratio incremental effectiveness of R\$ -426.53/0.3, that is, 1,421.76 reais per case correctly identified favorable to the molecular test. **Conclusions:** The use of rapid tests for detection of KPC can be regarded as an efficient screening method.

Recebido em: 22/09/2019. Aprovado para publicação em: 02/01/2020

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

2. Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil.

3. Cooperativa de Trabalho Médico de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

**Agradecimentos e apoio financeiro:** Este estudo foi realizado durante o programa de pós-graduação "Especialização em Economia da Saúde", turma de 2017, da Universidade Federal de Goiás.

**Conflito de interesses:** Os autores declaram não ter conflito de interesses.

**Contribuições dos autores:** Hermano Alexandre Lima Rocha, Sabrina Gabriele Maia Oliveira Rocha, Antônia Celia de Castro Alcantara, Mônica Cardoso Façanha fizeram contribuições substanciais quanto a concepção e o design e revisaram criticamente o manuscrito colaborando com importantes conteúdos intelectuais.

**Divulgação de padrões éticos:** Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque.

**Autor correspondente:** Hermano Alexandre Lima Rocha. Universidade Federal do Ceará – Departamento de Saúde Comunitária. Rua Professor Costa Mendes, 1.608, 5º andar, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60430-140. Telefone: (85) 3366-8044; (85) 98812-8807. E-mail: hermano@ufc.br

## Introdução

A resistência bacteriana é um problema mundial, atingindo principalmente países em desenvolvimento. Representa uma preocupação para a ciência e para a sociedade desde o começo da década de 1990, e nos anos 1950 já havia relatos de estafilococos resistentes (Cohen, 1992). Na época, foi apresentado que o tratamento de uma tuberculose não resistente seria de 12 mil dólares, em relação a 180 mil dólares de um combate à infecção multirresistente (Cohen, 1992). Desde então, o problema tem caminhado somente em direção ao agravamento, e hoje as bactérias multirresistentes se tornaram frequentes em hospitais (Tenover, 2006).

Os fatores classicamente associados com resistência bacteriana são as características próprias do agente, reservatórios humanos ou ambientais, padrões de uso de antibióticos e tecnologias que afetem a transmissão dos microrganismos (Wise *et al.*, 1998). As bactérias podem ser inatamente resistentes a antibióticos ou adquirir resistência por meio de mutações originadas no próprio organismo ou adquiridas de outro organismo de maneira horizontal (Tenover, 2006). A prevenção do surgimento das infecções é considerada a forma mais eficiente de combate (Cohen, 1992; Munoz-Price *et al.*, 2013).

Estima-se que no futuro as infecções por germes multirresistentes vão matar mais do que o câncer e custar 100 trilhões de dólares até 2050. Aproximadamente 10% dos pacientes hospitalizados se infectam em consequência de procedimentos invasivos ou de terapia imunossupressora (Resistance, 2016). Nos Estados Unidos, estimou-se que o custo anual devido à resistência antimicrobiana é de 55 bilhões de dólares (Smith & Coast, 2013).

Especificamente, *Klebsiella pneumoniae* é a maior causa de infecções hospitalares adquiridas e sepse neonatal no mundo. Tem grande potencial de contágio pelo fato de poder ser carregada por indivíduos assintomáticos no intestino, pele, nariz e garganta, facilitando, assim, sua disseminação. É uma preocupação global, pois tem se tornado rapidamente intratável pelos antibióticos existentes, sendo uma bactéria que é ao mesmo tempo virulenta e resistente (Holt *et al.*, 2015). A *Klebsiella pneumoniae* que produz carbapenemase, tornando-se, assim, imune aos carbapenêmicos, como meropenem e imipenem, é conhecida como KPC. A resistência apresentada por essas bactérias pode ser devida à produção de diferentes enzimas (Nordmann *et al.*, 2009). O Brasil relatou seu primeiro caso de KPC há 10 anos (Monteiro *et al.*, 2009), tendo se tornado endêmico o tipo 2 de KPC no país (Munoz-Price *et al.*, 2013). Um estudo multicêntrico mostrou que 12% das infecções de corrente sanguínea no Brasil são causadas por *Klebsiella pneumoniae* (Marra *et al.*, 2011). O Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16, de 2017, sinaliza que 18,2% (3.805) das 16.949 notificações de microrganismos identificados causadores das IPCSL

em unidade de terapia intensiva de adulto realizadas entre janeiro e dezembro/2016 foram relacionadas a esse agente infeccioso, com percentual de resistência aos carbapenens atingindo 46,8% das amostras de *K. pneumoniae*. Cada interação em que um indivíduo desenvolve uma KPC tem custo aproximadamente 53% maior, permanência 56% maior e mortalidade três vezes maior (Li *et al.*, 2016).

A identificação precoce de pacientes infectados com bactérias multirresistentes permite seu isolamento mais precoce, o que diminuiria seu potencial de contágio. Atualmente isso é feito mediante triagem prévia (Kuplich *et al.*, 2011). O protocolo atual de prevenção de bacilos Gram-negativos fermentadores de glicose (família *Enterobacteriaceae*) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (I. Brasil, 2007; Brasil, 2013) sugere fatores de risco para infecção ou colonização por esses patógenos que são os critérios de risco utilizados pela maioria das instituições para triagem (Brasil, 2013). Pacientes considerados de alto risco são testados para a presença de *Klebsiella* spp. produtora de carbapenemase. Esse teste envolve dois passos: a espera pelo crescimento, ou não, da própria bactéria e, caso haja crescimento, a testagem para identificar se essa bactéria que cresceu no meio de cultura apresenta resistência aos carbapenêmicos. A espera do crescimento é de cerca de 24 horas (Rocchetti, 2010). No Brasil, os pacientes que são triados como tendo risco são colocados em isolamento de contato, isto é, permanecem em acomodação individual não compartilhada, para diminuir a chance de transmissão para outros pacientes caso realmente haja infecção, além da adoção de outras medidas, como capotes higiênicos, até que seja disponibilizado o resultado da testagem. A Anvisa sugere que sejam realizados testes de sensibilidade seguindo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (Watts; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008), entretanto cada laboratório hospitalar pode definir qual técnica utilizará. O método de Kirb-Bauer de disco-difusão é o mais utilizado no Brasil, por ser prático, de fácil execução e barato. Esse teste pode ser realizado utilizando diferentes kits disponíveis no mercado (Sejas *et al.*, 2003).

O padrão-ouro para confirmar a presença de uma KPC é o teste molecular, que se constitui em um ensaio de espectrofotometria (para detectar hidrólise de um carbapenem) seguido de PCR – reação em cadeia da polimerase (Hirsch & Tam, 2010). Vários genes podem ser testados para essa finalidade, mas o que entrega maior sensibilidade e especificidade é o blaKPC, com sensibilidade de 0,827 e especificidade de 0,961 (Rocchetti, 2010). O teste rápido molecular pode retirar do isolamento mais rapidamente o paciente, por meio do uso de PCR, que fornece o diagnóstico em tempo real (DE & ENTEROBACTÉRIAS; Hrabák *et al.*, 2014; Monteiro *et al.*, 2012). Algumas diretrizes europeias já recomendam que o primeiro teste de um paciente suspeito seja realizado com PCR, ainda que não em tempo real (Cohen Stuart & Levershtein-Van Hall, 2010).

Considerando o custo gerado ao sistema de saúde por infecções associadas à KPC, bem como a magnitude do impacto de tais infecções na mortalidade dos pacientes, o uso de um teste diagnóstico mais preciso e mais rápido pode ser útil para os sistemas de saúde. Este estudo teve por objetivo identificar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do rastreio de pacientes em risco de infecção por KPC conforme protocolo vigente para a produção de carbapenemase em comparação com a utilização de protocolo de triagem utilizando teste rápido.

## Métodos

### Tipo de estudo

Foi realizado estudo do tipo análise de custo-efetividade, utilizando um modelo de árvore de decisão. Foram utilizados no estudo dados secundários de fontes governamentais e da literatura científica.

Foram considerados dois cenários:

- Cenário em que todos os pacientes são triados;
- Cenário em que somente pacientes de risco são triados.

### Perspectiva do estudo

Foi considerada a perspectiva do sistema de saúde público brasileiro (SUS – Sistema Único de Saúde).

### População

A população avaliada pelo modelo foi composta de pacientes adultos internados em hospitais públicos com alto risco para infecção por KPC, que são atualmente triados conforme orientação da Anvisa, e população adulta em geral. Os critérios de alto risco para infecção por KPC são:

- Uso prévio de antimicrobianos;
- Gravidade da doença de base e deficiência imunológica;
- Queimaduras graves ou cirurgia extensa;
- Procedimentos invasivos.

### Horizonte temporal

O horizonte temporal foi o tempo necessário até o diagnóstico formulado pelo teste.

### Desfechos

#### Efetividade

A efetividade foi considerada como um resultado de um caso corretamente identificado apresentado pelo teste.

#### Custos

Foram considerados os seguintes custos:

- Custo de teste por PCR em tempo real para detecção de KPC;
- Custo de teste tradicional para detecção de KPC;
- Custo de internação clínica por três dias aguardando o resultado do teste.

## Tecnologias avaliadas

### Teste tradicional

A técnica de Kirb-Bauer de disco-difusão é realizada dispensando os discos de antimicrobianos sobre uma placa de ágar após a aplicação do inóculo bacteriano com aproximadamente  $1 \times 10^8$  UFC/mL, previamente cultivado. Uma placa de 150 mm pode conter até 12 discos de antimicrobianos, que são feitos de papel-filtro impregnado com antimicrobianos em concentrações fixas e distribuídos comercialmente.

Após isso, as placas são incubadas por 16 a 24 horas em ar ambiente ou a 5% de CO<sub>2</sub> a  $35 \pm 2$  °C (dependendo do gênero bacteriano e do antimicrobiano testado) antes dos resultados poderem ser determinados (I. Brasil, 2007).

Os diâmetros dos halos de inibição do crescimento bacteriano ao redor de cada disco são mensurados em milímetros. Eles são relacionados à sensibilidade da amostra bacteriana e à velocidade de difusão do antimicrobiano no ágar.

Os resultados do teste de disco-difusão são interpretados comparando o valor do halo de inibição de acordo com os critérios publicados pelo CLSI, anteriormente mencionado. Dessa maneira, as amostras bacterianas são categorizadas em sensíveis, resistentes ou intermediárias.

O teste não fornece um resultado quantitativo, mas sim qualitativo. Na maioria das situações clínicas, o teste qualitativo é suficiente para orientar a escolha terapêutica.

Os resultados são emitidos em média em três dias.

A sensibilidade e a especificidade do teste dependem do ponto de corte estabelecido previamente nos manuais da CLSI de CIM para definição do germe testado como resistente e de quais antibióticos são utilizados na testagem, dado que, por exemplo, existe mais de um antibiótico carbapenêmico. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o ertapeném apresenta os melhores índices de sensibilidade (90%-100%) e especificidade (81%-93%), seguido de meropenem, com resultados variando de 48% a 94% para sensibilidade e de 96% a 100% para especificidade (Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010; Dienstmann *et al.*, 2010). O uso de imipeném apresenta menores sensibilidade (42%-94%) e especificidade (28%-93%), sendo o menos recomendado (Nordmann *et al.*, 2009). Atualmente, no Brasil e em diversos países do mundo, após testes iniciais normalmente se utiliza o teste de Hodge (Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010), que, apesar de recomendado pelo CLSI, tem recebido muitas críticas devido à sua leitura visual e imprecisão, e os resultados relatados na literatura são de sensibilidade de 90,8% e especificidade de 60,3% (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen Stuart & Leverstein-Van Hall, 2010).

### Teste rápido por PCR

A técnica de PCR em tempo real é uma melhoria das técnicas originais de análise molecular, que combina a amplificação e a quantificação de uma sequência de DNA-alvo por meio

da detecção de fluorescência. É considerado um método homogêneo de amplificação de DNA, diminuindo o manuseio de produtos de amplificação e o risco de contaminação cruzada, bem como o tempo total para emissão de resultado do teste. Os princípios aplicados para detecção de uma sequência-alvo por PCR em tempo real são baseados na mensuração de fluorescência durante a própria reação de amplificação. A quantidade de produto formado é monitorada durante o decorrer da reação por meio da detecção da fluorescência por meio de diferentes filtros de captação em determinados comprimentos de onda. A fluorescência é proporcional à quantidade do material-alvo formado em cada ciclo, e o número de ciclos de amplificação necessários para obter uma determinada quantidade de DNA é registrado. Assim, o número de moléculas de DNA de uma determinada sequência presente em uma amostra, pode ser determinado com grande sensibilidade (Rocchetti, 2010).

Hoje se encontram disponíveis comercialmente kits que utilizam a metodologia de análise molecular por meio da PCR em tempo real para o diagnóstico rápido em infecções de corrente sanguínea, sendo o SeptFast (LightCycler SeptiFast Assay®; Roche Diagnostics) o mais conhecido. Porém, trata-se de um método comercial restrito a laboratórios de análises clínicas, pois requer excelente habilidade técnica para o manuseio e é mais caro se quando comparado à cultura (M. d. S. d. Brasil, 2018a). Os resultados desse teste são emitidos em cerca de 10 minutos.

A sensibilidade e a especificidade desse teste são 0,827 e de 0,961, respectivamente (Rocchetti, 2010).

### Modelo (Figura 1)

#### Variáveis do estudo e fontes de dados

As variáveis utilizadas no modelo constam a seguir.

#### Prevalências

A prevalência de infecções com ocorrência de KPC, na população de adultos internados em hospital com condições clínicas infecciosas, foi estimada em aproximadamente 12% do

total de internações por infecções no Brasil (Marra *et al.*, 2011). Essa prevalência encontrada no Brasil é compatível com a literatura internacional (Poole *et al.*, 2016). As internações por infecções em geral representam 10% do total de internações, conforme dados do Datasus. Logo, a prevalência geral de infecções por KPC no Brasil pode ser estimada em 1,2%.

A prevalência na população de risco, após triagem de risco, internada por qualquer causa, foi estimada em 12%, conforme dados de literatura (Yamamoto *et al.*, 2017).

### Probabilidades de resultado dos testes diagnósticos

#### Teste microbiológico convencional

Acurácia obtida da literatura e dos manuais dos testes fornecidos pelo laboratório (sensibilidade de 90,8% e especificidade de 60,3%) (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen, 1992; Hirsch & Tam, 2010; Rocchetti, 2010);

#### Teste molecular em tempo real

Sensibilidade obtida da literatura de 82,7% e especificidade de 96,1% (Bayramoğlu *et al.*, 2016; Cohen, 1992; Hindiyeh *et al.*, 2008; Hirsch & Tam, 2010; Rocchetti, 2010);

### Custos

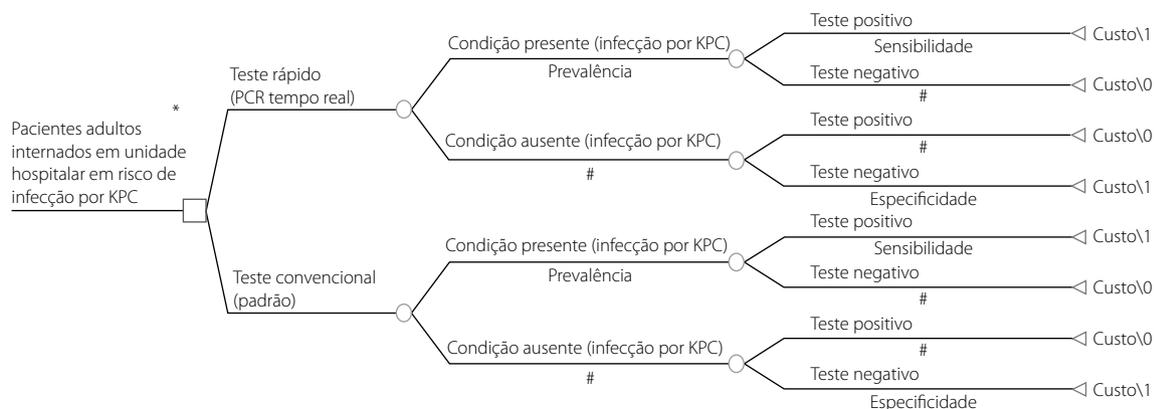
#### Teste microbiológico convencional

Custo do teste – foi obtido por meio de consulta direta ao prestador do exame e por meio da tabela de procedimentos unificada do SUS (SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).

Foi realizada busca no sistema, encontrando-se os seguintes códigos com seus respectivos custos:

- 02.02.08.008-0 – CULTURA DE BACTERIAS P/ IDENTIFICACAO R\$ 5,62 (M. d. S. d. Brasil, 2018a);
- 02.02.08.002-1 – ANTIBIOGRAMA C/ CONCENTRACAO INIBITORIA MINIMA R\$ 13,33 (M. d. S. d. Brasil, 2018a).

Custo incremental direto de uma infecção por germe produtor de carbamapenase em adultos em hospital geral – foi utilizado o custo médio dos procedimentos clínicos, obtidos por meio do sistema de internações hospitalares,



**Figura 1.** Modelo proposto de árvore de decisão. \* O mesmo racional da árvore para pacientes internados em geral será utilizado para pacientes de alto risco.

considerando o valor total das AIHs como custo, durante o ano de 2017, e dividindo-se pelo número total de internações contabilizadas no período (R\$ 6.335.172.346,23 / 6.887.298 = R\$ 919,83) (M. d. S. d. Brasil, 2018b), bem como a proporção estimada no Brasil de ocorrência de infecções por KPC (12%) (Marra *et al.*, 2011), e, dentre essas internações por KPC, a estimativa internacional de custo a maior por infecção por KPC (53%) (Li *et al.*, 2016), chegando a um custo da infecção por KPC no SUS de R\$ 1379,75, ou um custo incremental por dia de R\$ 459,92.

Como o teste leva três dias para emitir resultado, considerou-se que o custo total dessa alternativa é de R\$ 1377,71.

A título de comparação, outro raciocínio válido seria o do custo de uma diária de isolamento, que se considera como 30% a maior do valor da diária (Supremo Tribunal Federal, 2018), que, neste caso, seria de R\$ 459,87 (praticamente igual).

### Teste molecular em tempo real

Custo do teste por PCR para detecção de carbamapenase – foi obtido por meio da tabela de precificação da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos versão 2016 (CBHPM), código 4.05.03.14-3, dado que esse exame não está disponível no SIGTAP. Assim, o custo calculado foi de R\$ 951,18 na CBHPM (Associação Médica Brasileira, 2016).

O custo nos Estados Unidos é de 50 dólares (Kang *et al.*, 2012).

### Análise estatística

Foi confeccionado um modelo de árvore de decisão, com cálculo de RCEI. Foram realizadas análises de sensibilidade utilizando diferentes estimativas para os parâmetros avaliados. Foi utilizado o *software* Treeage®.

### Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade de cenários, com variação das seguintes variáveis:

- Tempo de espera para resultado do teste convencional 50% a menor.

## RESULTADOS

### Cenário de comparação dos testes sendo realizados em todos os pacientes triados como de risco admitidos no hospital

Utilizando-se as variáveis anteriormente apresentadas no modelo proposto (Figura 2), considerando-se pacientes triados para risco de infecção por KPC, ou seja, com maior probabilidade pré-teste, chega-se a um resultado de RCEI de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1421,76 reais por caso corretamente identificado favorável ao teste molecular.

### Cenário de comparação dos testes sendo realizados em pacientes admitidos no hospital

Utilizando-se as variáveis anteriormente apresentadas no modelo proposto (Figura 3), considerando-se a prevalência

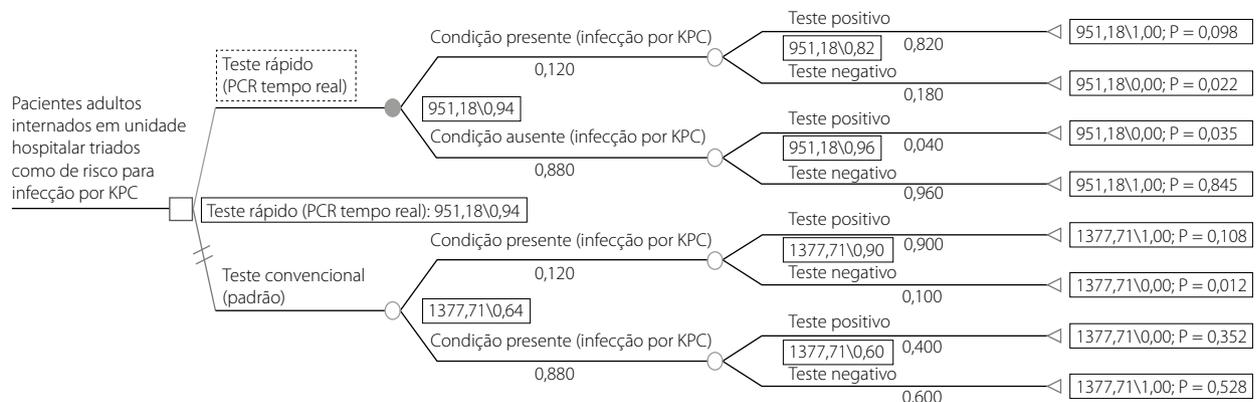


Figura 2. Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com alto risco de infecção por KPC.

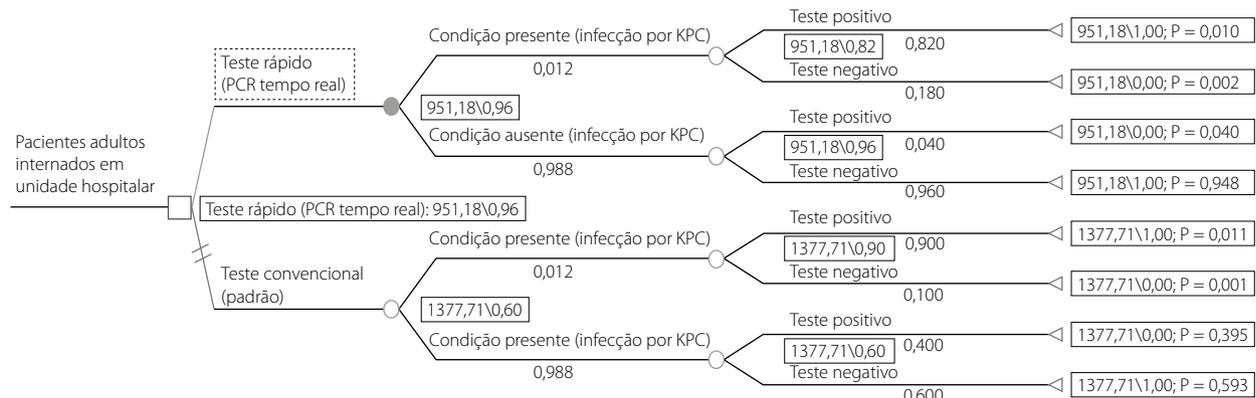


Figura 3. Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com risco geral de infecção por KPC.

em pacientes com baixo risco de infecção por KPC, chega-se ao mesmo resultado anteriormente apresentado favorável ao teste molecular.

A tabela 1 resume os resultados encontrados.

### Análise de sensibilidade

Ao se considerar o tempo para resultado do teste convencional como 50% menor, considerando a redução com custos de isolamentos, no modelo de testagem de pacientes previamente triados, o modelo (Figura 4) emite uma RCEI de R\$ 831,16 por caso corretamente identificado favorável ao teste convencional.

## DISCUSSÃO

O presente trabalho identificou que o uso de testes de identificação de KPC com técnicas moleculares em tempo real do tipo PCR são dominantes em relação ao teste convencional, devido principalmente ao custo do isolamento dos casos de alto risco de infecção por KPC, com RCEI de R\$ -426,53/0,3, ou seja, 1.421,76 reais por caso corretamente identificado favorável a teste molecular.

Este resultado identifica que a tecnologia do teste rápido é dominante em relação à convencional.

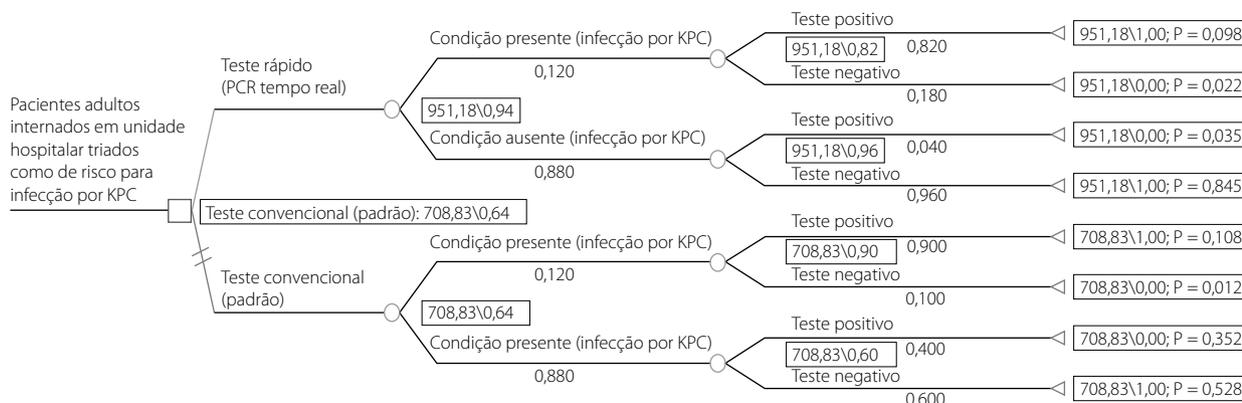
Como já citado, a resistência de agentes patológicos aos antimicrobianos tem crescido em ritmo alarmante no mundo. Dados do CDC dos Estados Unidos relatam que cerca de

1,7 milhão de infecções hospitalares ocorrem nos EUA a cada ano, com até um quarto dessas infecções em unidades de tratamento intensivo causadas por uma das bactérias multirresistentes, por exemplo: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* (Fridkin et al., 2014)

As principais medidas para evitar as transmissões cruzadas de germes multirresistentes em ambiente hospitalar, uma das duas formas de ocorrência desse fenômeno (a outra seria a emergência de resistência em um paciente com suscetibilidade para permitir a alteração genética da bactéria), são a higiene das mãos, o uso de coorte de profissionais especificamente dedicados para tratar o paciente, a limpeza ambiental, os protocolos de descolonização, os programas de rastreio de portadores assintomáticos e, de maior relevância para este estudo, o isolamento dos pacientes, que só perde em ordem de impacto para a lavagem das mãos (Richter & Marchaim, 2017). Em relatório sobre o tema, o CDC recomenda práticas que podem ser utilizadas para combater o problema, entre elas o isolamento de pacientes de alto risco de infecção por germe multirresistente e dos já sabidamente infectados, para prevenção de proliferação da infecção (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). No Brasil, conduta semelhante é sugerida pela Anvisa, especialmente para o controle de infecções por KPC, apesar de o isolamento dos pacientes não ser formalmente orientado (Brasil, 2013).

**Tabela 1.** Resultados de custos e efetividade dos cenários comparados

Cenário	Tecnologia	Custo	Custo-efetividade
Triados	Convencional	R\$ 1377,71	-
	Molecular	R\$ 951,18	1.421,76
Geral	Convencional	R\$ 1377,71	-
	Molecular	R\$ 951,18	1.421,76
De risco com metade do tempo para resultado do teste convencional (análise de sensibilidade)	Convencional	R\$ 708,83	831,16
	Molecular	R\$ 951,18	-



**Figura 4.** Árvore de decisão de comparação entre as estratégias em paciente com alto risco de infecção por KPC, considerando o tempo de resultado do teste 50% menor.

As formas de realizar a testagem variam entre os diferentes centros ao redor do mundo. Alguns centros têm desenvolvido técnicas de testagens periódicas de pacientes durante o internamento de rotina, mesmo que sem fatores novos de risco para infecções por germes multirresistentes, e tem se mostrado custo-efetivos (Lapointe-Shaw *et al.*, 2017). O uso da testagem com testes rápidos moleculares se mostrou custo-efetivo nos Estados Unidos, onde o teste atualmente tem custo de 50 dólares (Kang *et al.*, 2012).

A principal vantagem do uso do teste molecular é a rapidez com que seu resultado é disponibilizado, e tal fato tem sido argumentado desde o final da década passada, quando os testes ditos “rápidos” começaram a ser disponibilizados. Identificou-se um ganho que variava de cerca de 20 a 35 horas na emissão do resultado com o uso dessa nova tecnologia (Hindiyeh *et al.*, 2008; Schechner *et al.*, 2009). Além disso, a nova tecnologia também apresenta maior acurácia, entregando resultados mais fidedignos.

Considerando o risco envolvido nas infecções por germes multirresistentes, o tempo para detecção delas torna-se crítico, dado que o isolamento dos pacientes é crucial e em alguns protocolos somente é feito após um teste positivo (Hindiyeh *et al.*, 2008). Além disso, o rastreio ativo de pacientes com infecção potencial tem sido estimulado, e atualmente as diretrizes da Anvisa orientam que contactantes de pacientes com infecções por KPC, bem como pacientes de alto risco que se internem, devem ser testados (Brasil, 2013). Ainda, a testagem e a retestagem periódicas de pacientes internados em hospitais tem sido estimuladas, com as mesmas regras de prevenção válidas para eles, e tem se mostrado efetiva no controle da disseminação dos germes (Ben-David *et al.*, 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2009).

Estudo de custo-efetividade que avaliou a utilização de programa de rastreio com o uso de testes rápidos de PCR para detecção de infecção por estafilococos meticilina-resistentes identificou que a forma mais custo-efetiva de realizar o rastreio é por meio de triagem de pacientes com risco, apesar de os custos de isolamento considerados terem sido somente os relativos a luvas e capotes (Kang *et al.*, 2012). Em outro estudo, realizado para avaliar a custo-efetividade do rastreio de infecção por germe resistente a carbapenemase, chegou-se à conclusão de que, se a prevalência hospitalar desse tipo de infecção for maior que 5 por mil, o rastreio com o uso de disco-difusão e com PCR é custo-efetivo, porém o segundo é mais caro, cerca de US\$ 40.000,00/QALY a mais (Lapointe-Shaw *et al.*, 2017).

Estudo que avaliou o custo anual de reagentes e de mão de obra projetados para a utilização de testes rápidos moleculares do tipo PCR para rastrear 6.860 espécimes em um centro médico acadêmico nos Estados Unidos com uma prevalência estimada de 2,7% de KPC foi aproximadamente 10 vezes maior do que o método convencional de testagem microbiológica (US\$ 224.596 vs. US\$ 22.818) (Mathers *et al.*, 2014).

Entretanto, um estudo canadense que realizou análise semelhante à do presente trabalho identificou que o maior tempo necessário para emissão de resultado do método baseado em culturas significa que um paciente pode ser colocado desnecessariamente em isolamento preventivo por três dias ou mais, como argumentado neste trabalho, o que se estima que custará US\$ 925 a mais por paciente no Canadá, ou cerca de R\$ 3.145 em conversão livre direta, considerando-se o dólar igual a R\$ 3,4 (Rajapakse *et al.*, 2014).

Da mesma forma, o uso de rastreio de KPC com testes rápidos pode permitir que um paciente somente seja isolado após a testagem, diferentemente do que é orientado hoje na maioria dos protocolos brasileiros.

### Limitações

Além dos pontos apresentados, a acurácia dos testes microbiológicos, que é inferior à dos testes moleculares, também deve ser considerada na tomada de decisão. Apesar de o presente estudo não ter modelado o risco de infecção por meio de indivíduos falso-negativos em testes microbiológicos, certamente existe um custo envolvido em transmissões ocorridas nessas circunstâncias, já que isolados de KPC com baixa resistência (MIC < 2 µg/mL) ou inóculos pequenos em risco de supercrescimento por organismos competidores podem não ser detectados nos testes tradicionais. Este ponto pode ser avaliado por futuros estudos.

### Conclusão

O uso de testes moleculares em tempo real para a detecção de KPC pode ser custo-efetivo em cenários que considerem o isolamento de pacientes de alto risco até resultado do teste.

### Referências bibliográficas

- Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016. Available from: [https://amb.org.br/\\_arquivos/\\_downloads/CBHPM-2016.pdf](https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf)
- Bayramoğlu G, Uluçam G, Gençoğlu Özgür Ç, Kılıç AO, Aydın F. [Comparison of the modified Hodge test and the Carba NP test for detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates]. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(1):1-10.
- Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):620-6.
- Brasil, I. Controle de bactérias multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2007. 10f.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes. 2013. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>.
- Brasil, M. d. S. d. Sistema de gerenciamento de procedimentos, medicamentos e OPS do SUS. 2018a. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Accessed on: 12 fev. 2018.
- Brasil, M. d. S. d. (2018b). Sistema de Informações Hospitalares.

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(10):256-60.
- Cohen ML. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post-Antimicrobial Era. *Science.* 1992;257(5073):1050-5.
- Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA; Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(3):205-10.
- DE, M. D. P. E. C., Enterobactérias, I. P. Nota Técnica Nº 01/2013.
- Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, Schenkel T, Steyer J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(1):23-7.
- Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(9):194-200.
- Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, et al. Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):2879-83.
- Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1119-25.
- Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(27):E3574-81.
- Hrabák J, Chudáčková E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):839-53.
- Kang J, Mandsager P, Biddle AK, Weber DJ. Cost-effectiveness analysis of active surveillance screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an academic hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):477-86.
- Kuplich NM, Gastal SL, Deutschendorf C, Jacoby TS, Lovatto CG, Konkewicz LR, et al. Política de prevenção da disseminação de germes multirresistentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA.* 2011;31(1):80-9.
- Lapointe-Shaw L, Voruganti T, Kohler P, Thein HH, Sander B, McGeer A. Cost-effectiveness analysis of universal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hospital inpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(6):1047-55.
- Li JQ, Tang CQ, Wang H, Ji SZ, Lü KY, Xiao SC, et al. [Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase on clinical outcome and medical cost in patients with bloodstream infection due to *Klebsiella pneumoniae*]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(24):1903-6.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al.; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1866-71.
- Mathers AJ, Poulter M, Dirks D, Carroll J, Sifri CD, Hazen KC. Clinical microbiology costs for methods of active surveillance for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):350-5.
- Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):333-4.
- Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):906-9.
- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-96.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228-36.
- Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage NS, et al. Active case finding for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect.* 2016;94(2):125-9.
- Rajapakse N, Vayalunkal J, Lam-Li D, Pearce C, Rees G, Kamhuka L, et al. Pilot testing of an out-of-country medical care questionnaire with screening and cost analysis of preemptive isolation for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a large Canadian health region. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(4):450-1.
- Resistance, R. o. A. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on Antimicrobial Resistance.
- Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How? *Virulence.* 2017;8(4):417-26.
- Rocchetti TT. Detecção Bacteriana e de Genes de Resistência a Antimicrobianos pela Técnica de PCR em Tempo Real em Infecções de Corrente Sanguínea de Pacientes Submetidos a Transplante de Órgãos Sólidos [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 2010.
- Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, et al. Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3261-5.
- Sejas LM, Silbert S, Reis AO, Sader HS. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(1):27-35.
- Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 2013;346:f1493.
- Supremo Tribunal Federal. INSTRUÇÕES sobre taxas e diárias da tabela própria para convênios e credenciamentos do STF-MED. 2018. Available from: [http://www.stf.jus.br/repositorio/cms/stfMed/stfMedPrestador/anexo/4Instrucoes\\_de\\_TAXAS\\_e\\_DIARIAS\\_\\_STFMed.pdf](http://www.stf.jus.br/repositorio/cms/stfMed/stfMedPrestador/anexo/4Instrucoes_de_TAXAS_e_DIARIAS__STFMed.pdf)
- Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control.* 2006;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
- Watts JL; Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals: approved standard.
- Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2008.
- Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, et al. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ.* 1998;317(7159):609-10.
- Yamamoto N, Asada R, Kawahara R, Hagiya H, Akeda Y, Shanmugakani RK, et al. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. *J Hosp Infect.* 2017;97(3):212-7.

# Análise de custo-efetividade do painel de sequenciamento de nova geração do DNA circulante tumoral no diagnóstico dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso metastático

*Cost-effectiveness analysis of next generation sequencing panel of circulating tumor DNA in the diagnosis of patient with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer*

Luiz Henrique de Lima Araujo<sup>1</sup>, Renata Coudry<sup>2</sup>, Clarissa Seródio Baldotto<sup>1,3</sup>, Mariana Mioti Sebastião<sup>4</sup>, Marisa D’Innocenzo<sup>4</sup>, Micha Nussbaum<sup>4</sup>, Rodrigo Shimabukuro Ho<sup>4</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p221-30

## Palavras-chave:

NGS, CPNPC, custo efetividade

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto clínico e econômico do uso do perfil genômico utilizando *Next Generation Sequencing* (NGS) em DNA circulante tumoral (ctDNA) na escolha do tratamento de primeira linha (1L) dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, não escamoso, metastático e que não apresentam material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de árvore de decisão e um modelo de Markov para simular os resultados dos testes diagnósticos e consequentemente o seu impacto clínico e econômico na primeira linha de tratamento. O comparador da análise foi o teste de mutações específicas no gene EGFR por ctDNA. As terapias medicamentosas incluídas na análise foram as terapias-alvo de EGFR e ALK, que estão incorporadas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar, e a imunoterapia pembrolizumabe combinada à quimioterapia. Os desfechos clínicos foram retirados dos estudos clínicos das terapias avaliadas no modelo. **Resultados:** O uso do painel de NGS em ctDNA demonstrou uma economia de -R\$ 2.076,35 por paciente em um ano, e os resultados de RCEI foram: -R\$ 7.652,56 (R\$/SLP) e -R\$ 33.742,14 (R\$/SG). **Conclusão:** O painel de NGS em ctDNA demonstrou ser uma alternativa dominante em relação ao teste de EGFR em ctDNA.

## Keywords:

NGS, NSCLC, cost-effectiveness

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the clinical and economic impact of the next generation sequencing (NGS) panel of circulating tumor DNA (ctDNA) in the clinical decision of first line treatment for patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer who lack of tissue material for evaluation of oncogenic driver mutations. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed based on a decision tree model and a Markov model in order to simulate the results of diagnostic tests and therefore its clinical and economic impact in the first line of treatment. The comparators were the single EGFR mutation detection methodologies in ctDNA. The analysis included the anti-EGFR and anti-ALK target therapies; and the combined therapy of pembrolizumab plus chemotherapy. Clinical outcomes were derived from clinical trials of the therapies included in the model. **Results:** The use of the NGS ctDNA panel showed a saving of -R\$ 2,076.35 and the results of the ICER were -R\$ 7,652.56 (R\$/SLP) and -R\$ 33,742.14 (R\$/SG). **Conclusion:** The NGS panel demonstrated to be a dominant alternative in comparison to ctDNA EGFR testing.

Recebido em: 30/10/2019. Aprovado para publicação em: 13/11/2019.

1. Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. UnitedHealth Group, Minnetonka, Minnesota, EUA.

3. Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino, São Paulo, SP, Brasil.

4. Roche Diagnóstica Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** Roche Diagnóstica do Brasil Ltda.

**Financiamento:** Este estudo não teve financiamento.

**Autor correspondente:** Rodrigo Shimabukuro Ho. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP. CEP: 05321-900.

E-mail: rodrigo.ho@roche.com

## Introdução

O câncer de pulmão é o câncer de maior incidência no mundo (11,6% de todos os casos), além de representar a principal causa de morte por câncer (Bray *et al.*, 2018). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca), foram estimados 31.270 novos casos de câncer de pulmão em 2018, sendo 18.740 em homens e 12.530 em mulheres, o que corresponde a 8,7% e 6,2% de todos os casos de câncer no país, respectivamente (Inca, 2017).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o câncer de pulmão primário reconhece quatro principais tipos histológicos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes; os três últimos tipos são conhecidos como carcinomas de células não pequenas (CPNPCs) (Brambilla *et al.*, 2001). Entre os tipos histológicos, o CPNPC é o mais comum, representando 85% de todos os casos (Barros *et al.*, 2006; Navada *et al.*, 2006; Sher *et al.*, 2008). Para fins práticos, o CPNPC é comumente dividido em dois tipos histológicos principais: carcinoma de células escamosas e carcinoma de células não escamosas (Travis *et al.*, 2011). O carcinoma de células não escamosas representa aproximadamente 80% do CPNPC (Baldotto *et al.*, 2018).

O CPNPC é considerado uma doença heterogênea com diversas características moleculares (Chouaid *et al.*, 2014). Na era da medicina personalizada, a classificação histológica e a caracterização molecular são fundamentais para a decisão terapêutica (Travis *et al.*, 2013). O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que os pacientes com CPNPC metastático sejam testados para avaliar a presença de alterações genômicas (mutação ou fusão) nos genes *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF* e *NTRK*, e para avaliar a expressão de PD-L1. O NCCN aconselha que o teste seja realizado, sempre que possível, com uma avaliação ampla do perfil molecular do tumor, com o intuito de identificar as mutações ativadoras menos frequentes, para as quais os medicamentos eficazes possam estar disponíveis, dentro ou fora de estudos clínicos (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

No Brasil, a maioria dos pacientes com CPNPC é diagnosticada em estágio avançado ou irremediável. Geralmente, a investigação é realizada por meio de procedimentos de broncoscopia com biópsia (endobrônquicas ou transbrônquicas) ou biópsia por agulha guiada por tomografia computadorizada (Baldotto *et al.*, 2018). A biópsia tecidual é o padrão-ouro para a realização dos testes moleculares, porém a baixa qualidade e a quantidade inadequada de tecido obtido podem tornar os testes para avaliação das mutações oncogênicas inexequíveis (Liu *et al.*, 2018). Estudos têm demonstrado que aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com CPNPC apresentam falta de material tecidual para avaliação das mutações oncogênicas (Thompson *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2018).

Para casos em que o material tecidual é insuficiente ou inacessível, a avaliação de alterações moleculares utilizando DNA tumoral circulante (ctDNA), também chamada de biópsia líquida, é o procedimento recomendado pelo *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) para orientação do tratamento clínico dos pacientes com CPNPC avançado (Rolfo *et al.*, 2018).

O ctDNA no sangue é derivado de células tumorais e é, geralmente, liberado por células apoptóticas ou necróticas, ou pela destruição de células tumorais circulantes (CTCs) por apoptose, sistema imunológico ou *anoikis*. O ctDNA é considerado uma fração do DNA total livre circulante (cfDNA) derivado de eventos de remodelação fisiológica dos tecidos (Hong & Zu, 2013; Dive & Brady, 2017; Han *et al.*, 2017). A variabilidade da abundância de ctDNA está associada a carga tumoral, estágio da doença, vascularização, renovação celular e resposta à terapia (Diehl *et al.*, 2008). As alterações no ctDNA podem ser avaliadas por uma variedade de técnicas, incluindo reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica, PCR digital e sequenciamento de segunda geração (NGS) (Han *et al.*, 2017).

Os painéis de NGS são plataformas confiáveis e preferíveis por conseguirem detectar, além de mutações comuns, outras alterações com acurácia como: inserções, deleções, alterações no número de cópias e translocações (Plagnol *et al.*, 2018). Os painéis de NGS podem alcançar níveis aceitáveis de sensibilidade e níveis ótimos de especificidade, inclusive no caso de biópsia líquida (Müller *et al.*, 2017).

A IASLC recomenda que seja iniciado o tratamento de primeira linha nos casos em que o NGS em ctDNA seja positivo para alterações nos genes *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* ou *BRAF* (Rolfo *et al.*, 2018).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade do painel de NGS em ctDNA (NGS ctDNA) versus teste de mutações específicas no gene *EGFR* em ctDNA (EGFR ctDNA) na escolha do tratamento oncológico de primeira linha (1L) dos pacientes com CPNPC não escamoso, metastático e que não apresentam material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas.

O estudo buscou representar a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS). O teste *EGFR* ctDNA é o único marcador disponível para biópsia líquida que apresenta terapia-alvo na lista dos medicamentos antineoplásicos orais com cobertura obrigatória no SSS (Tabela 1).

## Métodos

O estudo foi conduzido com o intuito de estimar o impacto clínico e econômico da detecção de alterações nos genes *EGFR* e *ALK* pelo painel de NGS em ctDNA versus teste de mutações específicas no gene *EGFR* em ctDNA.

### Dados de acurácia

Os dados de acurácia do *EGFR* ctDNA foram retirados de uma metanálise que avaliou diversos métodos de detecção do *EGFR* em ctDNA. As tecnologias consideradas no estudo estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 1.** Relação das terapias de alvo molecular aprovadas e o rol de cobertura para CPNPC

Biomarcadores	Terapias	Rol (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018)
<i>EGFR</i>	Erlotinibe	Sim*
<i>EGFR</i>	Afatinibe	Sim+
<i>EGFR</i>	Gefitinibe	Sim*
<i>EGFR</i>	Osimertinibe	Não
<i>ALK</i>	Crizotinibe	Sim
<i>ALK</i>	Alectinibe	Não
<i>ROS1</i>	Crizotinibe	Não
<i>BRAF</i>	Dabrafenibe + Trametinibe	Não
<i>NTRK</i>	Larotrectinibe	Não

\* Pacientes com CPNPC não escamoso; + pacientes com CPNPC com histologia de adenocarcinoma.

**Tabela 2.** Metodologias avaliadas na metanálise (Qiu *et al.*, 2015)

Estudo	Métodos de detecção	TP	FP	FN	TN
Siriam KB	ME-PCR	3	0	3	58
He C	ME-PCR	8	0	1	9
Young TK	Digital PCR	11	1	0	17
Jiang B	<i>Mutant-enriched sequencing</i>	14	0	4	40
Hu C	HRM	22	2	0	0
Huang Z	DHPLC	188	81	108	445
Xu F	ARMS	4	0	4	26
Yam I	AS-APEX	30	1	0	4
Jing CW	HRM	29	2	16	73
Liu X	ARMS	27	0	13	46
Lv C	DHPLC	0	0	3	3
Zhang H	MEL	15	0	7	64
Zhao X	ME-PCR	16	3	29	63
Wang S	ARMS	15	2	53	64
Kimura H	ARMS	6	1	2	2
Kimura H	ARMS	6	1	2	33
Taniguchi K	BEAMing	32	0	12	0
Goto K	AS-APEX	22	0	29	35
Nakamura T	<i>Inhibiting PCR-quenching probe method</i>	21	0	26	23
Kim HR	PNAclamp	6	0	29	5
Kim ST	PNA-LNA PCR clamp	8	3	4	42
Kuang Y	ARMS	21	2	9	11
Brevet M	Sequenom	8	2	10	11
Li X (plasma)	ARMS	27	3	29	62
Li X (serum)	ARMS	19	2	29	42
Douillard JY	ARMS	69	1	36	546
Weber B	<i>Cobas EGFR blood test</i>	17	6	11	162

HRM: *high-resolution melting*; PNA-LNA: *peptide nucleic acid-locked nucleic acid*; AS-APEX: *allele-specific arrayed primer extension*; ME-PCR: *mutant-enriched-PCR*; DHPLC: *denaturing high-performance liquid chromatography*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; MEL: *mutant-enriched liquid chip*.

Até o presente momento, não foi publicada uma meta-análise para avaliar a sensibilidade e a especificidade do painel de NGS em ctDNA para pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado. Os dados de acurácia do painel de NGS em ctDNA foram retirados de um estudo que avaliou as alterações nos genes *EGFR* ou *ALK* nesses pacientes (Paweletz *et al.*, 2016) (Tabela 3).

**Modelo**

A análise foi baseada em um modelo de árvore de decisão e um modelo de sobrevida compartimentado (modelo de Markov).

O modelo de árvore de decisão foi selecionado para simular os possíveis resultados dos testes de diagnóstico em relação a cada mutação avaliada, bem como quais terapias de primeira linha (1L) seriam recomendadas de acordo com o *guideline* do NCCN (Figura 1) (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

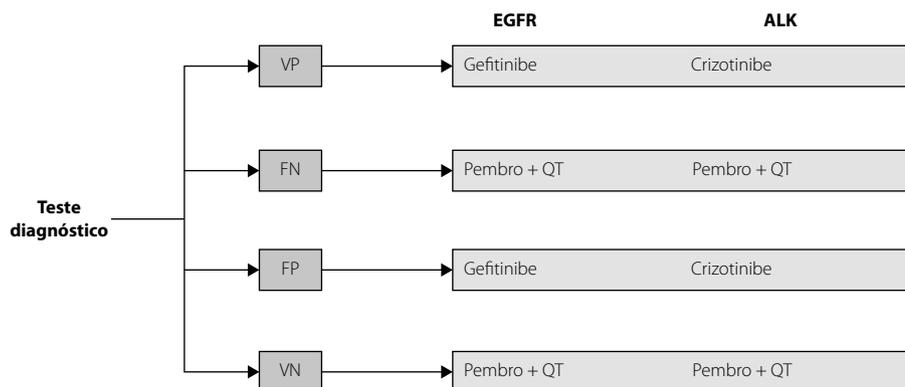
A quimioterapia combinada ao pembrolizumabe foi o pemetrexato e a carboplatina. A cisplatina não foi considerada na análise pelo fato de sua bula não ter indicação de uso para CPNPC (Accord Farmacêutica Ltda., 2016). O tratamento com gefitinibe foi considerado na análise como terapia-alvo de *EGFR*, devido ao fato de o seu estudo IPASS ser o único a avaliar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) em pacientes com CPNPC tanto mutados quanto selvagens para *EGFR* (Mok *et al.*, 2009; Fukuoka *et al.*, 2011).

**Modelo de Markov**

O modelo de Markov foi usado com o intuito de acompanhar os pacientes que receberam o tratamento após o direcionamento do diagnóstico. O modelo de sobrevida foi particionado em três estados de saúde: SLP, progressão e morte (Figura 2). Assumiram-se ciclos mensais de transição entre os estados de saúde.

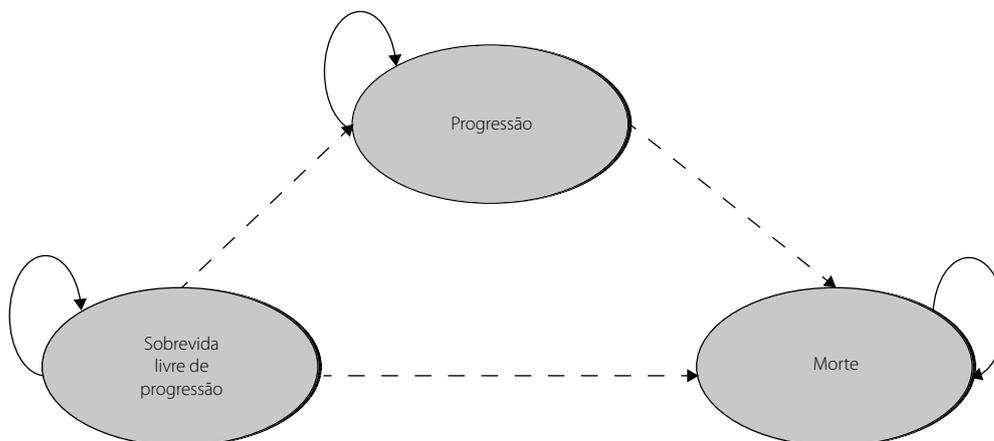
**Tabela 3.** Sensibilidade e especificidade das metodologias de diagnóstico avaliadas

Metodologia	Gene	Sensibilidade	Especificidade	Referência
Teste-alvo em ctDNA	<i>EGFR</i>	62%	95,9%	(Qiu <i>et al.</i> , 2015)
Painel de NGS em ctDNA	<i>EGFR</i>	79%	100%	(Paweletz <i>et al.</i> , 2016)
Painel de NGS em ctDNA	<i>ALK</i>	75%	100%	(Paweletz <i>et al.</i> , 2016)



**Figura 1.** Modelo de árvore decisão.

VP: verdadeiro-positivo; FN: falso-negativo; FP: falso-positivo; VN: verdadeiro-negativo; QT: quimioterapia; Pembro: pembrolizumabe.



**Figura 2.** Modelo de Markov.

### Probabilidade de transição

As probabilidades de transição foram extraídas, quando possível, dos seus estudos pivotais. Os dados de eficácia foram extraídos dos estudos representados na Tabela 4.

O horizonte de tempo da análise foi de um ano, uma vez que nenhuma das terapias utilizadas apresentou duração de tratamento superior a esse período (Tabela 5) (Mok *et al.*, 2009; Solomon *et al.*, 2014; Gandhi *et al.*, 2018).

As curvas foram parametrizadas com base no melhor ajuste dos dados, conforme a Tabela 6.

Evidências têm demonstrado que os pacientes com CPNPC e presença de alterações gênicas nos genes *EGFR* ou *ALK* apresentam benefício clínico limitado para as imunoterapias anti-PD-1 e anti-PD-L1, comparado aos pacientes selvagens para essas alterações (Gainor *et al.*, 2016). O estudo KEYNOTE-010 demonstrou que os pacientes com CPNPC e presença de mutações em *EGFR* que foram tratados com pembrolizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa para os desfechos de SG [hazard ratio (HR): 0,88; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,45 a 1,70] e SLP (HR: 1,79; IC de 95%: 0,94 a 3,42) em relação aos pacientes tratados com quimioterapia (Herbst *et al.*, 2016). Dessa forma, o modelo assumiu a premissa de que os pacientes com CPNPC e presença de alterações genômicas em *EGFR* ou *ALK* tratados com pembrolizumabe + quimioterapia não apresentaram di-

ferença na SG e SLP em relação ao braço da quimioterapia dos seus respectivos estudos IPASS (Mok *et al.*, 2009; Fukuoka *et al.*, 2011) e Profile 1014 (Solomon *et al.*, 2014, 2018).

### Dados epidemiológicos

A prevalência das alterações nos genes *EGFR* e *ALK* em pacientes com CPNPC foi retirada de estudos brasileiros, sendo 25,5% e 4%, respectivamente (Pontes *et al.*, 2014; Gomes *et al.*, 2015).

### Uso de recursos e custos

No estudo, foram considerados somente os custos médicos diretos [procedimento de diagnóstico, aquisição de medicamento, manejo dos eventos adversos (EAs) e progressão]. Os custos indiretos não foram incluídos.

### Procedimento de diagnóstico

O custo unitário do procedimento de diagnóstico considerou somente o custo do painel de NGS em ctDNA. O custo com o procedimento de detecção de mutações no gene *EGFR* por ctDNA é arcado pelos programas de suporte ao paciente das indústrias farmacêuticas. Portanto, o seu custo não foi considerado. Já o procedimento relacionado ao painel de NGS, apesar de apresentar o código CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos), ainda não teve definida sua valoração (Associação Médica Brasileira, 2019b).

**Tabela 4.** Estudos considerados na análise

Terapias 1L	Estudos clínicos
Gefitinibe	(Mok <i>et al.</i> , 2009; Fukuoka <i>et al.</i> , 2011)
Crizotinibe (ALK)	(Solomon <i>et al.</i> , 2014; Solomon <i>et al.</i> , 2018)
Pembro + QT	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018)

**Tabela 5.** Duração do uso das terapias de 1L

Terapias 1L	Duração de uso (meses)	Estudos clínicos
Gefitinibe	5,6 <sup>a</sup>	(Mok <i>et al.</i> , 2009)
Crizotinibe (ALK)	10,9 <sup>a</sup>	(Solomon <i>et al.</i> , 2014)
Pembro + QT	7,4 <sup>b</sup>	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018)

<sup>a</sup> Mediana da duração de uso. <sup>b</sup> Média da duração de uso. TKI: inibidores da tirosina quinase; QT: quimioterapia.

**Tabela 6.** Distribuição paramétrica das curvas de sobrevida

	Distribuição paramétrica (SLP)	Distribuição paramétrica (SG)
Crizotinibe (ALK+)	Log-logistic	Weibull
Gefitinibe (EGFR+)	Gompertz	Log-logistic
Gefitinibe (EGFR-)	Log-logistic	Log-logistic
Pembro + QT (EGFR- e ALK-)	Gompertz	Gompertz
Pembro + QT EGFR+	Log-logistic	Log-logistic
Pembro + QT ALK+	Gompertz	Weibull

Dessa forma, foi realizada uma pesquisa de mercado com o intuito de levantar o custo dos painéis de NGS nos principais laboratórios. Para o cálculo do preço médio, foram consideradas somente as metodologias que são realizadas em território nacional. Como não foi possível obter as informações do tamanho em pares de bases de todas as metodologias, a média foi calculada considerando todos os painéis de NGS levantados na pesquisa. O valor médio foi de R\$ 3.598,94 (Tabela 8).

### Tratamento medicamentoso

Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de julho de 2019, considerando o preço

fábrica (PF 18%) (Ministério da Saúde (Brasil), 2019). As posologias dos medicamentos foram baseadas nas suas respectivas bulas, listadas também na Tabela 8. A posologia da bula da carboplatina foi ajustada com base no estudo KEYNOTE-189 (Gandhi *et al.*, 2018), no qual faz o uso da terapia combinada ao pembrolizumabe a cada três semanas, em vez de quatro semanas, conforme recomendado pela bula (Glenmark Farmacêutica Ltda., 2017). A duração do tratamento considerada foi até a progressão da doença.

### Custo de progressão

O custo do evento de progressão foi calculado como o somatório dos procedimentos relacionado à progressão, conforme a Tabela 10.

**Tabela 7.** Código CBHPM do procedimento de NGS

Código CBHPM	Procedimento
4.05.03.87-9	Captura/amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS) (valorização a ser definida)

**Tabela 8.** Custo unitário dos procedimentos de diagnóstico usado no modelo

Procedimento	Custo unitário
EGFR ctDNA	R\$ 0,00
NGS ctDNA	R\$ 3.598,94

**Tabela 9.** Custo e posologia dos medicamentos das terapias de 1L

Medicamentos	Posologia	Referência	Preço (PF 18%)
Carboplatina	300 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018) (Accord Farmacêutica Ltda., 2017)	R\$ 1.219,87
Crizotinibe	250 mg VO 2x/dia	(Laboratórios Pfizer Ltda., 2018)	R\$ 31.007,30
Gefitinibe	250 mg/dia	(AstraZeneca do Brasil Ltda., 2018)	R\$ 4.379,77
Pemetrexede	500 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018) (Glenmark Farmacêutica Ltda., 2017)	R\$ 4.865,89
Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas	(Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2018)	R\$ 15.135,19

VO: via oral.

**Tabela 10.** Custo dos procedimentos relacionados à progressão

Código	Descrição	Valor	Referência
4.07.08.12-8	PET dedicado oncológico	R\$ 3.272,49	(Associação Médica Brasileira, 2019 <sup>a</sup> )
4.10.01.22-2	TC para PET dedicado oncológico	R\$ 1.419,67	(Associação Médica Brasileira, 2019 <sup>a</sup> )
1.01.02.02-7	Visita ou consulta médica	R\$ 262,10	(Associação Médica Brasileira, 2019 <sup>a</sup> )

### Custo unitário dos EAs

Foi considerada, no estudo, a incidência dos EAs das terapias medicamentosas utilizadas em cada caso, bem como os seus custos. As frequências de ocorrência de cada evento foram obtidas a partir de seus estudos clínicos (Mok *et al.*, 2009; Solomon *et al.*, 2014; Gandhi *et al.*, 2018). Somente os EAs de grau 3 ou maior foram incluídos no custo de tratamento (Tabela 11).

### Análise de sensibilidade

Para as avaliações econômicas que suportam as tomadas de decisões, são fundamentais a quantificação das incertezas envolvidas nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essas incertezas. Análise de sensibilidade univariada (ASU) e probabilística foi realizada para o desfecho de SLP.

Para a ASU, os parâmetros foram variados em  $\pm 10\%$ . Em relação à análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 iterações, e os parâmetros foram variados conforme a Tabela 12.

### Resultados

Os resultados de custo-efetividade do uso do painel de NGS em ctDNA em comparação com o teste de *EGFR* em ctDNA podem ser vistos na Tabela 12. O uso do painel de NGS em

ctDNA demonstrou economia de -R\$ 2.076,35 e aumento de SLP e SG de 0,271 e 0,0615 meses por paciente em um ano, respectivamente, comparado ao teste de *EGFR* em ctDNA. O custo do painel de NGS em ctDNA representa 0,99% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em um ano.

### Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade estão representados no diagrama de tornado apresentado na Figura 3.

Os resultados da ASU demonstraram que, mesmo variando os parâmetros do modelo, o painel de NGS em ctDNA continua sendo uma alternativa econômica em relação ao teste de *EGFR* em ctDNA. Os parâmetros que apresentaram maior influência na RCEI foram: o custo do pembrolizumabe, o custo do crizotinibe e a curva paramétrica de pembrolizumabe mais quimioterapia (SLP) entre casos *ALK+*.

**Tabela 12.** Distribuição de probabilidade para cada parâmetro avaliado na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Distribuição
<b>Custo unitário e uso de recursos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Custo unitário – pembrolizumabe</li> <li>Custo unitário – crizotinibe</li> <li>Custo unitário – gefitinibe</li> <li>Custo unitário – painel de NGS ctDNA</li> <li>Custo de progressão</li> </ul>	Gama
<b>Prevalência</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalência de <i>EGFR</i></li> <li>Prevalência de <i>ALK</i></li> </ul>	Beta
<b>Função paramétrica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Curva paramétrica gefitinibe (SLP) <i>EGFR</i> –</li> <li>Curva paramétrica gefitinibe (SLP) <i>EGFR</i> +</li> <li>Curva paramétrica crizotinibe (SLP) <i>ALK</i></li> <li>Curva paramétrica pembrolizumabe + QT (SLP)</li> <li><i>Parametric model</i> pembro + QT (PFS) <i>EGFR</i> +</li> <li><i>Parametric model</i> pembro + QT (PFS) <i>ALK</i> +</li> <li>Curva paramétrica gefitinibe (SG) <i>EGFR</i> –</li> <li>Curva paramétrica gefitinibe (SG) <i>EGFR</i> +</li> <li>Curva paramétrica crizotinibe(SG) <i>ALK</i></li> <li>Curva paramétrica pembrolizumabe + QT (SG)</li> <li>Curva paramétrica pembro + QT (PFS) <i>EGFR</i>+</li> <li>Curva paramétrica pembro + QT (PFS) <i>ALK</i> +</li> </ul>	Gama

**Tabela 11.** Custo unitário dos eventos adversos

Evento	Custo por evento
Aminotransferases elevadas	R\$ 489,16
Anemia	R\$ 1.255,95
Artralgia	R\$ 325,52
Astenia	R\$ 313,92
Constipação	R\$ 514,64
Diarreia	R\$ 1.579,76
Dificuldades visuais	R\$ 250,60
Dispneia	R\$ 1.661,29
Dor de cabeça	R\$ 357,49
Edema periférico	R\$ 314,90
Estomatite	R\$ 1.563,92
Fadiga	R\$ 313,92
Febre	R\$ 1.567,73
Leucopenia	R\$ 4.823,96
Mialgia	R\$ 357,49
Náusea	R\$ 1.584,98
Neuropatia	R\$ 1.632,83
Neutropenia	R\$ 8.318,72
Perda de apetite	R\$ 5.356,90
<i>Rash</i> cutâneo	R\$ 316,71
Trombocitopenia	R\$ 1.117,34
Vômito	R\$ 1.589,22

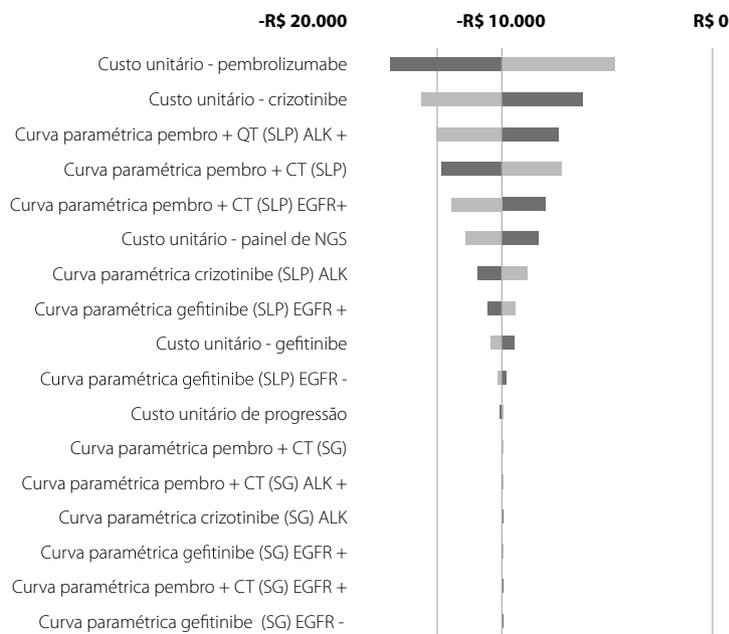


Figura 3. Diagrama de tornado.

Tabela 13. Resultados de custo-efetividade: painel NGS ctDNA versus teste EGFR ctDNA

	NGS ctDNA	Teste EGFR ctDNA	Incremental
<b>Custos</b>			
<b>Procedimento de diagnóstico</b>	R\$ 3.598,94	R\$ 0	R\$ 3.598,94
<b>Tratamento 1L</b>	R\$ 355.718,91	R\$ 361.246,38	-R\$ 5.527,48
<b>Custo de progressão</b>	R\$ 2.257,20	R\$ 2.416,10	-R\$ 158,90
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 1.233,03	R\$ 1.221,95	R\$ 11,08
<b>Custo total</b>	R\$ 362.808,08	R\$ 364.884,44	<b>-R\$ 2.076,35</b>
<b>Efetividade</b>			
<b>SLP (meses)</b>	7,82	7,548	0,271
<b>SG (meses)</b>	10,40	10,34	0,0615
<b>RCEI (R\$/SLP)</b>			<b>-R\$ 7.652,56</b>
<b>RCEI (R\$/SG)</b>			<b>-R\$ 33.742,14</b>

### Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão representados na Tabela 14 e no gráfico da Figura 4, e demonstram que 80% das simulações se apresentaram no quadrante II (maior efetividade e menor custo), enquanto 20% das simulações se apresentaram no quadrante I (maior efetividade e maior custo).

### Discussão

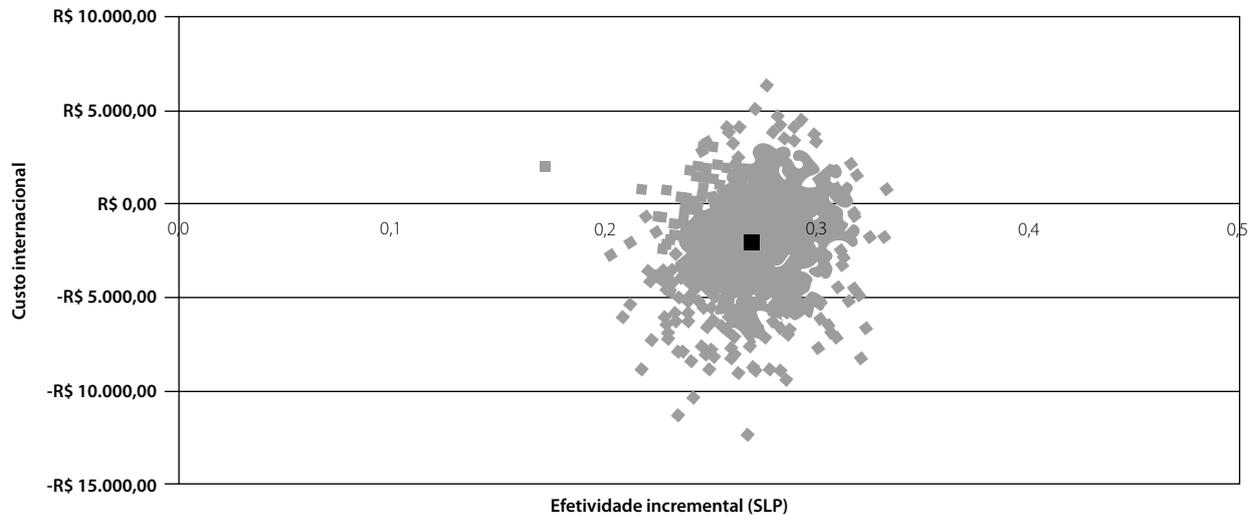
Estudos de modelagem econômica que avaliam o impacto dos testes diagnósticos nos desfechos clínicos e econômicos são escassos na literatura. O presente estudo buscou

mostrar a importância de um diagnóstico diferenciado por biópsia líquida, como o painel de NGS em ctDNA, em uma necessidade médica não atendida no CPNPC não escamoso e metastático. O uso do NGS em ctDNA possibilita direcionar os pacientes com material tecidual insuficiente de forma mais assertiva às terapias antineoplásicas, com base nas mutações oncogênicas avaliadas e nas terapias com indicação de bula no Brasil, recomendadas pelo *guideline* do NCCN.

Os gastos com imunoterapias podem ser mais bem direcionados com o uso do painel de NGS em ctDNA. Os pacientes com CPNPC e presença de alterações nos genes *EGFR* ou *ALK* têm benefício limitado às terapias anti-PD1 e anti-PD-L1,

**Tabela 14.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	Custo incremental	SLP (meses) incremental	RCEI por SLP (R\$)
EGFR ctDNA	-	-	-
NGS ctDNA	-R\$ 2.069,95	0,271	-R\$ 7.814,46

**Figura 4.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: SLP.

em detrimento aos casos selvagens (Gainor *et al.*, 2016). Dessa forma, a avaliação dessas alterações utilizando painel de NGS em ctDNA possibilita reduzir a prescrição de imunoterapias para esses pacientes, por possibilitar o direcionamento destes para terapias-alvo.

O painel de NGS em ctDNA representa somente 0,99% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em 1 ano. Mesmo considerando que as farmacêuticas arquem com o custo do teste de *EGFR* por ctDNA, o painel de NGS em ctDNA possibilita gerar economia para o SSS.

Vale ressaltar, como limitação, a ausência de um valor referência na tabela CBHPM para o painel de NGS. Como o valor não foi definido, foi considerado o valor de R\$ 3.598,94 com base em uma pesquisa de mercado que levantou o valor dos painéis de NGS cobrados pelos laboratórios.

## Conclusão

A presente análise concluiu que o painel de NGS em ctDNA é uma alternativa dominante (maior efetividade e menor custo) em relação ao teste de *EGFR* em ctDNA, na perspectiva do SSS. A economia de -R\$ 2 mil em um ano por paciente provém da redução da prescrição de imunoterapia na primeira linha de tratamento. A maior efetividade provém do ganho terapêutico com o direcionamento correto dos pacientes com mutações oncogênicas a suas terapias-alvo correspondentes.

## Referências bibliográficas

- Accord Farmacêutica Ltda. (2016) 'Cisplatina', pp. 1–17.
- Accord Farmacêutica Ltda. (2017) 'Carboplatina', pp. 1–17.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 – Cobertura: medicamentos antineoplásicos orais. 2018. Available from: [http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer\\_tecnico/uploads/parecer\\_tecnico/\\_PARECER\\_27-2018\\_MEDICAMENTOS%20ANTINEOPLSICOS%20ORAIS\\_VERSO%20FINAL\\_27122017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARECER_27-2018_MEDICAMENTOS%20ANTINEOPLSICOS%20ORAIS_VERSO%20FINAL_27122017.pdf).
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo: AMB; 2019a.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Resolução Normativa CNHM nº 038/2019. São Paulo: AMB; 2019b.
- AstraZeneca do Brasil Ltda. (2018) Iressa (gefitinibe), pp. 1-26.
- Baldotto CSR, Julian GS, Mascarenhas E, Laloni MT, Azevedo CRAS, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(2):86-106.
- Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

- Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non-small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170-3.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med*. 2008;14(9):985-90.
- Dive C, Brady G. Snapshot: Circulating Tumor Cells. *Cell*. 2017;168(4):742-742.e1.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (PASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4585-93.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
- Glenmark Farmacêutica Ltda. (2017) 'Pemetrexede', pp. 1-24. doi: 10.1360/zd-2013-43-6-1064.
- Gomes JR, Amarante MPF, D'Alpino R, Moreira RB, Sousa TTS, Lino AR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: Analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol*. 2015;33(15\_Suppl):e19115.
- Han X, Wang J, Sun Y. Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Cancer Detection. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017;15(2):59-72.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics*. 2013;3(6):377-94.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018 – Incidência de câncer no Brasil. 2017. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp>.
- Laboratórios Pfizer Ltda. (2018) 'Xalkori (crizotinibe)', p. p.1-30.
- Liu L, Liu H, Shao D, Liu Z, Wang J, Deng Q, et al. Development and clinical validation of a circulating tumor DNA test for the identification of clinically actionable mutations in nonsmall cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(4):211-20.
- Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (2018) 'KEYTRUDA (pembrolizumabe) [bula]', p. p.1-32.
- Ministério da Saúde (Brasil) (2019). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
- Müller JN, Falk M, Talwar J, Neemann N, Mariotti E, Bertrand M, et al. Concordance between Comprehensive Cancer Genome Profiling in Plasma and Tumor Specimens. *J Thorac Oncol*. 2017;12(10):1503-11.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 5.2019 – Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guideline. 2019.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol*. 2006;24(18\_Suppl):7082.
- Pawelczak CP, Sacher AG, Raymond CK, Alden RS, O'Connell A, Mach SL, et al. Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):915-22.
- Plagnol V, Woodhouse S, Howarth K, Lensing S, Smith M, Epstein M, et al. Analytical validation of a next generation sequencing liquid biopsy assay for high sensitivity broad molecular profiling. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193802.
- Pontes LDB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol*. 2014;32(15\_Suppl):1526.
- Qiu M, Wang J, Xu Y, Ding X, Li M, Jiang F, et al. Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):206-12.
- Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1248-68.
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):355-67.
- Solomon BJ, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014.
- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251-8.
- Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, Savitch SL, Fan R, Balli D, et al. Detection of Therapeutically Targetable Driver and Resistance Mutations in Lung Cancer Patients by Next-Generation Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5772-82.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
- Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.

# Modelo de impacto orçamentário da aplicação do *single embryo transfer* consecutivo comparado com o *double embryo transfer* em tratamentos de fertilização *in vitro* no Sistema de Saúde Suplementar

*Budget impact model of the use of consecutive single embryo transfers compared to double embryo transfer in in vitro fertilization procedures in the Brazilian Private Healthcare System*

Eli Lakryc<sup>1</sup>, Rodrigo Rodrigues<sup>1</sup>, Danylo Panovyk<sup>1</sup>, Pedro Monteleone<sup>2,3</sup>, Eduardo Motta<sup>3,4</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p231-43

## Palavras-chave:

*single embryo transfer, double embryo transfer, Brasil, Sistema de Saúde Suplementar, infertilidade, custos*

## Keywords:

*single embryo transfer, double embryo transfer, Brazil, Private Healthcare System, infertility, costs*

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da técnica de SET (*single embryo transfer*) sequencial no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro (SSSB). **Métodos:** Foram consideradas taxas de nascidos vivos de 41% e de gemelaridade de 2% e 30% para SET e DET (*double transfer embryo*), respectivamente. Os custos dos procedimentos foram, em sua maioria, obtidos das tabelas SIMPRO, CBHPM e CMED. Para a estimativa da população elegível, foram consideradas mulheres de 20 a 35 anos registradas no Datasus e taxas de infertilidade e de uso de fertilização *in vitro* (FIV) da literatura. Estimou-se em 20% e 80% o uso de SET sequencial e DET, respectivamente, com incorporação da primeira em 45%, 50%, 55%, 65% e 75% dos casos nos cinco anos subsequentes. **Resultados:** Considerando cenários com reembolso de um a dois ciclos de SET sequencial e inclusão ou não do valor dos medicamentos, o impacto orçamentário em cinco anos seria entre R\$ 10.231.387 e R\$ 16.123.874 em operadoras de grande porte, R\$ 1.054.174 e R\$ 1.661.297 em operadoras de médio porte e R\$ 173.700 e R\$ 273.738 em operadoras de pequeno porte. Em cenário com aumento progressivo do uso de SET sequencial sem alteração no modelo de reembolso atual, foi estimada economia de R\$ 59.319.276 para o SSSB em cinco anos. **Conclusões:** O uso de SET sequencial (vs. DET) em procedimentos de FIV é potencialmente menos oneroso para o SSSB referente a custos de pré-natal, parto e complicações. Em cenário de incorporação progressiva, o custo incremental foi estimado em R\$ 8-13 mil/paciente.

## ABSTRACT

**Objective:** To estimate the five-year budget impact of incorporating the sequential single embryo transfer (SET) technique into the Brazilian Supplementary Healthcare System (BSHS). **Methods:** Live birth rates of 41% and multiple pregnancy rates of 2% and 30% were considered for SET and DET (double transfer embryo), respectively. The costs of the procedures were mostly obtained from the SIMPRO, CBHPM and CMED tables. To estimate the eligible population, we considered women aged 20-35 years registered in DATASUS, and infertility and *in vitro* fertilization (IVF) rates from the literature. The use of sequential SET and DET was estimated as 20% and 80%, respectively, with incorporation of the first in 45%, 50%, 55%, 65% and 75% of cases in the subsequent five years. **Results:** Considering scenarios with reimbursement of 1 to 2 cycles of sequential SET and inclusion or not of the drugs in the reimbursement, the budget impact in five years would be between BRL 10,231,387-16,123,874 in large operators, BRL 1,054,174-1,661,297 in midsize operators and BRL 173,700-273,738 in small operators. In a scenario of progressive increase of the use of sequential

Recebido em: 29/10/2019. Aprovado para publicação em: 13/11/2019.

1. Ferring Pharmaceuticals, São Paulo, SP, Brasil.

2. Clínica Monteleone, São Paulo, SP, Brasil.

3. Departamento de Ginecologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Clínica Huntington, São Paulo, SP, Brasil.

**Auxílios:** Este estudo teve suporte financeiro da Ferring Pharmaceuticals para a sua realização.

**Conflito de interesses:** Alguns dos autores são funcionários da Ferring Pharmaceuticals, São Paulo, SP, Brasil.

**Autor correspondente:** Eli Lakryc. Praça São Marcos, 624, Vila Ida, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05455-050.

Telefone: +55 (11) 97086-6533. E-mail: Eli.Lakryc@ferring.com

SET with no change in the current reimbursement model, we estimated a saving of BRL 59,319,276 for the BSHS in five years. **Conclusions:** The use of sequential SET (vs. DET) in IVF procedures is potentially less costly for BSHS for prenatal, child-birth and complication costs. In the scenario of progressive incorporation and full reimbursement of the procedure, the incremental cost was estimated at BRL 8-13 thousands/patient.

## Introdução

A infertilidade (Classificação Internacional de Doenças v.10 - N97 [Infertilidade Feminina] ou N46 [Infertilidade Masculina]) é uma patologia considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS). É definida como a incapacidade de conceber após a realização de relações sexuais regulares sem contracepção pelo período de um ano (Cui, 2010).

No Brasil, estimou-se uma taxa de infertilidade entre 8% e 15% em 2010, sendo o fator tubário o principal para a infertilidade associada a mulher (Pantoja & Fernandes, 2015)

As técnicas de reprodução assistida (TRAs) foram introduzidas na década de 1970 e, desde então, o número de procedimentos vem aumentando no Brasil e em outras regiões do mundo (Correa & Loyola, 2015; Kushnir *et al.*, 2017). Segundo o relatório do sistema nacional de produção de embriões (SisEmbrião), no Brasil, 43.098 ciclos de fertilização *in vitro* foram realizados em 2018 (205,2 ciclos por milhão de habitantes) e 36.307 em 2017 (172,9 ciclos por milhão de habitantes) (Anvisa, 2019).

Mesmo com esse crescimento de aproximadamente 19% no ano de 2018, a prática de TRAs no Brasil é relativamente reduzida. Em comparação, a Argentina e a Alemanha realizaram, em 2016, 472 e 1.216 ciclos por milhão de habitantes, respectivamente (Blumenauer *et al.*, 2018; Zegers-Hochschild *et al.*, 2019).

Existem diversas TRAs que diferem entre si de acordo com sua complexidade, taxas de sucesso e custos do tratamento. Entre as TRAs de baixa complexidade, podemos citar a relação sexual programada e a inseminação intrauterina, enquanto a fertilização *in vitro* corresponde à TRA de alta complexidade (Farquhar & Marjoribanks, 2018).

Os tratamentos da infertilidade masculina e feminina têm cobertura obrigatória no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, desde que listados no rol mínimo de cobertura de procedimentos das operadoras de planos de saúde, na segmentação contratada (ANS, 2019). Entretanto, segundo descrito na Lei dos Planos de Saúde nº 9.656/1998, o plano-referência de assistência à saúde não tem obrigatoriedade da cobertura de procedimentos de TRA, apesar de essa mesma lei estabelecer a obrigatoriedade de cobertura de todas as doenças reconhecidas pelo Código Internacional de Doenças (CID). Ainda, segundo descrito posteriormente na Lei Federal nº 11.935/2009, os planos e seguros privados de assistência à saúde no país devem cobrir os casos de planejamento familiar, incluindo a concepção (Brasil, 1988, 2009). No entanto, segundo a mais recente resolução normativa RN nº 428 da

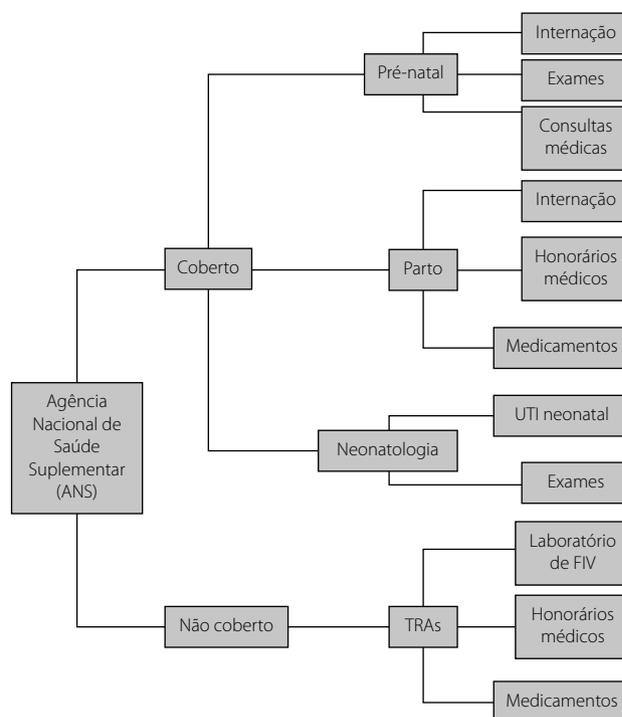
ANS, o procedimento de TRA é listado como uma exclusão assistencial do plano-referência (Art. 20, § 1º, III) (ANS, 2017).

Ou seja, até o presente momento não está prevista a cobertura de TRAs no rol mínimo de procedimentos das operadoras de planos de saúde (ANS, 2017).

Segundo um levantamento *on-line* realizado em oito Tribunais de Justiça do país (São Paulo, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Bahia e Pernambuco), o número de ações de casais brasileiros que recorreram à judicialização para cobertura de TRAs pelas operadoras de saúde aumentou de 8 para 20 entre 2015 e 2016. Em cerca de 78% desses casos, a decisão foi favorável aos casais (Collucci, 2017).

Por outro lado, os custos relacionados à gestação, como o acompanhamento pré-natal com a realização de consultas, exames laboratoriais e de ultrassonografia, ao parto e suas complicações e à internação do recém-nascido, que muitas vezes pode requerer uma unidade de terapia intensiva (UTI), são obrigatoriamente cobertos pelas operadoras de saúde (Brasil, 1998) (Figura 1).

Nos Estados Unidos, a introdução das TRAs levou a um aumento nos nascimentos múltiplos, o que representa risco



**Figura 1.** Etapas de planejamento familiar com reembolso ou não pelas operadoras de saúde. UTI: unidade de terapia intensiva; TRAs: técnicas de reprodução assistida.

para a saúde da gestante (por exemplo: diabetes gestacional, hipertensão induzida pela gravidez, parto cesáreo e hemorragia) e do recém-nascido (por exemplo: elevado risco de prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, paralisia cerebral, autismo e óbito) (Crawford *et al.*, 2016). Ainda, as implicações econômicas para os serviços de saúde resultantes do aumento de nascimentos múltiplos são consideráveis, uma vez que os nascidos pré-termo apresentam taxas significativamente maiores de morbimortalidade, e os custos são inversamente relacionadas à idade gestacional ao nascimento (Henderson *et al.*, 2004).

Uma estratégia efetiva para reduzir a quantidade de nascimentos múltiplos observada após a TRA consiste na contenção do número de embriões transferidos durante um ciclo de tratamento (Crawford *et al.*, 2016). A probabilidade de gravidez múltipla em ciclos com transferência de dois embriões simultaneamente é de 30%, enquanto em transferência de um único embrião é de 2% (Monteleone *et al.*, 2018).

Segundo a mais recente resolução do Conselho Federal de Medicina (nº 2.168/2017), mulheres com idade inferior ou igual a 35 anos têm o limite máximo de até dois embriões que podem ser transferidos simultaneamente durante um tratamento de fertilização *in vitro*. Assim, para essa faixa etária, as opções são a realização de transferência de um único embrião (*single embryo transfer* – SET) ou dois embriões (*double embryo transfer* – DET) (Conselho Federal de Medicina, 2017).

Estudos comparativos demonstram que a técnica de utilizar sequencialmente dois SETs, isto é, a transferência de um único embrião (SET) com o congelamento dos demais embriões excedentes e posteriormente a transferência de outro embrião único (SET) descongelado, caso o primeiro ciclo não resulte em um nascido vivo, proporciona consideráveis vantagens, mantendo taxas de nascidos vivos cumulativos similares, quando comparada com a técnica de transferir dois embriões simultaneamente (DET) Figura 2 (Pandian *et al.*, 2013; McLernon *et al.*, 2010).

Assim, a técnica de SET sequencial (SET + SET) não só consegue minimizar a probabilidade de gravidez múltipla, quando comparada à técnica de DET, mas também tem o

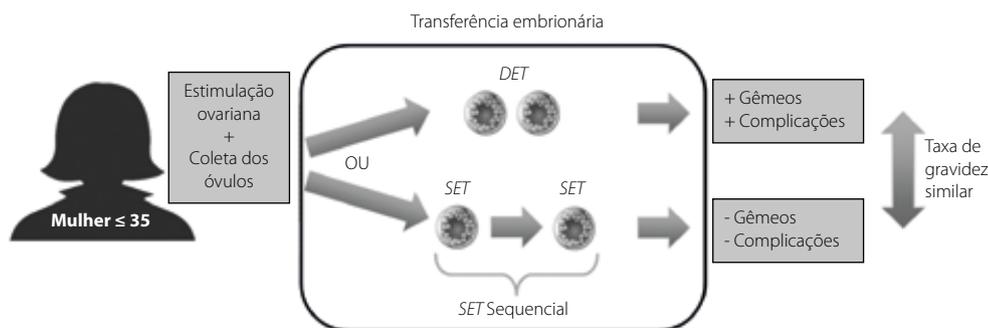
potencial de reduzir o risco de complicações da gestação e minimizar a chance de prematuridade extrema, baixo peso ao nascer e complicações associadas, preservando as taxas de gravidez (Cutting, 2018; Grady *et al.*, 2012; Meldrum *et al.*, 2018). Diversos estudos econômicos foram produzidos para estimar a custo-efetividade das técnicas de SET e DET, e o impacto econômico das gestações múltiplas no sistema de saúde (Carpinello *et al.*, 2016; Hernandez Torres *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2016). No entanto, não há uma concordância universal sobre o tema, isso porque as análises produzidas são fortemente influenciadas pelos procedimentos médicos praticados em cada localização geográfica, tal como custo da intervenção médica e medicação necessária.

Vale ainda salientar que, atualmente, os procedimentos são integralmente custeados pela população usuária das TRAs, logo a transferência de dois embriões por ciclo é escolhida por apresentar melhores resultados imediatos, não se considerando neste momento os custos e as complicações da gestação dupla, da prematuridade ou mesmo das demandas a longo prazo, que necessariamente serão financiadas pela saúde suplementar ou sistema público de saúde.

Assim, este estudo tem por objetivo avaliar a diferença dos custos entre a técnica de SET sequencial (transferência de um embrião e depois outro congelado, caso o primeiro ciclo não resulte em um nascido vivo) e DET (transferência de dois embriões simultaneamente), bem como estimar o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação da técnica de SET sequencial no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro (Woods *et al.*, 2017).

## Métodos

Atualmente no Brasil, o procedimento de fertilização *in vitro*, quer seja com a utilização de SET ou DET, é amplamente utilizado, porém não é reembolsado pelo Sistema de Saúde Suplementar. No entanto, os custos relacionados ao acompanhamento pré-natal, tais como consultas médicas, exames laboratoriais, ultrassonografias obstétricas, eventual internação hospitalar da gestante, bem como ao parto e cuidados ao(s) recém-nascido(s) são cobertos pelos planos de saúde (Brasil, 1998).



**Figura 2.** Diferença entre SET sequencial e DET.  
SET: *single embryo transfer*; DET: *double transfer embryo*.

Assim, o modelo de impacto orçamentário avaliou o impacto da incorporação da técnica de SET sequencial (transferência de um embrião e depois outro congelado, caso o primeiro ciclo não resulte em um nascido vivo) comparativamente à transferência simultânea de dois embriões (DET) em população elegível ao tratamento com fertilização *in vitro*, no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

O desenvolvimento desse modelo seguiu as orientações das diretrizes da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2014a; Sullivan *et al.*, 2014).

### Parâmetros clínicos

Resultados de uma revisão sistemática da literatura sugerem que a taxa cumulativa de nascidos vivos a partir da técnica de SET sequencial (transferência de um embrião e depois outro congelado, caso o primeiro ciclo não resulte em um nascido vivo) ou DET (transferência simultânea de dois embriões) não apresenta diferenças significativas (Grady *et al.*, 2012). Dessa forma, o modelo considerou uma taxa de nascidos vivos de 41%, em mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos, para ambas as técnicas (Mehta *et al.*, 2018; Mukherjee & Khashtgir, 2018; SART, 2018). Por outro lado, o procedimento de SET

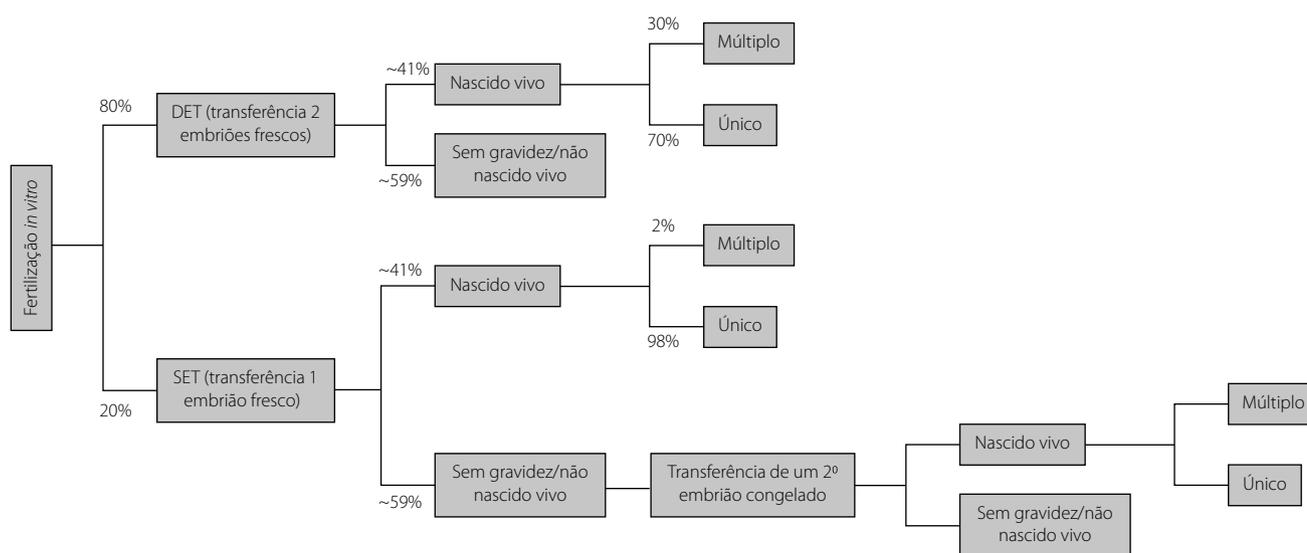
sequencial apresenta uma taxa de gemelaridade de 2%, enquanto no procedimento DET essa taxa é de 30% (Monteleone *et al.*, 2018). A Figura 3 sumariza a estrutura da árvore de decisão adotada no modelo e os parâmetros clínicos utilizados.

### Custos

Custos diretos referentes ao procedimento de fertilização *in vitro*, ao acompanhamento pré-natal, ao parto e ao recém-nascido(s), e a possíveis complicações foram considerados. No procedimento de fertilização *in vitro*, foram levados em consideração os custos do laboratório de embriologia, bem como exames e honorários médicos.

Foram incluídos nos custos de pré-natal consultas médicas, exames de ultrassonografia obstétrica e exames laboratoriais. Para o parto, deduziram-se os materiais, honorários médicos, medicamentos e exames. Por fim, nas complicações de curto prazo, utilizou-se o custo da diária na UTI neonatal.

Foi necessário levantar a frequência de uso dos recursos, por exemplo, o número de exames realizados, para gestações de feto único ou múltiplos. Foram feitas médias ponderadas dos dados divulgados pela *National Perinatal Epidemiology Unit*. Os dados de frequência encontrados foram utilizados para realizar o custeio (Tabela 1).



**Figura 3.** Fluxograma dos parâmetros clínicos utilizados.

\* A taxa de 41% refere-se à taxa real de nascidos vivos no primeiro ciclo de fertilização *in vitro*. Note que no caso de SET sequencial (SET + SET) essa taxa é aplicada à população elegível.

**Tabela 1.** Diferença de frequência de uso de recursos quando múltiplo e único

Tipo	Recurso	Múltiplo	Único
Pré-natal	Número de exames	5,61	2,92
	Número de consultas	13	9
Complicações	Número médio de dias internado na UTI	10,66	5,9
Parto	Número médio de diárias de internação da mãe e recém-nascido pós-parto	3,75	2

Preços foram obtidos a partir da tabela de preço Simpro de janeiro/2019 para os materiais, Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2016 para os procedimentos e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de janeiro/2019 para medicamentos.

Os custos da diária da UTI neonatal, assim como os custos dos procedimentos de SET sequencial e DET, incluindo medicamentos, procedimentos e honorários médicos não estão disponíveis na tabela de preços e não foram encontrados dados na literatura. Assim, consultou-se um especialista em fertilização *in vitro*, ativo em clínica no mercado, para estimar esses custos. Dada a limitação desses dados de custo, estes foram avaliados na análise de sensibilidade determinística.

### População elegível

A população elegível considerada foram mulheres de 20 a 35 anos que precisam da fertilização *in vitro* caso queiram engravidar. A faixa de idade de 20 a 35 anos foi escolhida por conta das orientações da *American Society for Reproductive Medicine*, que recomenda a técnica de SET para mulheres mais jovens e, portanto, com melhor prognóstico. É importante destacar que, pela regulação médica brasileira – Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.168/2017 –, para mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos, é permitida a transferência de no máximo dois embriões simultaneamente (Conselho Federal de Medicina, 2017).

A Figura 4 mostra o fluxograma da população elegível ao procedimento de fertilização *in vitro*.

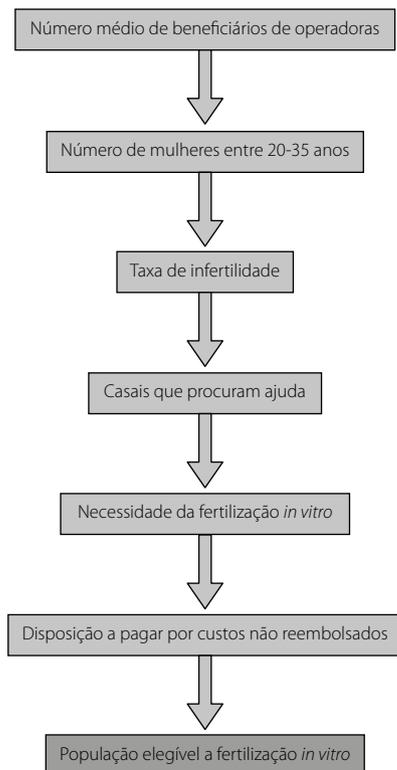


Figura 4. Fluxograma da população elegível.

A estimativa da população elegível ao tratamento da fertilização *in vitro* foi realizada a partir do método epidemiológico, no qual os dados de incidência e/ou prevalência da condição estudada são aplicados nos dados populacionais das perspectivas de interesse (Ministério da Saúde, 2014a).

A estimativa do número de beneficiários do Sistema de Saúde Suplementar para os anos de 2021 a 2025 foi feita a partir dos dados publicados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Para cada porte de operadora de saúde, estimou-se o número médio de beneficiários que se enquadram em cada categoria. Em 2018, os números médios de beneficiários nas operadoras de grande, médio e pequeno porte foram 455.435, 46.925 e 7.732 pessoas, respectivamente (ANS, 2017). Uma vez que a taxa de crescimento variou de -3,2% (dezembro/2016) até 0,3% (dezembro/2018), adotou-se uma taxa de crescimento de 0,82% do número de beneficiários que acompanha a estimativa de crescimento populacional divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (ANS, 2018; IBGE, 2018).

Para estimar o número de mulheres entre 20 e 35 anos que seriam elegíveis ao procedimento, utilizou-se a distribuição dos dados populacionais completos do Brasil disponíveis no Datasus, que aponta que cerca de 13,06% da população é de mulheres na faixa etária de interesse. A taxa de infertilidade aplicada foi de 9% de mulheres, entre as quais se considerou que 51,2% procuram ajuda para engravidar (Boivin *et al.*, 2007) e que 50% têm necessidade de uso da técnica de fertilização *in vitro* de alta complexidade, uma vez que existem outros métodos de fertilização (Datusus, 2018; ESHRE, 2001).

No primeiro ano do impacto orçamentário, ou seja, 2021, foi considerado que todas as mulheres elegíveis realizariam um procedimento de fertilização *in vitro* (DET ou SET sequencial, divisão de acordo com *market share*). Nos anos seguintes, desconsideraram-se aquelas que já obtiveram um filho nascido vivo e aquelas que não retornariam para outra tentativa por alguma razão. A taxa de mulheres que não retornam é de cerca de 17,5% para a segunda tentativa e 27% não retornam para uma terceira tentativa. Assumiu-se que no quarto e no quinto ciclo essa taxa de 27% se mantém constante (Malizia *et al.*, 2009; Klenov *et al.*, 2017). Para se cogitar um cenário mais conservador, assumiu-se que, em média, uma mulher tentaria engravidar em cinco ciclos em um horizonte temporal de cinco anos. A taxa cumulativa de nascidos vivos considerada foi de 41% após o primeiro ciclo, 60% após o segundo ciclo e 72% após o terceiro ciclo (SART, 2018). Por limitações de dados na literatura, assumiu-se que essa taxa é de 78% e 82% no quarto e no quinto ciclo. A taxa real calculada de nascidos vivos nos ciclos 1, 2, 3, 4 e 5 foi de 41%, 32%, 30%, 21% e 18%, respectivamente (SART, 2018).

Uma vez que o custo dos medicamentos para cada procedimento de fertilização *in vitro* fica em torno dos R\$ 5.000,00 e esse custo não é reembolsado pela ANS atualmente, considerou-se que cerca de 30% da população ele-

gível teria disposição para pagar por esse custo. Essa taxa foi calculada baseada na distribuição de renda informada pelo IBGE. Utilizou-se a premissa de que os casais estariam dispostos a pagar até 28% da renda anual do casal pelos custos do procedimento (IBGE, 2017). Considerando o custo do procedimento de SET sequencial ou DET (honorários, medicamentos e procedimento) igual a R\$ 15.000, obteve-se que a renda anual do casal deveria ser de, no mínimo, R\$ 53.904, equivalente ao rendimento familiar mensal de R\$ 4.492 (classe média a alta).

### Market share

No cenário atual, considerou-se que o SET sequencial é utilizado por 20% das mulheres e 80% utilizam o DET. Embora, o custo do procedimento em si não seja reembolsado, atualmente os custos do pré-natal, parto e complicações são reembolsados.

No cenário proposto, o *market share* foi considerado uma incorporação progressiva de SET sequencial, com 45% no primeiro ano, 50% no segundo 55% no terceiro, 65% no quarto e 75% no quinto ano.

### Descrição do cenário A

No cenário A, considerado como o cenário-base, um único SET sequencial seria reembolsado, com custo de R\$ 10.000, referente a R\$ 5.000 de procedimento e R\$ 5.000 de honorários médicos, sem reembolso dos custos dos medicamentos, ou seja, a paciente arcará com esse custo (*out-of pocket*). O segundo, o terceiro, o quarto e o quinto procedimento de fertilização *in vitro* seriam o DET, não reembolsado pelo sistema de saúde, com reembolso apenas dos custos de pré-natal, parto e complicações.

### Descrição do cenário B

No cenário B, foi realizada a análise de impacto orçamentário sob a premissa de que a paciente realizará SET sequencial, reembolsável pela operadora de saúde. O custo de cada SET sequencial é de R\$ 10.000 referente aos custos de R\$ 5.000 de procedimento e R\$ 5.000 de honorários médicos (opinião de especialista) e sem o reembolso dos custos dos medicamentos. Um segundo SET sequencial seria realizado para as pacientes elegíveis (aquelas que não obtiveram um nascido vivo e que retornariam para outra tentativa), com o mesmo preço e condições do primeiro SET sequencial. O terceiro, o

quarto e o quinto procedimento de fertilidade para as pacientes elegíveis seriam o DET, no qual o custo do procedimento em si não é reembolsado, porém os custos de pré-natal, parto e complicações são reembolsados.

### Descrição do cenário C

No cenário C, um único procedimento de SET sequencial seria reembolsado pela ANS. O custo desse SET sequencial é de R\$ 15.000, referente a R\$ 5.000 de procedimentos, R\$ 5.000 de honorários médicos e R\$ 5.000 de medicamento, que, diferentemente dos cenários A e B, seria reembolsado pela ANS. O segundo, o terceiro, o quarto e o quinto procedimento de fertilização *in vitro* seriam o DET, não reembolsado pelo sistema de saúde, com reembolso apenas dos custos de pré-natal, parto e complicações.

### Descrição do cenário D

Foi realizada uma comparação direta dos custos reembolsados atualmente pela ANS do DET *versus* SET sequencial. Portanto, compararam-se os custos de pré-natal, parto e complicações do SET sequencial *versus* esses mesmos custos para o DET, nos cenários de *market share* atual e proposto. Essa comparação foi feita por meio de uma análise de impacto orçamentário de aumento do uso do SET sequencial e diminuição do uso do DET no mercado ao longo cinco próximos anos (2021-2025) em ambos os cenários, atual e proposto, sem considerar os custos dos procedimentos de SET sequencial ou DET.

A Tabela 2 sumariza os cenários A, B, C e D utilizados nesta análise.

### Projeção do crescimento e utilização da fertilização *in vitro*

Com o objetivo de validar o modelo elaborado que foi baseado em dados epidemiológicos, foi realizada uma estimativa de utilização da técnica de fertilização *in vitro*, considerando um crescimento anual e constante de 20%. Este último valor foi extrapolado com base no número de ciclos de fertilização realizados no Brasil entre 2017 e 2018 (Anvisa, 2019). A Figura 5 (Anvisa, 2019; Zegers-Hochschild *et al.*, 2019; Malizia *et al.*, 2009) sumariza os cálculos realizados.

### Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada a fim de avaliar a influência da incerteza e variabi-

**Tabela 2.** Descrição dos cenários utilizados

Ano	Cenário A	Cenário B	Cenário C	Cenário D
Ciclo 1	SET Seq (R\$ 10.000)	SET Seq (R\$ 10.000)	SET Seq (R\$ 15.000)	SET Seq (não reembolsado)
Ciclo 2	DET (não reembolsado)	SET Seq (R\$ 10.000)	DET (não reembolsado)	SET Seq (não reembolsado)
Ciclo 3	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)
Ciclo 4	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)
Ciclo 5	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)	DET (não reembolsado)

\* Não reembolsados: apenas o procedimento em si não é reembolsado, mas são considerados os custos de pré-natal, parto e complicações.

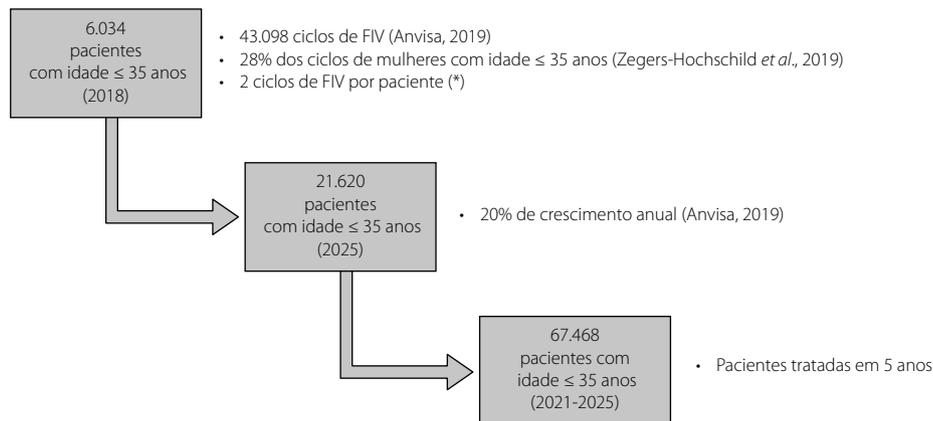
lidade dos parâmetros utilizados no modelo nos resultados. As faixas de variação dos parâmetros foram baseadas em dados da literatura ou, quando não disponíveis, uma variação de  $\pm 20\%$  foi utilizada. Valores utilizados na análise podem ser encontrados na Tabela 3.

## Resultados

### Estimativa de pacientes

O número médio de beneficiários e o número total de mulheres entre 20 e 35 anos por porte de operadora são apresentados na Tabela 4.

O número estimado de pacientes elegíveis no primeiro ano para a realização de procedimento de fertilização *in vitro* é, no total, 407 em uma operadora de grande porte, 42 em uma de médio porte e 7 em uma de pequeno porte. Esses últimos referem-se ao caso em que 30% das pacientes estariam dispostas a pagar pelos medicamentos não reembolsados pelo sistema de saúde suplementar. O número estimado de pacientes elegíveis ao procedimento anualmente está descrito na Tabela 5, e o número de pacientes que recorreram ao SET sequencial em cinco anos está descrito na Tabela 6.



**Figura 5.** Estimativa do número de pacientes que utilizará fertilização *in vitro* (FIV) no período entre 2021 e 2025 se ocorrer um crescimento anual de 20%.

\* Ciclos de FIV realizados por paciente estimados a partir do modelo.

**Tabela 3.** Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Mínimo	Valor-base	Máximo
Taxa de infertilidade	7,4%	9%	15%
Casais que procuram ajuda	27%	51%	74,1%
Custo de laboratório	R\$ 3.000,00	R\$ 5.000,00	R\$ 8.000,00
Custo de honorários médicos	R\$ 3.000,00	R\$ 5.000,00	R\$ 10.000,00
Taxa de gêmeos SET	1%	2%	4%
Taxa de gêmeos DET	24%	30%	47%
Taxa de crescimento populacional	-3,20%	0,82%	5,60%
Número de beneficiários	37.902.336	47.377.920	56.853.504
Ciclo 1 – nascidos vivos	32,8%	41,0%	49,2%
Ciclo 2 – nascidos vivos	25,8%	32,20%	38,54%
Ciclo 1 – não retorna para continuação	14,0%	17,5%	21,0%
Ciclo 2 – não retorna para continuação	21,6%	27,0%	32,4%
Custo do parto	R\$ 3.850,00	R\$ 10.594,13	R\$ 13.000,00
Custo do pré-natal	R\$ 1.000,00	R\$ 1.389,92	R\$ 13.000,00
Custo da diária de UTI neonatal	R\$ 1.500,00	R\$ 2.000,00	R\$ 10.000,00
% de uso de SET no mercado brasileiro	16%	20%	24%
Dias de internação – gravidez múltipla	1,00	10,66	31,00
Dias de internação – gravidez única	1,00	5,90	31,00

## Análise de impacto orçamentário

### Cenário A

Em cinco anos, o reembolso de um ciclo de SET sequencial resultaria em um impacto de R\$ 34.104.623 em operadoras de grande porte, R\$ 3.513.914 em operadoras de médio porte e de R\$ 579.000 em operadoras de pequeno porte.

Considerando um cenário em que 30% das pacientes estariam dispostas a pagar pelos medicamentos não reem-

bolsados pelo sistema de saúde suplementar, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 10.231.387 em operadoras de grande porte, de R\$ 1.054.174 em operadoras de médio porte e de R\$ 173.700 em operadoras de pequeno porte. Foi ainda possível estimar que o custo de economia por paciente foi de R\$ 8.682. O resumo do impacto orçamentário nos primeiros cinco anos é descrito na Figura 6 e o resumo dos cenários é descrito na Figura 7.

**Tabela 4.** Número médio de beneficiários e número total de mulheres entre 20 e 35 anos por porte de operadora

Parâmetro	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Número médio de beneficiários – grande porte</b>	455.435	459.170	462.935	466.731	470.558	474.417	478.307	482.229
<b>Número médio de beneficiários – médio porte</b>	46.925	47.310	47.698	48.089	48.483	48.881	49.282	49.686
<b>Número médio de beneficiários – pequeno porte</b>	7.732	7.795	7.859	7.924	7.989	8.054	8.120	8.187
<b>Número de mulheres de 20-35 anos – grande porte</b>	59.481	59.301	59.141	59.078	59.035	59.019	59.015	58.995
<b>Número de mulheres de 20-35 anos – médio porte</b>	6.129	6.110	6.094	6.087	6.083	6.081	6.080	6.078
<b>Número de mulheres de 20-35 anos – pequeno porte</b>	1.010	1.007	1.004	1.003	1.002	1.002	1.002	1.002

**Tabela 5.** População elegível para o tratamento com fertilização *in vitro*. Note que parte dos pacientes que não tiveram nascidos vivos transitam para o próximo ano. Os procedimentos reembolsados dependem do cenário em análise

População pagadora*	Ano	2021	2022	2023	2024	2025	Total
100%	<b>Sistema de Saúde Suplementar</b>	141.046	209.598	243.486	260.795	270.679	1.125.604
	<b>Operadora de grande porte</b>	1.356	2.015	2.341	2.507	2.602	10.820
	<b>Operadora de médio porte</b>	140	208	241	258	268	1.115
	<b>Operadora de pequeno porte</b>	23	34	40	43	44	184
30%	<b>Sistema de Saúde Suplementar</b>	42.314	62.879	73.046	78.238	81.204	337.681
	<b>Operadora de grande porte</b>	407	604	702	752	781	3.246
	<b>Operadora de médio porte</b>	42	62	72	77	80	334
	<b>Operadora de pequeno porte</b>	7	10	12	13	13	55

\* Disposição para pagar custo não reembolsado.

**Tabela 6.** Número de pacientes reembolsadas, durante cinco anos, considerando 100% ou 30% de disposição de pagar pelos medicamentos não reembolsados e comparado com a projeção de utilização da fertilização *in vitro* no Brasil com crescimento anual de 20%

Pacientes tratadas (2021-2025)	Disposição para pagar 100%	Disposição para pagar 30%	Crescimento anual de 20%
Sistema de Saúde Suplementar	704.633	211.390	81.672
Operadora de grande porte	6.774	2.032	785
Operadora de médio porte	698	209	81
Operadora de pequeno porte	115	34	13

### Cenário B

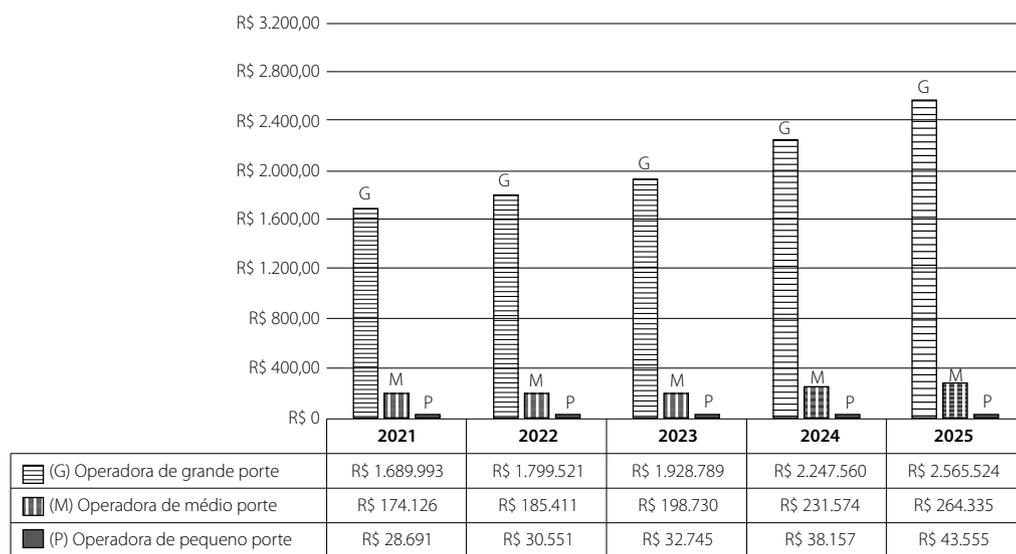
Em cinco anos, o reembolso de dois ciclos de SET sequencial resultaria em um impacto de R\$ 50.261.335 em operadoras de grande porte, de R\$ 5.178.594 em operadoras de médio porte e de R\$ 853.295 em operadoras de pequeno porte.

Considerando um cenário em que 30% das pacientes estariam dispostas a pagar pelos medicamentos não reembolsados pelo sistema de saúde suplementar, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 15.078.401 em operadoras de grande porte, de R\$ 1.553.401 em operadoras de médio porte e de R\$ 255.989 em operadoras de pequeno porte. Foi ainda possível estimar que o custo de economia por paciente foi de R\$ 12.795.

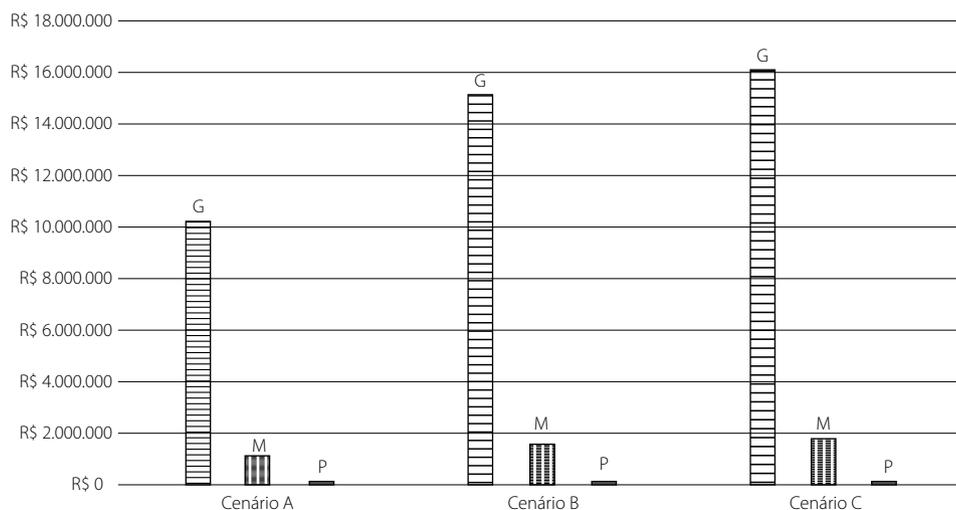
### Cenário C

Em cinco anos, o reembolso de um ciclo de SET sequencial resultaria em um impacto de R\$ 53.746.245 em operadoras de grande porte, de R\$ 5.537.656 em operadoras de médio porte e de R\$ 912.459 em operadoras de pequeno porte.

Considerando um cenário em que 30% das pacientes estariam dispostas a pagar pelos medicamentos não reembolsados pelo sistema de saúde suplementar, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 16.123.874 em operadoras de grande porte, de R\$ 1.661.297 em operadoras de médio porte e de R\$ 273.738 em operadoras de pequeno porte. Foi ainda possível estimar que o custo de economia por paciente foi de R\$ 13.682.



**Figura 6.** Impacto orçamentário nos primeiros cinco anos do reembolso de 1 ciclo de SET sequencial por porte de operadora (Cenário A): grande porte (G), médio porte (M) e pequeno porte (P). Foi considerado um cenário no qual 30% das pacientes estariam dispostas a pagar pelos medicamentos não reembolsados.



**Figura 7.** Impacto orçamentário cumulativo de 5 anos (2021-2015) na implementação de cenários A, B e C em operadoras de grande porte (G), médio porte (M) e pequeno porte (P), considerando uma disposição de pagar custo não reembolsado de 30%.

## Cenário D

No cenário em que 30% das pacientes elegíveis estariam dispostas a pagar pela totalidade do procedimento de fertilização *in vitro* (*out-of-pocket*) – procedimento, honorários médicos e medicamento –, o aumento progressivo do uso de SET sequencial ao invés de DET acarretaria numa economia de R\$ 161.616.282 para o sistema de saúde privado brasileiro, em cinco anos.

### Projeção do crescimento e utilização da fertilização *in vitro*

A partir da projeção (Figura 5), foi calculado que, entre 2021 e 2025, uma população de 77.588 pacientes com idade inferior ou igual a 35 anos de idade será tratada por infertilidade com o recurso da fertilização *in vitro*.

Assim, no cenário em que a utilização da fertilização *in vitro* no Brasil cresce em um ritmo de 20% anualmente, o aumento progressivo do uso de SET sequencial ao invés de DET acarretaria numa economia de R\$ 59.319.276 para o sistema de saúde privado brasileiro, em cinco anos.

### Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade, os parâmetros mais sensíveis foram a taxa de infertilidade, casais que procuram ajuda e custo do medicamento. Esses parâmetros estão diretamente ligados à população que utiliza o procedimento de fertilização *in vitro* ou ao custo do procedimento (Figura 8).

## Discussão

Até onde temos conhecimento, este estudo consiste na primeira análise de impacto orçamentário avaliando um cenário de possível incorporação da técnica de fertilização *in vitro* com a implementação de SET sequencial no sistema de saúde privado brasileiro. Atualmente, a maioria das publicações disponíveis na literatura consiste em análises de custo-efetividade, que não refletem fielmente o impacto global no sistema de saúde, resultante da incorporação e reembolso de determinada tecnologia. Outros tipos de estudos atualmente disponíveis apenas comparam diretamente os custos inerentes a cada um dos procedimentos de interesse. Nesse cenário, observa-se uma lacuna de evidências que suportem e avaliem o impacto da incorporação de tecnologias no sistema como um todo.

O presente estudo consistiu em duas análises principais. A primeira comparou diretamente os custos do aumento progressivo da utilização do procedimento de fertilização *in vitro* com SET sequencial (SET + SET) em relação ao DET no cenário atual brasileiro (cenário D). Observou-se uma economia considerável de recursos do sistema privado brasileiro com essa abordagem, uma vez que, apesar dos custos de ambos os procedimentos de fertilização *in vitro* em si não serem reembolsados pelo sistema de saúde privado no cenário atual, os custos inerentes ao pré-natal, ao parto e às complicações são cobertos para pacientes seguradas. A economia de custos

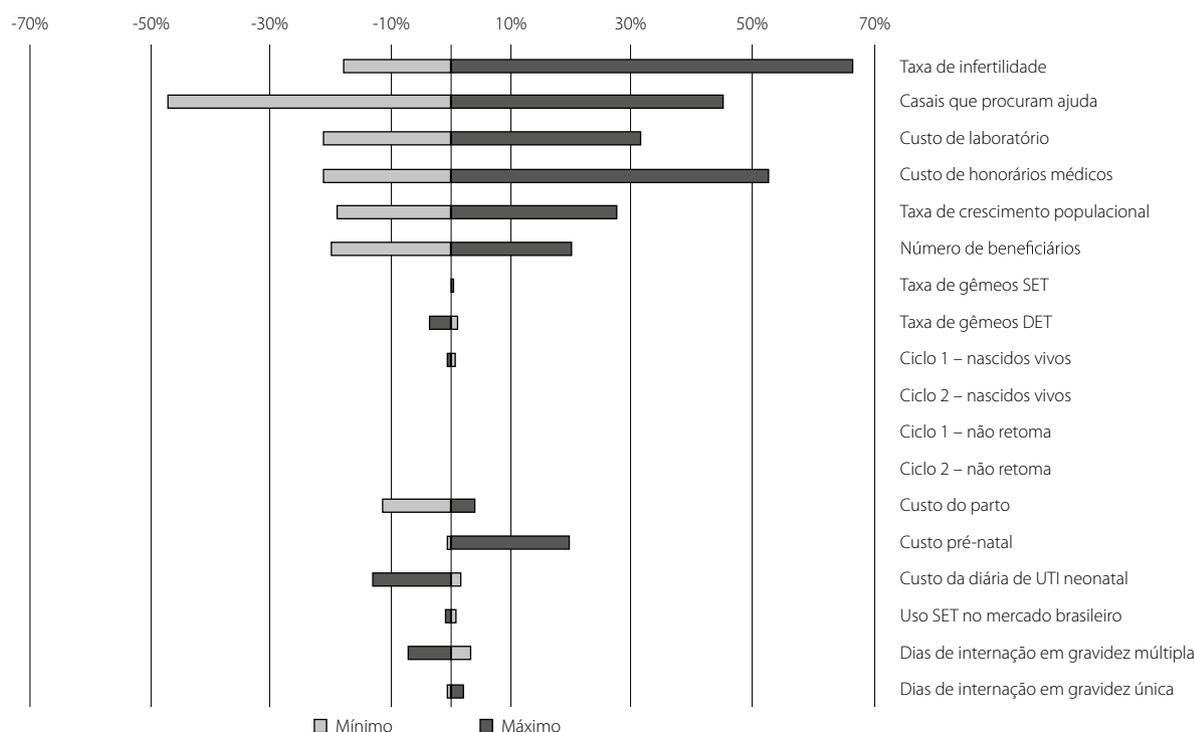


Figura 8. Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística – Cenário A.

detectada está relacionada a menores taxas de gemelaridade e, conseqüentemente, menos complicações atribuídas à técnica SET, uma vez que a gestação múltipla é responsável por maior despendimento de recursos por parte das operadoras de saúde do que o observado em gestações únicas.

É necessário destacar que a economia modelada do cenário D de R\$ 161 milhões é potencialmente sobredimensionada, visto que pressupõe um crescimento da utilização da fertilização *in vitro* excessiva e só é plausível para os cenários nos quais ocorre o reembolso/cobertura do procedimento pelos planos de saúde ou pelo estado. Assim, é plausível assumir que o valor real da economia seria entre R\$ 59 milhões e R\$ 162 milhões. A economia de R\$ 59 milhões foi obtida considerando um crescimento anual de 20% da utilização atual do procedimento no Brasil.

A comparação direta dos custos dos procedimentos obtidos para o cenário brasileiro foi similar aos resultados obtidos para outros países, como, por exemplo, nos resultados reportados por Crawford *et al.* (2016), sob a perspectiva do pagador dos Estados Unidos. Entre 2012 e 2013, na comparação de custos referentes à utilização de um ciclo de DET vs. dois ciclos sequenciais de SET, em mulheres entre 19 e 45 anos, estimou-se uma diminuição de custos entre USD 195 e 386 milhões com o uso de SET sequenciais (Crawford *et al.*, 2016). Outro estudo, publicado na forma de um *abstract*, estimou uma economia anual de custos de USD 110.395.255 num cenário de implantação de SET sequencial vs. DET (Klenov *et al.*, 2017).

A grande maioria de estudos publicados avaliando o procedimento SET vs. DET é realizada em cenários nos quais o procedimento de fertilização *in vitro* não é reembolsado, visto que essa situação estimula a transferência múltipla de embriões com o objetivo de aumentar a chance de sucesso por ciclo e, conseqüentemente, tem o potencial de aumentar situações adversas durante a gravidez (Carpinello *et al.*, 2016).

A segunda análise deste estudo avaliou a possível economia de recursos em cenários em que as operadoras de saúde reembolsassem também a técnica SET sequencial (procedimento, honorários médicos e, em uma das opções, medicamentos), além dos custos já normalmente cobertos em pacientes seguradas (pré-natal, parto e complicações). Observou-se que, em todos os cenários avaliados, o reembolso de SET sequencial (procedimento, honorários médicos e medicamentos) acarretaria um impacto incremental de cerca de R\$ 10 a 16 milhões em cinco anos, em operadoras de grande porte no cenário de 30% de disposição para pagar pelos medicamentos não reembolsados pelo sistema de saúde privado. Tais resultados correspondem ao custo incremental de cerca de R\$ 8 a 13 mil por paciente elegível que recorreu ao procedimento de fertilização *in vitro*.

Ainda assim, foi possível demonstrar que o custo de economia implementando a técnica de SET sequencial para as mulheres com idade inferior ou igual 35 é consideravelmente

menor do que anteriormente se pensava, R\$ 8 a 13 mil por paciente, considerando um custo de tratamento entre R\$ 10 e 20 mil por paciente.

É importante destacar que, em cenários nos quais a fertilização *in vitro* foi introduzida como um procedimento médico reembolsável por um estado ou país, o uso frequente de técnicas de SET foi demonstrado como opção mais economicamente viável a longo prazo e, em certos casos, como o da Bélgica, por exemplo, a utilização de SET é obrigatória para que ocorra o reembolso (UZ Brussel Fertility Clinic CRG, s.d.; Véléz *et al.*, 2014). Nesse caso em específico, a diminuição de embriões transferido por mulher, reduziu em 50% as gestações múltiplas e, conseqüentemente, diminuiu os custos associados (Gerris, 2007; Peeraer *et al.*, 2014).

Esta análise de impacto orçamentário não está isenta de limitações metodológicas. Devido ao limitado número de publicações de dados e informações sobre procedimentos de fertilização *in vitro*, diversos dados de custo de procedimentos, honorários médicos e medicamentos foram obtidos a partir da opinião de especialistas, fontes que apresentam baixo grau de evidência e confiabilidade, assim como alta variabilidade, e podem estar subestimados. Por outro lado, optou-se por utilizar sempre que possível o cenário mais conservativo nas análises para os custos e uso de recursos de forma geral no modelo desenvolvido, logo esses valores podem estar superestimados. Por exemplo, a tendência mundial é de adiar a gravidez e, conseqüentemente, a procura por tratamentos de fertilidade, fazendo com que a implementação de SET sequencial para mulheres com idade  $\leq 35$  possa refletir uma população que foi sobrestimada (Ministério da Saúde, 2014b).

Os custos resultantes de permanência na UTI neonatal, em que o tempo de permanência médio de gravidez múltipla é o dobro dos casos de gravidez única, foram possivelmente subestimados. Quando considerada literatura, algumas publicações relatam que a diferença entre o tempo de permanência na UTI neonatal nos dois grupos analisados – gravidez múltipla e gravidez única – é consideravelmente maior (Forman *et al.*, 2014; Lemos *et al.*, 2013). É importante relembrar que complicações de uma gravidez múltipla que possam surgir após a saída da maternidade não foram consideradas nesta modelação.

Em suma, observou-se que, considerando um cenário brasileiro de realização dos procedimentos de fertilização *in vitro* sem reembolso do valor deles (valor do procedimento com exames, medicamentos e honorários) pelas operadoras de saúde [reembolso apenas de pré-natal, parto e complicações pós-parto da gestante e do(s) recém-nascido(s)], o aumento progressivo do uso de SET sequencial vs. DET foi considerado menos oneroso para as operadoras. Entretanto, considerando um cenário de reembolso total do procedimento pelas operadoras de saúde (incluindo o custo do procedimento, honorários médicos e medicamentos), o

resultado observado foi um custo incremental de cerca de R\$ 8 a 13 mil por paciente para o sistema privado brasileiro.

## Conclusão

A substituição do uso do procedimento DET pelo SET sequencial potencialmente fornece uma economia referente aos custos de pré-natal, parto e complicações pós-parto, considerando o cenário atual sem reembolso de procedimentos de fertilização *in vitro*. Considerando uma incorporação progressiva do procedimento SET sequencial no Sistema de Saúde Suplementar, o custo incremental foi estimado em R\$ 8 a 13 mil/paciente.

## Agradecimentos

Agradecemos a Kantar Health (São Paulo, Brasil) pelo apoio técnico e diversas sugestões e críticas durante a construção do artigo.

## Referências bibliográficas

- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2009-2019). 2018. Available from: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Accessed on: July 30, 2019.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Procedimentos de concepção têm cobertura obrigatória pelos planos de saúde? 2019 Available from: [http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com\\_centralde-atendimento&view=pergunta&negativo=1&categoryId=186&resposta=464&historico=558&start=4](http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com_centralde-atendimento&view=pergunta&negativo=1&categoryId=186&resposta=464&historico=558&start=4). Accessed on: July 30, 2019.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução normativa – RN nº 428, de 7 de novembro de 2017. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; e revoga as Resoluções Normativas – RN nº 387, de 28 de outubro de 2015, e RN nº 407, de 3 de junho de 2016. 2017. Available from: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>. Accessed on: July 30, 2019.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. SisEmbrio – 12º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões. 2019. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/4994015/12%C2%BA+Relat%C3%B3rio+do+Sistema+Nacional+de+Produ%C3%A7%C3%A3o+de+Embri%C3%B5es+-+SisEmbrio.pdf/29f37c42-803d-4fe9-8f16-cf6cf70f40e>. Accessed on: July 30, 2019.
- Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Fiedler K, Gnoth C, Krüssel JS, et al. D.I.R.-Annual 2017. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2018;15(5-6):216-49.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1506-12.
- Brasil. Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998. Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. 1998. Available from: <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1998/lei-9656-3-junho-1998-353439-publicacaooriginal-1-pl.html>. Accessed on: July 30, 2019.
- Brasil. Lei nº 11.935, de 11 de maio de 2009. Altera o art. 36-C da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. 2009. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L9263.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9263.htm). Accessed on: July 30, 2019.
- Carpinello OJ, Casson PR, Kuo CL, Raj RS, Sills ES, Jones CA. Cost Implications for Subsequent Perinatal Outcomes After IVF Stratified by Number of Embryos Transferred: A Five Year Analysis of Vermont Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(3):387-95.
- Collucci C. Justiça obriga planos a pagarem por tratamento de reprodução assistida. São Paulo: Folha de São Paulo; 2017. Available from: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2017/03/1866912-justica-obrigada-planos-a-pagarem-por-tratamento-de-reproducao-assistida.shtml>. Accessed on: July 30, 2019.
- Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.168, de 21/09/2017. 2017. Available from: <https://flaviortartuce.jusbrasil.com.br/noticias/519764480/resolucao-2168-2017-do-conselho-federal-de-medicina>. Accessed on: July 30, 2019.
- Correa MCDV, Loyola MA. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. *Physis*. 2015;25(3):753-77.
- Crawford S, Boulet SL, Mneimneh AS, Perkins KM, Jamieson DJ, Zhang Y, et al. Costs of achieving live birth from assisted reproductive technology: a comparison of sequential single and double embryo transfer approaches. *Fertil Steril*. 2016;105(2):444-50.
- Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility. *Bull World Health Organ*. 2010;88(12):881-82.
- Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:30-7.
- Datasus – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. 2018. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Accessed on: July 30, 2019.
- ESHRE. The ESHRE Capri Workshop Group, Social determinants of human reproduction. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1518-26.
- Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD010537.
- Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM, Scott RT. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: Single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):157.e1-6.
- Gerris J. The near elimination of triplets in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(3):40-4.
- Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(2):324-31.
- Henderson J, Hockley C, Petrou S, Goldacre M, Davidson L. Economic implications of multiple births: inpatient hospital costs in the first 5 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):542-45.
- Hernandez Torres E, Navarro-Espigares JL, Clavero A, López-Regalado ML, Camacho-Ballesta JA, Onieva-García M, et al. Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril*. 2015;103(3):699-706.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Coordenação do Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2016-2017. 2017. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9171-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios-continua-mensal.html>. Accessed on: July 30, 2019.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE divulga as Estimativas de População dos municípios para 2018. 2018. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/22374-ibge-divulga-as-estimativas-de-populacao-dos-municipios-para-2018>. Accessed on: July 30, 2019.
- Klenov V, Boulet S, Mejia R, Kissin DM, Van Voorhis B. Medical costs of live births from elective single embryo transfer vs double embryo transfer in donor oocyte cycles. *Fertil Steril*. 2017;108(3):e99.

- Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):6.
- Lee MS, Evans BT, Stern AD, Hornstein MD. Economic implications of the Society for Assisted Reproductive Technology embryo transfer guidelines: healthcare dollars saved by reducing iatrogenic triplets. *Fertil Steril.* 2016;106(1):189-195.e3.
- Lemos EV, Zhang D, Van Voorhis BJ, Hu XH. Healthcare expenses associated with multiple vs singleton pregnancies in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):586.e1-586.e11.
- Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. *N Engl J Med.* 2009;360(3):236-43.
- McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010;341:c6945.
- Mehta VP, Patel JA, Gupta RH, Shah SI, Banker MR. One Plus One Is Better Than Two: Cumulative Reproductive Outcomes Are Better after Two Elective Single Blastocyst Embryo Transfers Compared to One Double Blastocyst Embryo Transfer. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):161-8.
- Meldrum DR, Adashi EY, Garzo VG, Gleicher N, Parinaud J, Pinborg A, et al. Prevention of in vitro fertilization twins should focus on maximizing single embryo transfer versus twins are an acceptable complication of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2018;109(2):223-9.
- Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário – Diretrizes Metodológicas. 2014a. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>. Accessed on: July 30, 2019.
- Ministério da Saúde. Estudo Saúde Brasil. Mais brasileiras esperam chegar aos 30 para ter primeiro filho. 2014b. Available from: <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2014/10/mais-brasileiras-esperam-chegar-aos-30-para-ter-primeiro-filho>. Accessed on: July 30, 2019.
- Monteleone PAA, Peregrino PFM, Baracat EC, Serafini PC. Transfer of 2 Embryos Using a Double-Embryo Transfer Protocol Versus 2 Sequential Single-Embryo Transfers: The Impact on Multiple Pregnancy. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1501-8.
- Mukherjee GG, Khastgir G, Chattopadhyay R. *Practical Guide in Andrology and Embryology.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical; 2018.
- Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003416.
- Pantoja M, Fernandes A. Indications for in vitro fertilization at a public center for reproductive health in Campinas, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):14-7.
- Peeraer K, Debrock S, Laenen A, De Loecker P, Spiessens C, De Neubourg D, et al. The impact of legally restricted embryo transfer and reimbursement policy on cumulative delivery rate after treatment with assisted reproduction technology. *Hum Reprod.* 2014;29(2):267-75.
- SART – Society for Assisted Reproductive Technology. What are my chances with ART? 2018. Available from: <https://www.sartcorsonline.com/Predictor/Patient>. Accessed on: July 30, 2019.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.
- UZ Brussel Fertility clinic CRG – Brussels (Jette) [homepage]. Financial aspects of an ART treatment [citado Out 22, 2019]. Available from: <http://www.brusselsivf.be/finacial?doscroll=true#NavL3>.
- Vélez MP, Connolly MP, Kadoch IJ, Phillips S, Bissonnette F. Universal coverage of IVF pays off. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1313-9.
- Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. 2017. Available from: [https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-19\(4abca-204-a8a5-4880-9cce-190049a1daf9\).html](https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-19(4abca-204-a8a5-4880-9cce-190049a1daf9).html). Accessed on: Out 22, 2019.
- Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry 2016. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648319305292>.

# Análise de impacto orçamentário do uso da razão dos testes sFlt-1:PIGF na exclusão de pré-eclâmpsia em mulheres com suspeita clínica na perspectiva do sistema de saúde suplementar

*Budget impact analysis of sFlt-1/PIGF ratio to help rule-out pre-eclampsia in women presenting with clinical suspected in the private healthcare system perspective in Brazil*

Mariana Mioti Sebastião<sup>1</sup>, Fabricio da Silva Costa<sup>2</sup>, Ricardo de Carvalho Cavalli<sup>2,3</sup>, Alvaro Pulchinelli Junior<sup>4,5,6</sup>, Adriana Vassalli<sup>1</sup>, Micha Nussbaum<sup>1</sup>, Rodrigo Shimabukuro Ho<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p244-54

## Palavras-chave:

análise de impacto orçamentário, razão dos testes sFlt:PIGF, pré-eclâmpsia

## Keywords:

budget impact analysis, sFlt-1:PIGF ratio test, pre-eclampsia

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar o impacto econômico da incorporação da razão dos testes tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1):fator de crescimento placentário (PIGF) no auxílio da exclusão da pré-eclâmpsia na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil (SSS). **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de decisão com o intuito de simular as decisões clínicas do manejo das pacientes com suspeita de pré-eclâmpsia entre a 24ª semana e a 36ª semana + 6 dias de gestação utilizando a razão dos testes sFlt-1:PIGF em comparação com cenário sem o teste. Os dados clínicos utilizados no modelo foram derivados do estudo PROGNOSIS. A análise incluiu apenas custos diretos que foram baseados na Tabela CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos) e na Tabela CMED PF 18% (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Uma análise de sensibilidade univariada foi conduzida com variação de 15% dos parâmetros. **Resultados:** A razão dos testes sFlt-1:PIGF apresentou um potencial de economia de -R\$ 4.532,04 por paciente comparado ao cenário sem teste. Considerando a incorporação no SSS, a razão dos testes sFlt-1:PIGF pode promover uma economia de -R\$ 6.375.865,68 em 2021 e um acumulado de -R\$ 136.495.533,87 em cinco anos. **Conclusão:** O uso da razão sFlt-1:PIGF no auxílio da exclusão da pré-eclâmpsia tem potencial de melhorar as decisões clínicas e, conseqüentemente, evitar hospitalizações desnecessárias. A incorporação do teste pode promover uma economia substancial para o sistema de saúde suplementar.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the economic impact of the incorporation of the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) to placental growth factor (PIGF) ratio test in the private healthcare system in Brazil (SSS). **Methods:** A decision model was developed in order to simulate the clinical decisions of the management of women with suspected pre-eclampsia between 24 weeks and 36 weeks plus 6 days with sFlt-1:PIGF ratio test, compared with no test scenario. The clinical data used in the model were derived from PROGNOSIS study. The analysis included only direct costs that were based on CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos) and CMED PF 18% (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). A univariate sensitivity analysis was conducted

Recebido em: 30/10/2019. Aprovado para publicação em: 13/11/2019.

1. Roche Diagnóstica Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
3. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, São Paulo, SP, Brasil.
4. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.
6. Laboratório Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** Roche Diagnóstica do Brasil Ltda.

**Financiamento:** Este estudo não teve financiamento.

**Autor correspondente:** Rodrigo Shimabukuro Ho. Avenida Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP. CEP: 05321-900. E-mail: rodrigo.ho@roche.com

with a variation of 15%. **Results:** The sFlt-1:PIGF ratio test has the potential to save -R\$ 4.532,04 per patient compared to no test scenario. Considering the incorporation of the test in SSS, the sFlt-1:PIGF ratio test can promote an economy of -R\$ 6.375.865,68 in 2021 and -R\$ 136.495.533,87 in accumulated five years of. **Conclusion:** The use of sFlt-1:PIGF ratio test to help rule-out pre-eclampsia has the potential to improve clinical decision and therefore to reduce unnecessary hospitalizations. The incorporation of the test can promote a substantial saving to the private healthcare system.

## Introdução

A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo gestacional prevalente principalmente entre mulheres com fatores de risco característicos, como hipertensão e diabetes, sendo considerada uma das principais causas de morte materna ao redor do mundo (de Moraes *et al.*, 2012; Mayrink *et al.*, 2019). Essa patologia envolve o desequilíbrio de fatores angiogênicos, em que há elevação nos níveis de sFlt-1, uma proteína antiangiogênica, e queda nos níveis de PIGF, uma proteína pró-angiogênica, o que causa redução do fluxo sanguíneo na placenta (Powe *et al.*, 2011; Uzan *et al.*, 2011; Correa *et al.*, 2016) As formas clínicas da PE, assim como o início dos sintomas ao longo da gestação e a gravidade materno-fetal, são variáveis (Reis *et al.*, 2010). As manifestações clínicas da PE são resultantes do acometimento múltiplo dos órgãos, incluindo os rins, fígado, cérebro, coração, pulmão, pâncreas e a vascularização desses órgãos (Chaiworapongsa, 2015). Além disso, há também o surgimento de manifestações clínicas relacionadas ao feto, como a diminuição do suprimento de oxigênio e nutrientes, tendo como consequência o retardo do crescimento fetal, baixo peso ao nascer ou recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, prematuridade, maior risco de desenvolver doenças pulmonares agudas e graves no recém-nascido e culminando até com a morte fetal/neonatal, além de hipertensão e dislipidemias precoces e na idade adulta (Noronha Neto *et al.*, 2010).

Devido à natureza de desfechos adversos associados à PE, gestantes com suspeita da doença são frequentemente hospitalizadas para facilitar a monitorização materna com testes laboratoriais e avaliações do bem-estar do feto (Rana *et al.*, 2012). As hospitalizações podem provocar estresse e dificultar a recuperação da paciente e, em alguns casos, pode causar risco de morte relacionado a mudanças psicológicas (Kotrotsiou *et al.*, 2001). A exposição da gestante a situações de estresse também apresenta consequências significativas no desenvolvimento motor e cognitivo do feto, além de comprometer a regulação da atenção e causar decréscimo da massa cinzenta (Schetter & Tanner, 2012). Tal cenário resulta em morbidade infantil e custos substancialmente excessivos com cuidados em saúde (Powe *et al.*, 2011).

Evidências têm demonstrado a utilidade clínica do uso da razão sFlt-1: PIGF no auxílio do manejo das gestantes com suspeita de PE (Klein, 2015). A razão sFlt-1:PIGF apresentou alta acurácia na exclusão da PE de uma até quatro semanas, com alta sensibilidade e especificidade [valor preditivo negativo

(VPN) de 99,3% a 94,3%] (Zeisler *et al.*, 2018). O uso desses biomarcadores possibilita melhorar as decisões clínicas em relação à hospitalização (Zeisler *et al.*, 2018), identificando gestantes com suspeita de PE que apresentam baixo risco de desenvolver a doença e assim evitar hospitalizações desnecessárias (Caillon *et al.*, 2018). A qualificação da decisão clínica potencialmente acarretará a redução de custos por meio da diminuição do número de hospitalizações desnecessárias e redução de procedimentos consequentes ao diagnóstico incerto (Hadker *et al.*, 2010).

Atualmente, não existe uma tecnologia em saúde para a exclusão da PE do rol de Procedimentos obrigatórios da Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS). O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde é a lista de cobertura mínima obrigatória que contempla as tecnologias consideradas indispensáveis ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças e eventos em saúde (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019).

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação no Rol de Procedimentos da ANS da razão dos testes sFlt-1:PIGF em gestantes com suspeita de PE entre as semanas gestacionais 24<sup>a</sup> a 36<sup>a</sup> + 6 dias.

## Métodos

A análise econômica foi baseada em um modelo publicado por Vatish *et al.* (2016), adaptado para o cenário do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) brasileiro, tendo como objetivo estimar os custos associados ao manejo das gestantes com suspeita de PE, a partir da identificação dos primeiros sintomas até o parto (Vatish *et al.*, 2016). A intervenção adotada na análise econômica foi a razão sFlt-1:PIGF, tendo como comparador o cenário atual sem a existência de um teste para assegurar a predição da PE, conforme prática do SSS.

O modelo simula a progressão da gestante por meio do acompanhamento do manejo da pacientes com suspeita de PE. A decisão em hospitalizar a paciente ou tratá-la no ambiente laboratorial é determinada pelo risco de a paciente desenvolver PE.

O horizonte de tempo adotado considerou um período desde a primeira visita da paciente com suspeita de PE até o parto; por tratar-se de um horizonte de tempo inferior ao período de um ano, a taxa de desconto a custos e desfechos não se aplica (Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014).



PE em quatro semanas (VPN de 94,3%) (Zeisler *et al.*, 2018). Os critérios de elegibilidade das pacientes elegíveis ao reteste foram: razão do teste  $\leq 38$  e suspeita de PE.

Apesar de os dados dos estudos de vida real demonstrarem valores de reteste de 6,5% (Zeisler *et al.*, 2018), foi realizada uma análise alternativa simulando que 100% das pacientes elegíveis ao reteste fossem submetidas a um novo teste após duas semanas. O intuito do cenário alternativo foi simular um cenário hipotético em que o teste fosse usado sem o seguimento de uma diretriz de uso.

### Probabilidades de transição

As probabilidades de transição utilizadas no modelo econômico foram determinadas por meio do uso de dados em nível dos pacientes extraídos do estudo PROGNOSIS e do modelo de Vatish *et al.*, 2016 (Vatish *et al.*, 2016; Zeisler *et al.*, 2016) (Tabelas 1 e 2).

### Dados de custo

No estudo, foram contemplados apenas os custos médicos diretos, considerando os recursos médicos utilizados diretamente no tratamento da paciente, incluindo custos com

**Tabela 1.** Probabilidades de transição – Cenário sem teste

Parâmetros	Valor	Referência
Pacientes hospitalizadas	36%	(Vatish <i>et al.</i> , 2016)
Com PE	16%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	84%	Complementar
Pacientes em seguimento ambulatorial	64%	Complementar
Com PE	28%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	72%	Complementar

**Tabela 2.** Probabilidades de transição – Cenário com teste

Parâmetros	Valor	Referência
Teste negativo	76%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Hospitalizadas	2%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Com PE	16%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	84%	Complementar
Seguimento ambulatorial	98%	Complementar
Com PE	4%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	96%	Complementar
Novo teste	6,5%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2018)
Negativo	90%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Hospitalizada	2%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
PE	15%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	85%	Complementar
Ambulatorial	98%	Complementar
PE	6%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	94%	Complementar
Positivo	10%	Complementar
Hospitalizada	100%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
PE	35%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	65%	Complementar
Sem reteste	93,5%	Complementar
Com PE	4%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	96%	Complementar
Teste positivo	24%	Complementar
Com PE	43%	(Zeisler <i>et al.</i> , 2016)
Sem PE	57%	Complementar

hospitalização, monitoramento, tratamento com medicamentos, consultas e exames. Custos médicos indiretos não foram incluídos na análise por não se adequarem à perspectiva selecionada.

Os custos dos procedimentos foram extraídos da lista da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016 (CBHPM) com valores atualizados para o biênio 2018/2019 (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018).

#### • Custo do teste sFlt-1:PIGF

O custo do teste baseou-se no valor de R\$ 728,92, conforme o procedimento de código 4.03.22.57-2 – “Determinação da razão dos níveis séricos *in vitro* da tirosina-quinase-1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1):fator de crescimento placentário (PIGF)”.

#### • Consulta inicial após o início dos sintomas de PE

O custo da consulta inicial, dado o início dos sintomas de PE, teve o valor total de R\$ 482,21, conforme detalhado na Tabela 3.

#### • Custo de internação obstétrica

O custo de internação obstétrica foi obtido a partir da pesquisa UNIDAS, de 2017, no custo médio de internação obstétrica por dia de 3.734,05 (União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS), 2017).

#### • Custo de tratamento

O custo de tratamento foi definido de acordo com a intensidade do tratamento (baixa ou alta). O padrão de uso de re-

curso foi definido de acordo com a opinião de especialistas. As Tabelas 4 e 5 apresentam os valores para o tratamento de baixa e alta intensidade, respectivamente.

#### • Tratamento com corticosteroides para maturação pulmonar

O modelo assume que as pacientes submetidas ao tratamento de alta intensidade recebem duas doses de 12 mg de betametasona para a redução do risco de complicações, conforme a Tabela 6.

#### • Custo do tratamento de complicações relacionadas à PE

O modelo assumiu que um porcentual das mulheres desenvolverá PE ou complicações relacionadas a ela, sendo necessária a internação de emergência. O modelo adotou a premissa de que mulheres em tratamento de alta intensidade não vão requerer internação de emergência, uma vez que já se encontram no ambiente hospitalar.

As taxas de pacientes que requerem internação foram estimadas a partir do estudo PROGNOSIS (Zeisler *et al.*, 2016), enquanto o tempo de internação foi extraído do Datasus (Tabela 7) (Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus), 2018). Os dados do Datasus foram utilizados como um *proxy* para o SSS, uma vez que dados exatos do setor não estão disponíveis publicamente.

O custo da admissão de emergência considerou o custo da visita de emergência e exames complementares (Tabela 8).

**Tabela 3.** Custo da primeira consulta

Recursos	Custo unitário	Referência (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018)
Consulta com especialista	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Razão de proteína:creatinina	R\$ 24,93	4.03.22.48-3
Pressão sanguínea	R\$ 0,00	-
Doppler fetal	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Custo total	R\$ 482,21	Calculado

**Tabela 4.** Custo de tratamento de baixa intensidade

Recursos	Frequência por semana	Custo unitário	Referência (Associação Médica Brasileira (AMB), 2016)
Consulta com especialista	2	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Tratamento com metildopa (250 mg 3x ao dia)	21	R\$ 0,80 (custo por comprimido)	Lista CMED 10/2018 (Aldomet) (Ministério da Saúde (Brasil), 2019)
Pressão sanguínea	2	R\$ 0,00	-
Proteinúria	2	R\$ 8,12	4.03.02.37-7
Hemograma completo	2	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Testes bioquímicos (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, rotina de urina, creatinina)	2	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Custo por dia		R\$ 77,03	

**Tabela 5.** Custo de tratamento de alta intensidade

Recursos	Frequência por semana	Custo unitário	Referência (Associação Médica Brasileira (AMB), 2016)
Consulta com especialista	1	R\$ 104,64	1.01.01.01-2
Tratamento com metildopa (250 mg 3x ao dia)	21	R\$ 0,80 (custo por comprimido)	Lista CMED 08/2019 (Aldomet) (Ministério da Saúde (Brasil), 2019)
Pressão sanguínea	28	R\$ 0,00	-
Proteinúria	7	R\$ 8,12	4.03.02.37-7
Hemograma completo	7	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Testes bioquímicos (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, rotina de urina, creatinina)	2	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Cardiotocografia	3	R\$ 75,30	2.02.02.01-6
Doppler	3	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Ácido úrico	1	R\$ 8,12	4.03.01.15-0
Custo por dia (inclui internação)		R\$ 3.975,01	

**Tabela 6.** Corticosteroides para maturação pulmonar

Recursos	Frequência	Custo unitário	Referência (Ministério da Saúde (Brasil), 2019)
Betametasona 12 mg	2 doses de 12 mg	R\$ 25,22	CMED 08/2019 (Celestone)
Custo total		R\$ 50,44	Calculado

**Tabela 7.** Tempo de internação

Tipo de internação	Dias	Procedimento	Referência (Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus), 2018)
Admissão de emergência	3	Tratamento de edema, proteinúria e transtornos hipertensivos na gravidez e parto puerpério	03.03.10.003-6

**Tabela 8.** Custo da admissão de emergência

Recursos	Custo unitário	Referência (Associação Médica Brasileira (AMB), 2016)
Diária de emergência	R\$ 460,60	Planserv (Governo do Estado da Bahia (Brasil). Secretaria de Administração, 2016)
Hemograma completo	R\$ 18,01	4.03.04.36-1
Testes bioquímicos (TGP, TGO, DHL, bilirrubina, rotina de urina, creatinina)	R\$ 130,46	4.03.12.15-1 4.03.11.21-0 4.03.01.63-0
Cardiotocografia	R\$ 70,37	2.02.02.01-6
Doppler	R\$ 330,72	4.09.01.24-6
Proteinúria	R\$ 8,12	4.03.02.37-7
Custo diário	R\$ 1.023,21	

### Análise de sensibilidade

Para as avaliações econômicas que suportam as tomadas de decisões, é fundamental a quantificação das incertezas envolvidas nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Foi realizada uma Análise de Sensibilidade Univariada (ASU), que considerou variações de um único parâmetro por vez. Todos os parâmetros foram variados em ±15% em relação aos seus valores no cenário-base, com exceção do custo de internação obstétrica, que foi variado entre R\$ 1.500 e R\$ 5.000, conforme apresentado na Tabela 9.

### População elegível na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

Para a determinação da população elegível a razão dos testes sFlt-1:PIGF, recorreu-se a uma estimativa epidemiológica partindo-se do número de mulheres, entre 10 e 50 anos, com cobertura de planos de saúde (aproximadamente 15,2 milhões) (Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019). A essas mulheres foram aplicadas a incidência de gravidez, por 100 mil habitantes, no país (1.824 gravidezes) (Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS), 2018) e a taxa de pacientes com suspeita de PE (10%) (Milne *et al.*, 2009). A projeção para o período entre 2021 e 2025 foi feita por meio da aplicação do crescimento populacional médio estimado pelo IBGE (Figura 3) (Tabela 10) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2019).

### Market penetration

Para o *market penetration*, considerou-se uma adoção gradual do teste ao longo dos anos após a sua incorporação, conforme apresentado na Tabela 11. Com intuito de avaliar o potencial impacto da incorporação do teste no SSS, foi realizada uma análise conservadora, considerada uma penetração nula do teste no *market penetration* referência.

### Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos por meio da diferença de custos de tratamento entre pacientes testados e não testados. Os custos detalhados, por paciente, estão apresentados nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 9. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Razão ≤ 38 (%)	65%	88%
Custo de tratamento – alta intensidade	R\$ 23.651,32	R\$ 31.998,85
Custo de internação obstétrica	R\$ 1.500,00	R\$ 5.000,00
Custo do teste	R\$ 619,58	R\$ 838,26
Custo de tratamento – baixa intensidade	R\$ 458,31	R\$ 620,07
Custo da consulta	R\$ 88,94	R\$ 120,34
Custo de complicações – baixa intensidade	R\$ 869,73	R\$ 1.176,69

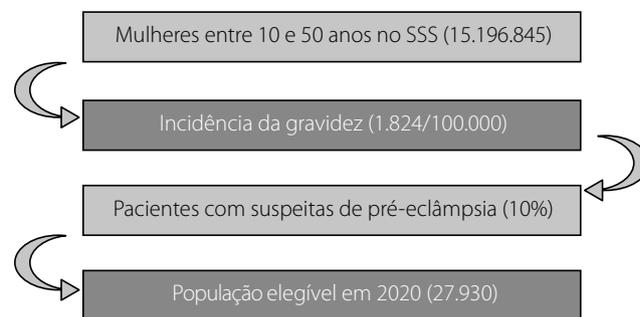


Figura 3. Patient flow.

Tabela 10. População elegível

	2021	2020	2022	2024	2025
População elegível	28.137	28.337	28.529	28.715	28.893

Os resultados da análise indicam que a incorporação da razão dos testes sFlt-1:PIGF apresenta um potencial de economia de aproximadamente R\$ 4,5 mil por paciente. Essa economia é determinada, predominantemente, pelo manejo das pacientes que não desenvolvem PE, uma vez que um número maior de pacientes é direcionado ao manejo de baixa intensidade quando comparado ao cenário no qual o teste não é realizado. Dessa forma, o teste possibilita redução de aproximadamente 55% das hospitalizações (Figura 4).

O custo do teste representa 5,0% do custo total do manejo da paciente com suspeita de PE (Figura 5).

Os resultados do cenário alternativo apresentaram redução de custo de aproximadamente R\$ 2,4 mil por paciente. O teste possibilita redução de aproximadamente 41% das hospitalizações (Figura 6).

O custo do teste representa 6,8% do custo total do manejo da paciente (Figura 7).

### Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão apresentados no diagrama de tornado das Figuras 8 e 9.

**Tabela 11.** Market penetration

Market penetration referência	2021	2022	2023	2024	2025
Com teste	0%	0%	0%	0%	0%
Sem teste	100%	100%	100%	100%	100%
Market penetration pós-incorporação	2021	2022	2023	2024	2025
Com teste	5%	10%	20%	30%	40%
Sem teste	95%	90%	80%	70%	60%

**Tabela 12.** Resultados da comparação de custos (resultado por paciente) – cenário-base

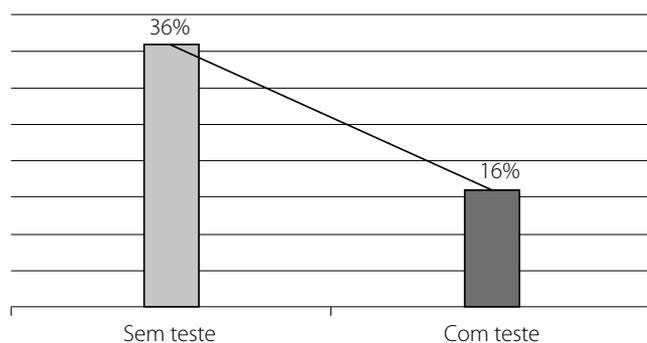
	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 34,17	R\$ 0,00	R\$ 34,17
Manejo da pré-PE	R\$ 2.157,64	R\$ 1.877,74	R\$ 279,90
Manejo das pacientes com PE	R\$ 4.867,95	R\$ 5.143,72	-R\$ 275,78
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 6.362,33	R\$ 11.656,54	-R\$ 5.294,21
Corticosteroides	R\$ 8,13	R\$ 18,16	-R\$ 10,03
Custo da admissão da emergência	R\$ 25,51	R\$ 20,61	R\$ 4,90
Custo total	R\$ 14.666,86	R\$ 19.198,98	-R\$ 4.532,12

PE: pré-eclâmpsia.

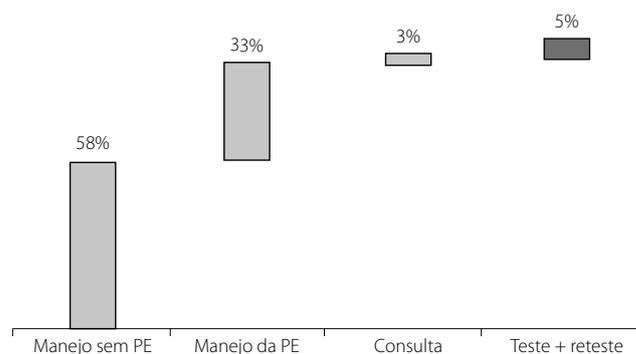
**Tabela 13.** Resultados da comparação de custos (resultado por paciente) – Cenário alternativo (reteste 100%)

	Com teste	Sem teste	Incremental
Consulta inicial	R\$ 482,21	R\$ 482,21	R\$ 0,00
Teste	R\$ 728,92	R\$ 0,00	R\$ 728,92
Reteste	R\$ 525,70	R\$ 0,00	R\$ 525,70
Manejo da pré-PE	R\$ 2.703,38	R\$ 2.237,60	R\$ 465,78
Manejo das pacientes com PE	R\$ 6.110,86	R\$ 6.129,51	-R\$ 18,64
Manejo das pacientes sem PE	R\$ 7.002,19	R\$ 11.057,56	-R\$ 4.055,38
Corticosteroides	R\$ 10,63	R\$ 18,16	-R\$ 7,53
Custo da admissão da emergência	R\$ 29,11	R\$ 24,56	R\$ 4,54
Custo total	R\$ 17.593,00	R\$ 19.949,60	-R\$ 2.356,60

PE: pré-eclâmpsia.



**Figura 4.** Porcentual de hospitalizações – Cenário-base.



**Figura 5.** Representação dos custos – Cenário-base.

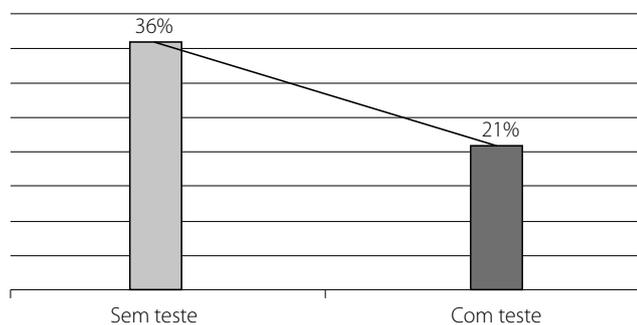


Figura 6. Porcentual de hospitalizações – Cenário alternativo.

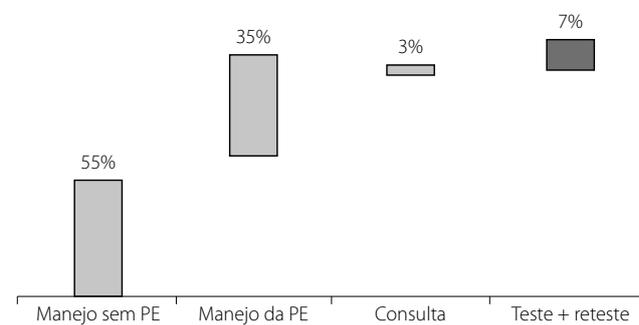


Figura 7. Representação dos custos – Cenário alternativo.

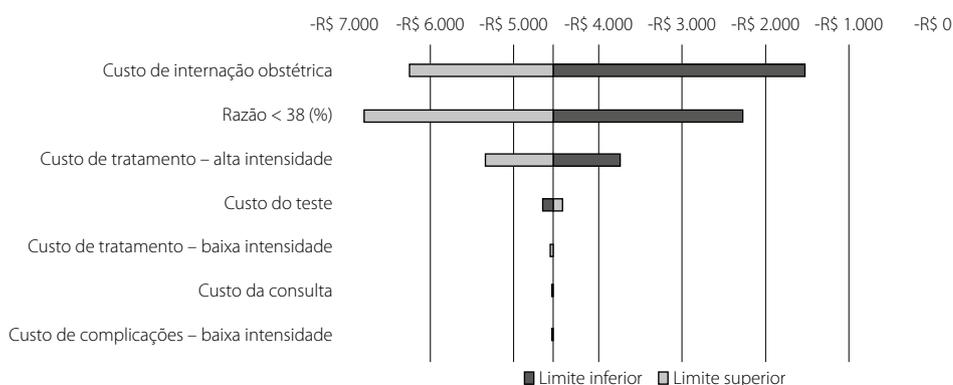


Figura 8. Resultado da análise de sensibilidade univariada – Cenário-base.

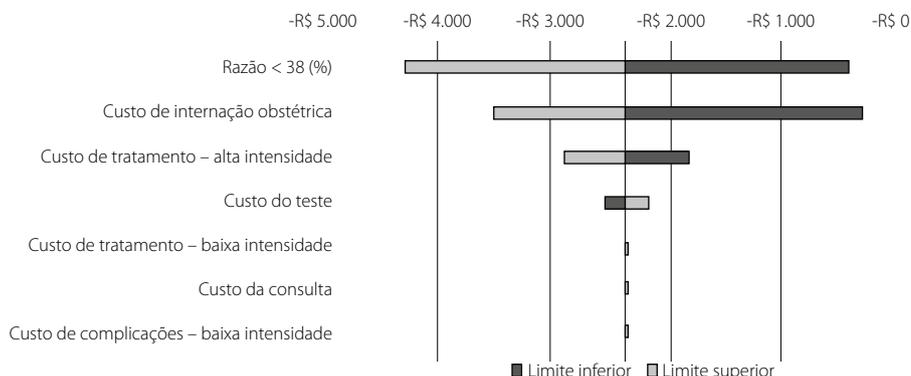


Figura 9. Resultado da análise de sensibilidade univariada – Cenário alternativo.

A análise de sensibilidade univariada demonstrou que o teste é uma alternativa econômica, mesmo variando os parâmetros do modelo para ambos os cenários avaliados. O custo de internação obstétrica foi amplamente variado (R\$ 1.500-R\$ 5.000) e a economia se manteve, confirmando os resultados da análise.

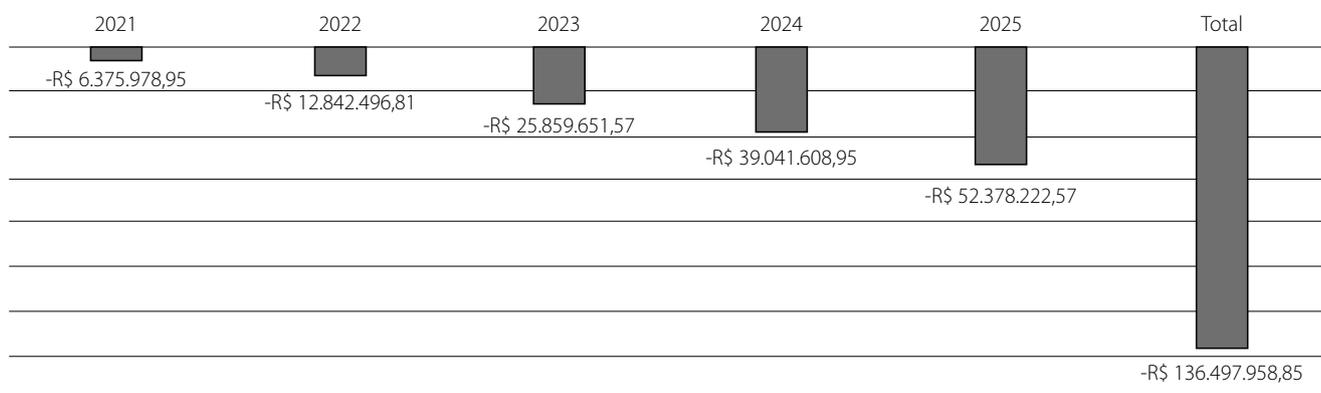
**Impacto orçamentário**

Para a análise de impacto orçamentário, foi calculada a população elegível para os anos de 2021 a 2025 (Tabela 10).

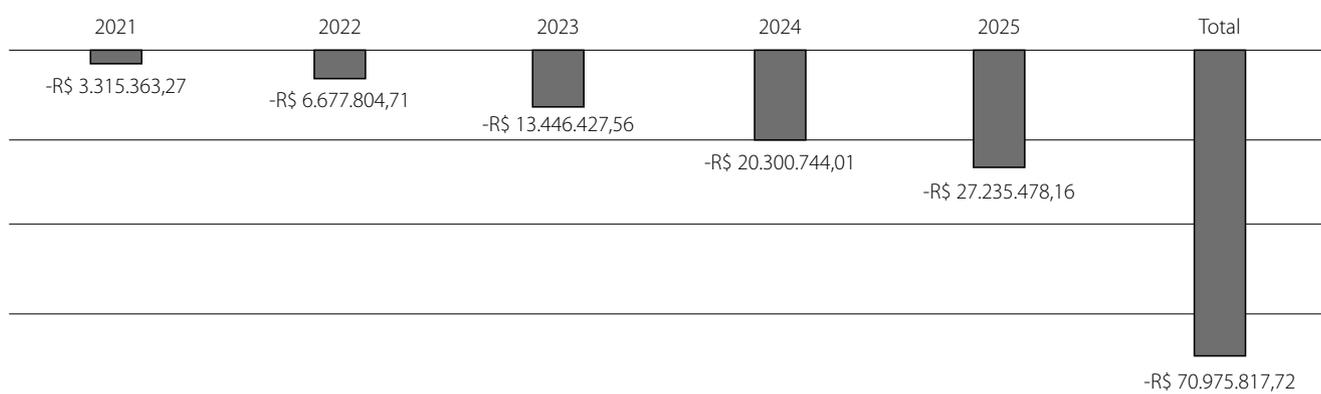
Os resultados da análise de impacto orçamentário no horizonte podem ser vistos nas Figuras 10 e 11.

Os resultados da análise de impacto orçamentário, no cenário-base, indicam que a incorporação da razão dos testes sFlt-1:PIGF pode proporcionar uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 6,4 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de aproximadamente R\$ 136,5 milhões em cinco anos.

No cenário alternativo, a incorporação da razão dos testes sFlt-1:PIGF proporcionaria uma economia de recursos de



**Figura 10.** Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário-base.



**Figura 11.** Impacto orçamentário (em R\$) – Cenário alternativo.

aproximadamente R\$ 3,3 milhões, no primeiro ano após a incorporação, chegando a uma economia total acumulada em cinco anos de aproximadamente R\$ 71 milhões. É importante ressaltar que esse cenário não representa a realidade, uma vez que a porcentagem de pacientes que realizarão o reteste não será de 100%.

## Discussão

Ao analisar os resultados obtidos, foi possível observar que a maior parte da população testada apresentou resultado  $\leq 38$  (76,1%). Esses resultados estão de acordo com os dados da literatura, que têm demonstrado que em torno de 80% das pacientes com suspeita de PE não desenvolvem PE na gestação (Milne *et al.*, 2009). O valor do *cutoff* de 38 apresenta alta acurácia no auxílio da exclusão da PE em até quatro semanas (VPN de 94,3%) (Zeisler *et al.*, 2018). Dessa forma, o uso desses fatores angiogênicos possibilita manejar as pacientes com suspeita de PE, melhorando o cuidado clínico e evitando hospitalizações desnecessárias, o que pode representar uma economia de recursos (Caillon *et al.*, 2018).

O estudo buscou variar amplamente os parâmetros do modelo com o intuito de confirmar que o teste é uma alternativa econômica para o sistema. O cenário alternativo foi

uma situação hipotética extrema que considera que 100% das pacientes elegíveis ao reteste fossem submetidas a um novo teste após duas semanas. Mesmo nesse cenário, foi realizada uma ASU com uma variação ampla de R\$ 1.500 a R\$ 5.000 no custo de internação obstétrica, e o teste demonstrou manter uma opção econômica.

Vale ressaltar como limitação do estudo a realização do reteste em duas semanas, mesmo o teste apresentando alta acurácia na exclusão da PE em até quatro semanas (VPN de 94,3%) (Zeisler *et al.*, 2018). Considerando esse período de alta acurácia, a razão dos testes sFlt-1:PIGF poderia gerar uma economia ainda maior caso o reteste fosse realizado após quatro semanas.

O teste da razão sFlt-1:PIGF foi aprovado pelo *Conformité Européenne In-Vitro Diagnostics* (CE-IVD) e recomendado para o auxílio na exclusão da PE pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e pela *Society of Cardiology* (ESC) (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016; Perales *et al.*, 2017; Sotiriadis *et al.*, 2019).

## Conclusões

O presente estudo concluiu que a razão dos testes sFlt-1:PIGF pode promover uma economia considerável para

o Sistema de Saúde Suplementar, uma vez que o teste auxilia de maneira eficiente as decisões clínicas e, consequentemente, evita internações desnecessárias das pacientes com suspeita de PE.

## Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O que é o Rol de Procedimentos e Evento em Saúde. 2019. Available from: <http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>. Accessed on: Aug 30, 2019.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2018.
- Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):95-101.
- Chaiworapongsa T. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Anal Chem*. 2015;25(4):368-79.
- Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):280-94.
- de Moraes CA, Baptiston DD, Siqueira PM, Turato NA. Distúrbio hipertensivo gestacional: a importância do pré-natal na prevenção, evolução e danos renais atribuídos a pré-eclampsia. *Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2012;16(1):149-58.
- Governo do Estado da Bahia (Brasil). Secretaria de Administração. Tabela Sintética de Serviços Médico-Hospitalares. Salvador: SAEB; CGPS; 2016.
- Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2010;13(4):728-37.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>.
- Klein E. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(1):102-15.
- Kotrotsiou E, Theodosopoulou H, Papathanasiou I, Dafogianni C, Raftopoulos V, Konstantinou E. How do patients experience stress caused by hospitalization and how do nurses perceive this stress experienced by patients? A comparative study. *ICU Nurs Web J*. 2001.
- Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, et al. Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep*. 2019;9(9517):1-9.
- Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincoe J, et al.; PRECOG II Group. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: Summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II) BMJ. 2009;339:b3129.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet. 2019.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2019. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. Accessed: 23 July, 2019.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Tabnet. 2018.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio). 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>.
- Noronha Neto C, Souza ASR, Amorim MMR. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(9):459-68. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>
- Perales A, Delgado JL, de la Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al.; STEPS investigators. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):373-82.
- Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-69.
- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9.
- Reis ZSN, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira ECL, et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(12):584-90.
- Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):141-8.
- Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al.; ISUOG CSC Pre-eclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7-22.
- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional UNIDAS 2017. São Paulo: UNIDAS; 2017.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467-74.
- Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(6):765-71.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(5):273-4.
- Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. The sFlt-1/PIGF Ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and the value of retesting: sFlt-1/PIGF ratio to rule out pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;53(3).

# Access to pain management for cancer patients treated under the Brazilian private healthcare system

*Acesso ao tratamento da dor de pacientes com câncer atendidos no sistema de saúde privado brasileiro*

Marcos A. Santos<sup>1</sup>, Luciana C. Stefani<sup>2</sup>, João Paulo R. Neto<sup>3</sup>, Stephen D. Stefani<sup>4</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p255-62

## Keywords:

cancer, pain management, unmet needs, cost

## Palavras-chave:

câncer, controle da dor, necessidades não atendidas, custo

## ABSTRACT

**Objective:** To reflect about current pain management in cancer patients treated under the Brazilian Private Healthcare System, considering legal boundaries, access to essential drugs and involved ethical issues. Panelists aimed to reach a consensus about recommendations to increase access to proper analgesia for patients with cancer secondary pain. **Methods:** Four Brazilian specialists, being a radiation oncologist (and bioethicist), an oncologist, a pain specialist and a CEO of a private healthcare plan, met after the 2019 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting, held in Chicago, and discussed the aforementioned subjects. A consensus was reached and is described below. **Results:** Cancer pain is prevailing in our country, probably undertreated, and may be a prevalent cause of medical services overuse, which may increase healthcare costs. Thus, there may be an opportunity to improve patient's quality of life, with a positive budget impact for private healthcare plans, if this treatment becomes mandatorily reimbursed. There are several studies in the literature showing similar results, but this should be prospectively studied, preferable using real word evidence, at the Brazilian scenario. Cancer pain treatment protocols, designed by specialists, should be designed in agreement with all stakeholders. **Conclusion:** Panelists agreed that pain treatment, which must be considered a human right, is a clear priority in Brazil. All stakeholders should collaborate in designing protocols to improve patient's quality of life, consequently improving health insurance's budgets. If so, this would have clear consequences in access to innovative cancer treatments, as those discussed during the 2019 ASCO meeting.

## RESUMO

**Objetivo:** Refletir sobre o manejo atual da dor em pacientes com câncer atendidos no sistema de saúde privado brasileiro, considerando limites legais, acesso a medicamentos essenciais e questões éticas envolvidas. Os participantes do painel procuraram chegar a um consenso sobre recomendações para aumentar o acesso à analgesia adequada para pacientes com dor secundária ao diagnóstico de câncer. **Métodos:** Quatro especialistas brasileiros reuniram-se após a reunião da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) de 2019, realizada em Chicago, e discutiram os mencionados assuntos. Um consenso foi alcançado e é descrito abaixo. **Resultados:** A dor oncológica prevalece em nosso país, provavelmente subtratada, e pode ser uma causa predominante de uso excessivo de serviços médicos, o que pode aumentar os custos com saúde. Assim, pode haver uma oportunidade de melhorar a qualidade de vida do paciente, com um impacto orçamentário positivo para planos de saúde privados, se esse tratamento for obrigatoriamente reembolsado. Existem vários estudos na literatura que mostram resultados semelhantes, mas isso deve ser estudado prospectivamente, preferencialmente usando evidências provenientes de dados de mundo real, no cenário brasileiro. Os protocolos de tratamento da dor do câncer, preparados por especialistas, devem ser elaborados de acordo com todas as partes interessadas. **Conclusão:** Os participantes do painel concordaram que o tratamento da dor, que deve ser considerado um direito humano, é uma

Received on: 12/01/2019 Approved for publication on: 01/27/2019

1. UNESCO Chair of Bioethics, Brasília University, Brasília, DF, Brazil.

2. Rio Grande do Sul State University, Porto Alegre, RS, Brazil.

3. Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesesp), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

4. Mãe de Deus Cancer Institute, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Corresponding author:** Marcos Santos. UNESCO Chair of Bioethics, Faculty of Health and Sciences, University of Brasília. PO BOX 04451. Brasília, Federal District, Brazil. CEP: 70919-970. Telephone: +55 (61) 98355-4308. E-mail: marcosrxt@gmail.com

clara prioridade no Brasil. Todas as partes interessadas devem colaborar na elaboração de protocolos para melhorar a qualidade de vida do paciente, conseqüentemente melhorando os orçamentos do seguro de saúde. Nesse caso, isso teria conseqüências claras no acesso a tratamentos inovadores contra o câncer, como os discutidos durante a reunião da ASCO em 2019.

## Introduction

Pain is one of the main concerns for patients with malignant neoplasms, mainly for those with more advanced pathologies (Winslow *et al.*, 2005). This symptom was defined in 1979 by the International Association for the Study of Pain, as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage” (Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy, 1979). According to data reported in literature, pain is a symptom that affects 64% of patients with locally advanced or metastatic tumors, 59% in patients during their oncology treatment, and 33% of patients who have been cured from their pathologies, with over one third of these rating their pain as moderate or severe (van den Beuken-van Everdingen *et al.*, 2007). This data, regarding prevalence of pain in patients surviving cancer, was recently confirmed in the North-American population and, in this latter study, the presence of pain was related to a lower education level, lack of healthcare insurance, and the fact that the former patient was unemployed, which, in the United States setting, is related to a less effective access to medical care (Jiang *et al.*, 2019). In addition to this alarming prevalence, pain may bring important and severe consequences, which comprise a set of maladaptive responses in the physical, psychological, family, and social settings (Brennan *et al.*, 2007), besides the evident impairment in the subject’s quality of life (Cipta *et al.*, 2015).

A recent systematic literature review showed that the rate of cancer pain undertreatment varied from 8 to 82% (mean: 43%), which implies that almost 1 out of 2 patients has their cancer pain insufficiently treated (Deandrea *et al.*, 2008). Several robust trials regarding visits to emergency care units, both in the United States and in Canada, have shown that undertreated pain is the main cause of the use of that service (Barbera *et al.*, 2010; Mayer *et al.*, 2011). Also, in addition to approximately 60% of visits resulting in hospitalization, around 30% of these events could have been avoided (Adam *et al.*, 2015; Rivera *et al.*, 2017), showing a clear and rare opportunity to reduce the costs in oncology treatment (Sullivan *et al.*, 2011).

Brazil is one of the countries around the world with the lowest *per capita* opioid consumption, which is far below the estimated ideal. It is estimated that, in the country, only 7% of the appropriate amount of these drugs is used, when compared to the amount used in rare countries where pain management reaches the best outcomes (Seya *et al.*, 2011). Thus, the authors’ purpose with this paper, after their

participation in the Annual Congress of American Society of Clinical Oncology (ASCO), held in the city of Chicago, between May 31 and June 4, 2019 is to: reflect on the current management of pain in the Brazilian private healthcare system; identify the barriers to the effective management of cancer pain and unmet needs in this setting, and guide financially sustainable opportunities for improvement in the oncology patient’s journey. Specialists were interviewed by telephone for one hour before the panel, which was a three-hour *in-loco* discussion about the following topics: current status of cancer pain management, emergency services, opportunities for resource optimization, unmet needs, and suggestions for service improvement. The following is a summary of this discussion.

## Brazilian Healthcare System

Brazil is the largest country in Latin America, with a population of almost 210 million inhabitants and a *per capita* gross domestic product (GDP) of 15,600.00 US dollars, according to 2017 data (Central Intelligence Agency, 2019). Since 1988 Constitution, all Brazilian citizens have the right to full assistance to healthcare, through *Sistema Único de Saúde* [Single Health System], SUS, which is unique in the continent, funded by taxes and insurance payments (Victoria *et al.*, 2011). In addition, approximately 20% of the population has a private healthcare insurance (Ferreira *et al.*, 2016). Currently, the country spends US\$ 1,318 *per capita* in healthcare, a little more than 8% of its GDP, which is close to the average in the region. However, within this figure, public and private expenses are considered, with a great imbalance between both systems. With almost 20% of the population having access to the private healthcare system, over 54% of the previous amount is spent, while less than half of the total healthcare budget is directed to the remaining 80%, who exclusively rely on SUS (Atun *et al.*, 2015), which is an important indicator of inequity of healthcare access in the country.

The Brazilian private healthcare system is ruled by Law 9656, promulgated in 1998 (Hirota *et al.*, 1998). Since then, all patients who have healthcare insurances have the right to receive, if necessary, all procedures included in a list published by *Agência Nacional de Saúde* [National Healthcare Agency] (ANS), called “ANS List of healthcare procedures and events.” The renewal process of such document occurs every two years through the technical analysis by an expert committee, with representatives from several stakeholders, called *Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde* [Standing Committee for Healthcare Regulation] – COSAÚDE,

which considers, for new incorporations, criteria such as efficacy, cost, and infrastructure availability for technology use all over the country (Agência Nacional de Saúde complementar, 2016). After a technical analysis, the results are subject to a public inquiry. Healthcare operators are free to extend their coverage beyond the procedures mentioned in this list. However, monthly fees are adjusted based on such document, considering only new procedures that will be included in the document. Thus, manager decisions, if not endorsed by the National Agency, cannot include eventual cost adjustments to be transferred to their users. There is no clear cost-effectiveness threshold defined in Brazil, although discussions are being conducted towards a consensus that has not been reached yet.

Since 2018, drugs for adverse event management and adjuvant drugs related to antineoplastic therapies have mandatory coverage by the private healthcare plans HMOs, according to the List of *Agência Nacional de Saúde*. However, this coverage is restricted to analgesics, opioids, and derivatives, according to medical prescription, for patients with pain related to the use of antineoplastic drugs that has such side effect mentioned in the package insert. Thus, the pain caused by the tumor itself or the progression of some of its metastases is excluded. There is also mandatory coverage for prophylaxis and management of nausea and vomiting related to antineoplastic agents, according to the emetogenic risk of the chemotherapy scheme used (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019).

## Key aspects discussed between the participant specialists

### Causes and impact of cancer pain

The disordered growth of neoplastic cells may result in nociceptive, neuropathic, inflammatory, and ischemic elements that induce cancer pain. Peripheral phenomena occur as a consequence of the sensitization of primary afferent neurons by released inflammatory mediators. In addition, there are central mechanisms (spinal and supraspinal) that may affect the painful sensation. The pain may be caused by direct tumor action (e.g., related to tumor invasion) or may be treatment-related (e.g., mucositis due to chemotherapy or radiation therapy) (Table 1). For the appropriate pain management, a thorough patient evaluation is essential (Chwistek, 2017). The consensus is that every patient should be asked and assessed for the presence of pain during each oncology visit. Pain severity should be measured, with the type of pain being characterized, whenever possible. Pain assessment should include severity, clinical features, rhythm, interference with sleep and daily activities, triggering factors, as well as relief factors. In addition, it is essential to understand the pain in a broader setting. Aspects such as psychological vulnerabilities, which include anxiety, depression, catastrophism (Syrjala *et al.*,

2014), and previous chronic pain, which may change the integrity of descending modulatory endogenous pathways (Botelho *et al.*, 2016), impact on development, maintenance, and response to treatment.

In addition to physical and psychological costs of untreated pain, there are also economic costs, which are usually relevant and paradoxically, little considered. People with inappropriately treated chronic pain are twice more likely to have difficulties at work. A recent systematic review has shown that untreated chronic pain is clearly associated with a low socioeconomic level and a low participation by the workforce (Verhaak *et al.*, 1998). An Australian study has found a clear correlation between chronic pain and unemployment, with the receipt of social benefits due to this condition (Blyth *et al.*, 2001). A recent research based on telephone reports has assessed prevalence, severity, treatment and impact of chronic pain in 15 European countries, and showed that 20% of the respondents experienced chronic pain in levels that varied from moderate to severe. This research has also assessed the impact of pain on healthcare resource utilization, showing that 60% of patients reported between 2 and 9 visits and 11% reported at least 10 visits to their doctors and/or emergency services due to pain in the 6 previous months. The impact on work is shown in the result that 60% of patients with moderate to severe pain informed that they were unable to perform their job, and another 20% had

**Table 1.** Etiologies of pain in cancer patients

Pain from cancer	Treatment-related pain
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary bone pain or due to metastatic disease</li> <li>• Plexopathies and neuropathies due to tumor involvement of peripheral nervous system</li> <li>• Headaches and facial pain related to primary or metastatic lesions of brain, skull, or cranial nerves</li> <li>• Visceral pain due to the invasion of abdominal organs or obstruction</li> <li>• Paraneoplastic syndromes (thromboembolic phenomena, polymyositis, osteoarthritis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Painful syndromes after chemotherapy</li> <li>• Painful peripheral neuropathy (associated to platinum, taxanes, and vinca alkaloids)</li> <li>• Avascular necrosis of femoral head or humerus</li> <li>• Plexopathy related to intra-arterial infusion</li> <li>• Mucositis</li> <li>• Hormone therapy-related pain</li> <li>• Gynecomastia with hormone therapy for prostate cancer (GNRH analogue)</li> <li>• Post-surgery pain syndromes</li> <li>• Post-mastectomy pain</li> <li>• Post-thoracotomy pain</li> <li>• Post-radical neck dissection pain</li> <li>• Phantom limb pain</li> <li>• Post-radiation therapy pain syndromes</li> <li>• Plexopathies</li> <li>• Post-radiation therapy chronic myelopathy</li> <li>• Chronic enteritis and proctitis</li> <li>• Osteoradionecrosis</li> </ul>

lost their jobs due to the pain. In addition to patient-related impacts, the economic impacts related to increased severity of pain symptoms are huge. In European countries, the cost is estimated to be 1% to 10% of the gross domestic product (GDP), which would conservatively account for approximately \$ 140 billion US dollars (Breivik *et al.*, 2006).

### **Barriers for the appropriate pain management**

In spite of the broad knowledge and global efforts to improve pain management, there was little progress in the past few years (van den Beuken-van Everdingen *et al.*, 2016). Several barriers associated to both professionals and patients and to healthcare system as a whole prevent the appropriate pain management. The medical knowledge deficit about pain and the use of opioids, together with a lack of support for evaluation strategies and global pain management, cause the underprescription and a delay in appropriate patient management. Patients, in their turn, generally have prejudice and incorporate false information regarding the appropriate opioid use, mainly caused by the association between morphine and end of life (Knaul *et al.*, 2018). In addition, cultural and ethnic differences need to be taken into consideration. A quantitative review published by Rahim-Williams *et al.* showed important ethnic differences in the perception of experimental pain, with Afro-American patients experiencing a lower threshold (more pain) than non-Hispanic White patients. The lack of structure and support by caregivers is also a contributing factor of inappropriate management (Rahim-Williams *et al.*, 2012). The healthcare system, in its turn, lacks an epidemiological plan for pain management. The failure in treatment horizontality and in the ability of appropriate prescription in all potential patient hospitalizations and follow-ups in the system breaks down the care plan, even if initially well designed. In Brazil, the lack of planning is reflected in the unusual use of morphine at high doses (above 30 milligrams every four hours) by non-specialist physicians. This is not an issue when patients are treated at hospitals with palliative care units or pain clinics, since they may be referred to an accessible specialist. However, for hospitals that do not have this type of service, the lack of experience by the non-specialist physician often leads to an inappropriate management of pain (Deandrea *et al.*, 2008).

Reaching the appropriate use of opioids is not an easy task. According to recent estimates, 66% of the world population does not have access to this type of medication, setting a serious situation that obviously requires urgent measures. Then, 10% have very little access to this type of therapy, while only 7.5% of inhabitants in this planet have appropriate access to these therapies. Although a trend towards improvement (between 2006 and 2010, 67 countries approached the appropriate use of opioids) is seen with an overall calculation, the situation is still complex and, as a result, the vast majority of patients with a diagnosis of

cancer, with moderate or severe pain, is not receiving the therapy that they so urgently need. In the specific case of Brazil, it is always worth remembering that it is estimated that approximately 7% of the required amount of opioid that is used for an appropriate therapy and worthy of all patients with pain levels requiring this type of medication. This result puts us relatively among countries with lower use of this drug worldwide (Seya *et al.*, 2011), although a significant increase of 465% was seen in opioid sales in Brazil during the period from 2009 to 2015, mainly due to codeine and oxycodone formulations. However, even so, we are still far from a comfortable situation (Krawczyk *et al.*, 2018).

There is, on the other hand, always the risk of opioid overuse, as we have been seeing, with dismal consequences, in the United States, where more the 90 people die, every day, due to related causes (Scholl *et al.*, 2018). But this is, generally, not a problem related to cancer treatment (Bruera & Paice, 2015; Chino *et al.*, 2018), mainly in our country where we face, as previously described, the opposite problem. Related concerns should not interfere, thus, with an adequate cancer pain management policy, avoiding patients from receiving satisfactory pain management.

### **Examples of the impact of pain in healthcare system utilization**

In the setting of Brazilian private healthcare system, two of the authors of this paper (Neto JPR and Stefani SD) have conducted an epidemiological survey with 46,407 beneficiaries of a Brazilian private healthcare insurance, of whom 4,700 reported a variety of symptoms, including 1,469 (31%) with complaints of pain (not necessarily related to cancer). Primary data regarding expenses with hospitalization and use of medical services for a period of 12 months from beneficiaries reporting pain were reviewed and compared to those from subjects without this symptom. Information based on a pharmacy benefit program regarding 54,843 units of reimbursed drugs was collected in order to identify most frequently used drugs for this symptom. Of the beneficiaries reporting pain, 30% of them reported pain mostly in lower limbs, 30% in lumbar spine, 18% in the joints, 9% in abdomen, and 13% in other parts (Figure 1). The correlation between both groups (with and without pain) showed that patients with the symptom had a 2.6-fold greater use of medical and hospital services and had an annual *per capita* expense of US\$ 581.35 when compared to US\$ 233.55 in the control group ( $p < 0.001$ ) (Figure 2). Among most frequently reimbursed drugs, 36% were products usually used for pain relief: 10.5% were nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 9% were antiepileptics, 7.3% were opioids; 4.4% anxiolytics, 3.8% antidepressants, and 1% were neuroleptic drugs. The authors concluded, then, that there is a high prevalence of complaints of spontaneous pain and a higher demand for resources by those patients who spontaneously reported this

symptom. The evidence from this study suggests, although a causal relationship cannot be inferred, that there is the need to implement effective support measures for patients with chronic pain, with the potential goal of resource optimization (Reis Neto & Stefani, 2009).

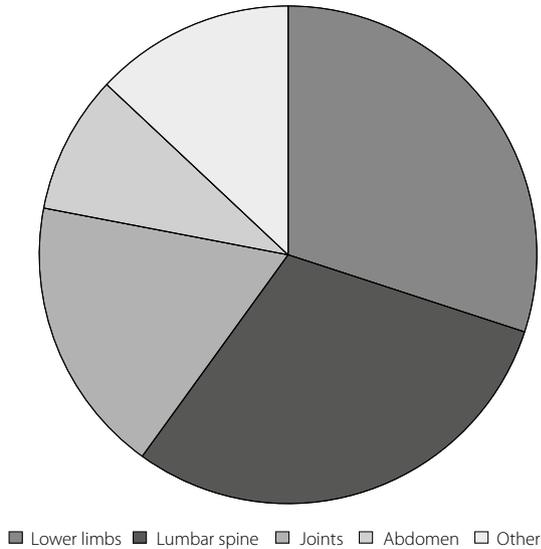


Figure 1. Pain location.

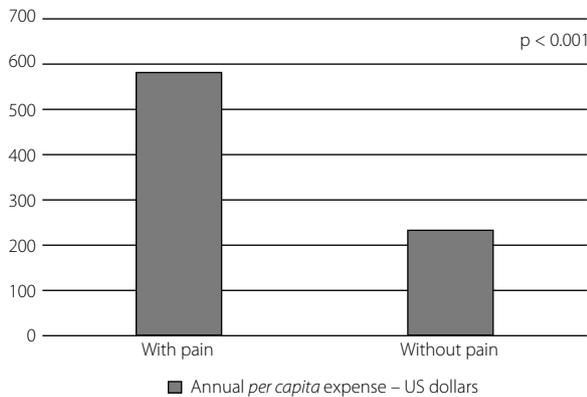


Figure 2. Annual per capita expenses of beneficiaries.

It was also seen, in a similar study conducted by the same authors, considering the database of a Brazilian Private Healthcare Operator that, between 2007 and 2009, 1897 deaths due to all causes were recorded. Then, the services from outpatient healthcare and hospital were evaluated in the year of death and in the 4 previous years. The analysis was restricted to total direct costs with medical-hospital care, under the payer perspective. The variables (demographics, clinical, and costs) were subject to statistical handling. Of a total of 1,897 deaths evaluated, most of them occurred in men (60.4%) who were 60 years old or older (77.0%). The overall mean age of the deceased was 70.6 years (95% CI: 69.9-71.4). The cost during 60 months of study was BRL 115,970,135.85. Of this total, 66.8% were reimbursed in the year of death, with hospitalizations corresponding to 89.2% of this total (Table 3). Among the main causes of death, neoplasm and chronic diseases had a greater influence on costs. The authors concluded, then, that the costs in the last year of life had to be considered in the cost projections with healthcare, as well as the aging factor. One of the alternatives that seem to be important at the end of life, once again with the purpose to optimize resources, is the effective implementation of palliative and support care (Neto, 2012).

In 2018, during ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) Congress, an analysis was presented for the economic impact of chronic pain in a population of beneficiaries of a healthcare insurance through a morbidity survey referred in 97,983 insured people, where a sample of 2,188 subjects was collected, and these

Table 2. WHO pain staging

Degree	Drugs
1	Painkillers and anti-inflammatory + adjuvant drugs
2	Painkillers and anti-inflammatory + adjuvant drugs + week opioids
3	Painkillers and anti-inflammatory + adjuvant drugs + strong opioids
4	Painkillers and anti-inflammatory + adjuvant drugs + strong opioids + invasive methods

Table 3. Total and percentage accumulated cost during the months before the death of healthcare insurance beneficiaries, by expense type

Months before death	Outpatient cost		Hospital cost		Total cost	
	BRL	% accumulated	BRL	% accumulated	BRL	% accumulated
1 to 12	10 529 574.50	41.70	66 966 658.48	73.80	77 496 232.98	66.80
13 to 24	6 119 043.86	24.20	11 136 667.97	12.30	17 255 711.83	14.90
25 to 36	3 526 445.10	14.00	4 792 565.66	5.30	8 319 010.76	7.20
37 to 48	2 743 808.20	10.90	4 682 259.01	5.20	7 426 067.21	6.40
49 to 60	2 330 855.61	9.20	3 142 257.46	3.50	5 473 113.07	4.70

BRL: Reais (Brazilian currency).

subjects answered to categorical questions about the presence of pain with no apparent reason. In affirmative cases, the duration of pain and the use of relief therapies were investigated. The use of healthcare insurance and annual costs involved were assessed and compared to those who did not report pain. Of the total, 43.9% reported back pain, 16.2% lower limb pain, 14.9% headache, 9.6% abdominal pain, 8.1% upper limb pain, and 7.3% pain in other parts. In the group of beneficiaries who reported pain, the use of healthcare insurance was significantly higher for medical appointments ( $p = 0.004$ , OR 4.66) and tests ( $p < 0.001$ ; OR 4.73), and was non-significant for therapies ( $p = 0.352$ , OR 4.85) and hospitalizations ( $p = 0.652$ , OR 4.09). The annual expense was BRL 5,400.97 vs. BRL 4,866.19 in patients who did not report pain ( $p < 0.001$ ; OR 4.29). Considering the prevalence and incremental cost, the estimated annual impact of chronic pain in the healthcare operator was BRL 7,332,235.34. When this study separated patients with pain and a diagnosis of cancer of different types and stages (4.3% of surveyed patients), the physical and financial use of healthcare insurance resources were even higher, with an estimated financial impact of BRL 1,334,828 for the healthcare operator only with this group of patients (Reis Neto & Busch, 2018).

### **Suggestions for the Brazilian private healthcare system with the purpose of appropriate use of opioids in cancer pain management**

Interventions or improvement projects may be designed to change non-ideal conditions. The suggestion is to adopt formal strategies used in management to implement improvements and reduce process variability (Courtlandt *et al.*, 2009). Ideally, data regarding the current status should always be obtained, i.e., how we are managing pain in a specific hospital or supplemental system (e.g., the prescription rate of strong opioids). Knowing the impact of poorly managed pain in the patient's journey (e.g., number of emergency room visits due to pain) may be the first step to define indicators that may be used to monitor the proposed improvement plans. Below we suggest the main topics that need to be taken into consideration in order to obtain better outcomes in pain management. We reinforce that each topic needs to be broken down and handled according to local needs and possibilities of implementation.

### **Focus on educating professionals who treat oncology patients**

The first step towards an improvement of the setting described above, which was a consensus between speakers, will be the result of investing in medical qualification, as well as training and improvement of paramedic professionals. Due to the large number of professionals integrating teams that manage the oncology patient throughout their treatment, as the Brazilian system is structured, clinicians, surgeons, hospitalists, emergency doctors may be in the frontline

during different stages of the disease. The obstacle of the large number of professionals who are not qualified and not comfortable to prescribe and monitor an appropriate therapy needs to be overcome. For such, knowledge building is required, with the development of mental maps that guide patient management. A recent systematic literature review that comprehensively assessed almost 40 years of educational research in cancer pain points towards this direction, concluding that educational measures with the purpose of improving medical professional knowledge may improve knowledge, although only this attitude is not sufficient to improve the patient's quality of life (Adam *et al.*, 2015).

### **Develop a multidimensional approach to pain**

There is the need to promote the development of a multidimensional approach that involves assessing the patient in a broader manner, deeply exploring the nature of pain and its impact on physical, psychological, and social dimensions. Educating professionals regarding non-technical skills, such as the effective communication with patients and their families with the purpose of fighting against barriers of non-adherence to therapy, such as prejudice, failure to identify adverse events, resistance to the use of opioids. In addition, promote the adoption of non-pharmacological strategies of analgesia and, ultimately, encourage the need for frequent reassessment of the proposed therapy, aiming at optimizing their physical, psychological, and social welfare (Adam *et al.*, 2015).

### **Define protocols to manage pain**

The adoption of protocols to manage pain that are appropriate to the national reality should be encouraged. These protocols should ideally be consensual, endorsed by all the stakeholders involved in the process, with the purpose of going towards the mandatory coverage of cancer pain management *latto sensu* by healthcare insurances, and not only pain management from antineoplastic therapy, as it is nowadays. This specific cause of pain is less frequent and has probably less importance in the overall context of oncology treatment (Falk *et al.*, 2014). As it has been exhaustively described above, pain management, if appropriate, is an opportunity that will be potentially reversed to less use of medical services, such as emergency care or hospitalization, which is likely to result in a better use of resources. And this without considering a potential secondary effect of a broader and more prevalent discussion regarding the need for a wide implementation and availability of palliative care: there is evidence in the literature that the maturity of discussion, in this sense, in addition to the possibility to improve the patient's quality and amount of life (Temel *et al.*, 2010), may, once again, be reversed in truly cost-effective attitudes, further improving and optimizing management of available resources (Gade *et al.*, 2008; May *et al.*, 2015; Smith *et al.*, 2014).

### **Raise awareness of leaderships and managers**

Raising awareness of decision-makers about the need to create pain management programs and endorse them, promoting a balance between sufficient access to prescription substances of medical and scientific purposes and avoiding the improper opioid use is, therefore, an urgent path to be considered. However, all specialists present in the discussion agree that this potential saving, in addition to improving patient's quality of life, needs to be proven in practice. Since, currently, this is at most a likely hypothesis. Real-world data obtained from the effective and courageous implementation of the policies described herein are extremely important for the manager's decision, confirming or not this theory. It is the skillful handling of this reality, with actuarial monitoring of outcomes, that will pave this path towards the future (Garrison *et al.*, 2007). This would be the preponderant role of the manager.

### **Conclusions**

Before any illations regarding the potential economic benefits that an appropriate palliative care may provide to cancer patients, all the speakers agree that pain management should be considered as a human right, where their dignity is anchored, which is a characteristic that is, by definition, nonnegotiable. The burden relief of pain and severe suffering associated with healthcare conditions that threaten life is a health imperative and an essential step towards equity and quality of life, as well as quality of death.

Although there is a direct correlation between development and opioid use, the speakers present in this discussion do not consider that the access deficit to appropriate medications for pain management have a secondary effect on costs involved in the purchase of these medications, once the cost of these drugs is relatively low. Eventual disabilities are very likely to be due to the physician's unfamiliarity with management of these drugs. In the authors' experience, negative reactions or resistance to improvements are rare when the context and the urgency for improvements are explained in detail and considered in the improvement planning. Also, when conditions for service improvement are provided.

Promoting education and knowledge diffusion regarding the appropriate and safe use of opioids, based on protocols designed for the local reality and in solid scientific evidence, is the initial path. The creation of national consensual guidelines based on international recommendations for appropriate use, such as drug selection, dose calculation, management of high-risk patients, and treatment monitoring is the expected consequence. The foreseeable outcome is the improvement of cancer patients' quality of life associated with a setting that provides for resource optimization, generating a virtuous cycle. Careful and perennial data observation is believed to confirm this hypothesis.

Therefore, the challenges faced by the Brazilian healthcare managers are not small. However, there are tools that may help them with their job, making the provision of healthcare feasible and practicable by the Brazilian private system in the next years. For the sake of their patients. In spite of the inexorable increase of costs seen in the daily practice.

### **References**

- Adam R, Bond C, Murchie P. Educational interventions for cancer pain. A systematic review of systematic reviews with nested narrative review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2015;98(3):269-82.
- Agência Nacional de Saúde complementar. Como é elaborado o Rol de Procedimentos e evento em saúde. 2016. Available from: <http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos%3E>
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 428, de 7 de novembro de 2017. (2019). Available from: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>
- Atun R, de Andrade LO, Almeida G, Cotlear D, Dmytraczenko T, Frenz P, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. *Lancet*. 2015;385(9974):1230-47.
- Barbera L, Taylor C, Dudgeon D. Why do patients with cancer visit the emergency department near the end of life? *CMAJ*. 2010;182(6):563-8.
- Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain*. 2001;89(2-3):127-34.
- Botelho LM, Morales-Quezada L, Rozisky JR, Brietzke AP, Torres IL, Deitos A, et al. A Framework for Understanding the Relationship between Descending Pain Modulation, Motor Corticospinal, and Neuroplasticity Regulation Systems in Chronic Myofascial Pain. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:308.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
- Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007;105(1):205-21.
- Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e593-9.
- Central Intelligence Agency. The World Factbook. South America: Brazil. 2019. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/br.html>
- Chino FL, Kamal A, Chino JP. Opioid-associated deaths in patients with cancer: A population study of the opioid epidemic over the past 10 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30 Suppl):230-0.
- Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Res*. 2017;6:945.
- Cipta AM, Pietras CJ, Weiss TE, Strouse TB. Cancer-related pain management in clinical oncology. *J Community Support Oncol*. 2015;13(10):347-55.
- Courtland CD, Noonan L, Feld LG. Model for improvement – Part 1: A framework for health care quality. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(4):757-78.
- Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 2008;19(12):1985-91.
- Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014;8(4):154-62.
- Ferreira CG, Achatz MI, Ashton-Prolla P, Begnami MD, Marchini FK, Stefani SD. Brazilian health-care policy for targeted oncology therapies and companion diagnostic testing. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e363-70.

- Gade G, Venohr I, Conner D, McGrady K, Beane J, Richardson RH, et al. Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. *J Palliat Med.* 2008;11(2):180-90.
- Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health.* 2007;10(5):326-35.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
- Jiang C, Wang H, Wang Q, Luo Y, Sidlow R, Han X. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain in Cancer Survivors in the United States. *JAMA Oncol.* 2019.
- Knauth FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2018;391(10128):1391-454.
- Krawczyk N, Greene MC, Zorzaneli R, Bastos FI. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009-2015. *Am J Public Health.* 2018;108(5):666-8.
- May P, Garrido MM, Cassel JB, Kelley AS, Meier DE, Normand C, et al. Prospective Cohort Study of Hospital Palliative Care Teams for Inpatients With Advanced Cancer: Earlier Consultation Is Associated With Larger Cost-Saving Effect. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2745-52.
- Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why Do Patients With Cancer Visit Emergency Departments? Results of a 2008 Population Study in North Carolina. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2683-8.
- Neto JPR. Custos dos cuidados com a saúde de um plano de saúde nos últimos cinco anos de vida de seus beneficiários – dados do mundo real. *JBES.* 2012;4(1):346-50.
- Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain.* 1979;6(3):249.
- Rahim-Williams B, Riley JL 3rd, Williams AK, Fillingim RB. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med.* 2012;13(4):522-40.
- Reis Neto JP, Busch JM. PSY50 – Budget-Impact Analysis (BIA) of chronic pain syndromes from a healthcare payer perspective in Brazil. *Value Health.* 2018;21:S444.
- Reis Neto JP, Stefani S. PSY52 Estimation of clinical and economic impact of chronic pain on the beneficiaries of a private health plan in Brazil. *Value Health.* 2009;12(3):A140.
- Rivera DR, Gallicchio L, Brown J, Liu B, Kyriacou DN, Shelburne N. Trends in Adult Cancer-Related Emergency Department Utilization: An Analysis of Data From the Nationwide Emergency Department Sample. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):e172450.
- Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(5152):1419-27.
- Seya MJ, Gelders SF, Achara OU, Milani B, Scholten WK. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(1):6-18.
- Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C. Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: a literature review. *Palliat Med.* 2014;28(2):130-50.
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* 2011;12(10):933-80.
- Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1703-11.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49.
- van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-90.e9.
- Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain.* 1998;77(3):231-9.
- Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet.* 2011;377(9782):2042-53.
- Winslow M, Seymour J, Clark D. Stories of cancer pain: a historical perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(1):22-31.

# Diferentes metodologias para a avaliação de políticas em saúde mental no Brasil e no mundo: uma revisão teórica

*Distinct methodologies for mental health policy evaluation in Brazil and the world: a theoretical review*

Pedro Henrique de Moraes Campetti<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p263-70

## Palavras-chave:

políticas públicas, saúde pública, avaliação econômica, transtornos mentais, depressão

## Keywords:

public policies, public health, economic assessment, mental disorders, depression

## RESUMO

Transtornos mentais como a depressão, a ansiedade e a distímia são enfermidades que afetam gravemente a população mundial e são uma das principais causas de incapacidade no trabalho tanto no Brasil quanto em diversos outros países. Estima-se que até 36 milhões de pessoas sofram de depressão no país e até 350 milhões ao redor do mundo. Trata-se de um problema econômico, social e humano, pois provoca diminuição do bem-estar dos indivíduos e de toda a sociedade, ao reduzir a renda e a riqueza, a felicidade e as oportunidades reais das pessoas de fazer e ser o que valorizaram. É nesse contexto que a Economia possibilita ferramentas para análise de políticas públicas, neste caso, aquelas relacionadas à saúde mental. Para tanto, o procedimento metodológico utilizado foi uma revisão de natureza teórica sobre os diferentes métodos que podem ser empregados para a avaliação da saúde mental no Brasil e no mundo. Foram descritos três referenciais teóricos: a Economia Tradicional, a Economia da Felicidade e a Abordagem das Capacitações. Os resultados apontam que cada uma dessas três abordagens econômicas permite entender, de um ângulo diferente, os problemas relacionados às doenças mentais, enriquecendo, assim, as possibilidades de promoção de políticas públicas. Entretanto, ainda são poucos os estudos sobre o tema em Economia da Felicidade e na Abordagem das Capacitações. No Brasil, tais estudos concernentes à saúde mental são exíguos, independentemente da metodologia utilizada.

## ABSTRACT

Mental disorders such as depression, anxiety and dysthymia are diseases that severely affect the world's population and are a major cause of disability at work both in Brazil and in many other countries. It is estimated that up to 36 million people suffer from depression in Brazil and up to 350 million around the world. It is an economic, social and human issue because it causes a decrease in the well-being of individuals and the whole of society by reducing income and wealth, happiness and real opportunities for people do and be what they value. In this regard, Economics provides tools for analysis of public policy, in this case those related to mental health. Therefore, the methodological procedure employed is a theoretical review on the different methods that may be employed for mental health assessment in Brazil and worldwide. Three theoretical references were reported: the Traditional Economics, the Happiness Economics and the Capability Approach. The results show that each of these three economic approaches allows to understand the concerns related to mental illnesses from a different angle, thus enriching the possibilities of promoting public policies. However, there are still few studies on the subject of Happiness Economics and, specially, the Capability Approach. In Brazil, such studies concerning mental health are lacking regardless of the methodology used.

Recebido em: 11/04/2019. Aprovado para publicação em: 11/09/2019.

1. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Bento Gonçalves, RS, Brasil.

**Autor correspondente:** Pedro Henrique de Moraes Campetti. Campus Bento Gonçalves. Av. Osvaldo Aranha, 540, Bento Gonçalves, RS, Brasil. Telefone: +55 (54) 3455-3206. E-mail: pedro.campetti@bento.ifs.edu.br

## Introdução

Doenças como a depressão, a ansiedade e a distímia afetam, respectivamente, 298, 273 e 106 milhões de pessoas, o que representa 4,3%, 3,7% e 1,5% da população mundial. Ademais, a depressão é a 19ª doença mais comum na população, enquanto a ansiedade é a 21ª (Vos *et al.*, 2012). Outras estimativas apontam que, no ano de 2015, a prevalência mundial de depressão foi de 322 milhões de casos, enquanto a de transtornos de ansiedade foi de 264 milhões de pessoas afetadas (WHO, 2017). Comparativamente a outras nações em desenvolvimento, o Brasil está em primeiro lugar na prevalência de depressão. Constata-se que a doença afeta entre 10% e 18% da população no período de um ano, o que equivale entre 20 e 36 milhões de indivíduos ou 6,6% a 12% da população com depressão no mundo (Razzouk, 2016b). Apesar disso, em razão dos estigmas, preconceitos e medos relacionados ao tema, os transtornos mentais permanecem como um assunto obscuro.

Nesse contexto, as Ciências Econômicas podem contribuir significativamente no estudo, análise e debate das questões envolvendo a saúde das populações, o que inclui as doenças mentais. Um dos principais objetos de estudo da Economia é a avaliação do bem-estar das sociedades e a promoção do desenvolvimento humano. Nesse contexto, três são as principais referências em uso na atualidade: a Economia Tradicional ou *Mainstream*, a Economia da Felicidade e a Abordagem das Capacitações. Cada uma delas enfatiza os aspectos que mais importam para o bem-estar e o progresso econômico e social (Stiglitz *et al.*, 2009). Ou seja, podem-se utilizar os três referenciais para uma avaliação abrangente e multidimensional de determinado assunto: A Economia Tradicional possui em seu bojo teórico a análise de custo-utilidade, que é considerada uma das formas mais amplamente utilizadas de avaliação econômica, podendo ser empregada na área da saúde. O objetivo, nesse caso, é o da maximização da utilidade em relação aos custos (Hunt, 2005; Luyten *et al.*, 2016). Por sua vez, a Economia da Felicidade valoriza o bem-estar subjetivo, isto é, a percepção dos indivíduos quanto a sua própria vida. Assim, seu foco de estudo é o entendimento quanto aos principais fatores de felicidade ou infelicidade, sendo a meta promover a maior felicidade possível da população (Mcgillivray, 2007). Por último, a Abordagem das Capacitações destaca as liberdades substantivas das pessoas para ser, fazer e viver uma vida que valha a pena. Nesse caso, pessoas com problemas de saúde podem, muitas vezes, ter suas liberdades limitadas (Mcgillivray, 2007).

Nota-se que os transtornos mentais são uma questão de saúde pública. O impacto deles pode resultar em três diferentes problemas – que serão detalhados nas próximas seções –, cada um deles relacionado aos três referenciais teóricos apresentados anteriormente: (1) a redução da renda e da produtividade na sociedade e o aumento dos custos com

saúde; (2) a diminuição da felicidade média da população e uma das principais causas de miséria em termos de bem-estar subjetivo; e (3) as limitações de agência dos indivíduos de levarem uma vida plena. Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa é fazer uma revisão de natureza teórica – tendo por objeto de estudo a depressão e os transtornos de ansiedade – sobre a avaliação da saúde mental no Brasil e no mundo com um enfoque multidimensional. Mais especificamente, trata-se de uma descrição de três abordagens para avaliação de políticas públicas e exemplos de sua aplicação na saúde, especialmente quanto aos problemas de saúde mental. Para tanto, são desenvolvidos três ensaios, cada qual abordando um dos referenciais econômicos apresentados.

Desse modo, nas seções seguintes é detalhada cada uma dessas abordagens e a relação com a saúde mental. Por último, há as considerações finais, na qual são abordados os benefícios de uma análise ampla e multidimensional sobre o assunto em estudo e os desafios para as pesquisas futuras.

## Análise de custo-benefício em saúde mental

Um conceito basilar em Economia é que os recursos são escassos e o problema econômico fundamental está em escolher a alocação ótima. Nesse contexto, qualquer sistema de saúde se depara com recursos limitados e o princípio orientador está em decidir como direcioná-los para que alcancem o maior benefício possível.

Esse exercício pode ser feito por meio de uma avaliação econômica em saúde, havendo diferentes metodologias para isso. Em primeiro lugar, é possível fazer uma verificação que leva em conta apenas os custos das doenças e das intervenções. Nesse caso, como a avaliação está restrita aos custos, o objetivo está em minimizá-los. Isso significa que não há a perspectiva da eficiência, isto é, não se considera o valor adicionado para o investimento feito. Por exemplo, pode-se estimar qual o custo médio de um paciente para o sistema de saúde ou para a sociedade. Por outro lado, uma análise abrangente leva em conta os efeitos de duas ou mais opções de intervenção. Há três métodos para fazer isso: (1) análise de custo-efetividade; (2) análise de custo-utilidade; e (3) análise de custo-benefício. Essas são idênticas em suas formulações sobre como capturar custos, diferindo, porém, em como avaliam os efeitos na saúde. Em resumo, a primeira compara os custos econômicos e os efeitos à saúde de duas ou mais intervenções; na segunda, as consequências em saúde são traduzidas em uma medida genérica de saúde (por exemplo, anos de vida ganho, ajustados pela qualidade – QALY em inglês – ou anos de vida corrigidos pela incapacidade – DALY em inglês); e no terceiro caso, o resultado é mensurado em unidades monetárias (Luyten *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2016). Diversos estudos têm analisado a incidência e os custos com enfermidades mentais, os gastos médios em tratamento e os retornos obtidos de acordo com o investimento, os quais são discutidos a seguir.

Primeiramente, importa distinguir que os custos com problemas de saúde mental podem ser classificados como diretos, correspondentes aos gastos com tratamento e assistência ao paciente, ou indiretos, relacionados a questões como redução da produtividade, morte prematura, uso de benefícios sociais diversos, menor escolaridade, entre outros (Razzouk, 2016a). Entre os custos indiretos, há aqueles correspondentes ao ambiente laboral; são eles: absenteísmo, presenteísmo e aposentadoria precoce. Absenteísmo refere-se ao afastamento do trabalho, no caso em questão por motivo de doença mental. Presenteísmo é um neologismo que designa uma menor produtividade, pois a pessoa está apenas de “corpo presente”, mas sem desempenhar bem suas funções. Nesses casos, o custo é representado pela redução da produtividade, que, de acordo com um estudo da OECD (2012), chega a ser 6% menor em razão desses fatores.

Um estudo de Chisholm *et al.* (2016) chegou ao resultado de uma perda de produtividade, atribuída tanto ao absenteísmo quanto ao presenteísmo, na ordem de 12 bilhões de dias por ano em razão de transtornos de depressão e ansiedade nos 36 maiores países do mundo. Isso equivale a um custo estimado de 925 bilhões de dólares ou em 1,15 trilhão de dólares ao se projetarem os dados para o mundo todo.

Outras publicações tentam estimar o tamanho do custo do absenteísmo, fazendo algumas comparações. Uma pesquisa no Reino Unido demonstrou que o custo com depressão de adultos era estimado em 9 bilhões de libras, e apenas 370 milhões (ou 4%) representavam os custos diretos com tratamento (Thomas & Morris, 2003). Já nos Estados Unidos, um estudo mostrou que 62% dos custos com depressão estavam relacionados ao absenteísmo, presenteísmo e desemprego, 7% eram devidos à mortalidade culminada pelo suicídio e 31% eram referentes aos custos médicos diretos (Greenberg *et al.*, 2003). Em outro estudo, os dados para 374.799 empregados de seis grandes empresas foram analisados. As perdas por incapacidade constituíram 29% do total de gastos relacionados à saúde e à produtividade para condições de saúde física e 47% para todas as condições de saúde mental examinadas (Goetzl *et al.*, 2003). Em relação ao afastamento do trabalho no Brasil, a depressão é considerada o terceiro principal fator demandante de auxílio doença no Instituto Nacional do Seguro Social – INSS (Razzouk, 2016a).

Em relação aos gastos com saúde mental, verifica-se que há uma considerável disparidade entre os países de alta renda e países de baixa renda. Nestes, a despesa *per capita* é de 0,20 dólar americano, enquanto naqueles é de 44,84 dólares, uma diferença de mais de 200 vezes. Nos países de baixa-média e de alta-média renda, os gastos com saúde mental são de 0,59 e 3,76 dólares, respectivamente, e a média global fica em 1,63 dólar. Também há discrepâncias quando se averigua o percentual médio do orçamento da saúde destinado à saúde mental por grupo de renda: os países de baixa,

média-baixa, média-alta e alta renda investem o equivalente a 0,53%, 1,90%, 2,38% e 5,10% do seu orçamento (WHO, 2011).

Nas pesquisas apresentadas, pode-se observar que os custos indiretos são mais representativos que os custos diretos. Ou seja, não são os gastos com tratamentos médicos, farmacológicos e psicológicos o direcionador mais importante dos custos totais da doença, mas sim os custos laborais e sociais dessa doença. Por exemplo, além dos custos apresentados anteriormente, também há os relacionados à mortalidade. Segundo Mykletun *et al.* (2009), a taxa de risco (*hazard ratio*) da associação entre depressão e mortalidade é equivalente a 1,52, algo um pouco inferior ao uso de cigarros, em que, em comparação, o risco relativo é de 1,59. Em outro estudo feito por meio de uma metanálise de dados de 54 pesquisas, Nicholson *et al.* (2006) buscaram quantificar o efeito da depressão na etiologia e prognóstico das doenças do coração. Eles averiguaram que o risco relativo (*relative risk*) de um indivíduo vir a ter uma doença do coração associada à depressão ficou entre 1,53 e 1,90, dependendo do grupo de estudos utilizado e da doença cardíaca.

Apesar da importância dos dados discutidos anteriormente, uma análise completa deve levar em conta os efeitos de uma determinada intervenção. Nesse caso, procura-se entender os possíveis cursos de ação, seus custos e também seus resultados, de modo que possam ser comparados.

Para verificar os resultados do tratamento, Laynard *et al.* (2007) fizeram uma análise de custo-benefício do fornecimento de psicoterapia para pessoas com depressão ou transtorno de ansiedade no Reino Unido. Eles verificaram que o custo médio do tratamento por meio de terapia é pequeno, equivalente a 750 libras, sendo a taxa de recuperação equivalente a 50%. Por outro lado, os gastos do governo por pessoa com assistência foram calculados em 9.000 libras por ano ou 750 por mês. Os autores também estimaram os ganhos totais para a sociedade: 4.700 libras em dois anos com o tratamento da depressão. Esse valor é resultado da soma de três fatores: (1) o produto interno bruto (PIB) produzido pelo tratamento de uma pessoa é de 1.100 libras em razão dos ganhos extras de 1,1 mês a mais de trabalho; (2) a economia com despesas do Serviço Nacional de Saúde é de 300 libras; e (3) o ganho relativo aos anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) é equivalente a 3.300 libras. Esse último valor é resultado da multiplicação entre o ganho esperado de 0,11 QALYs por pessoa tratada por 30.000 libras, sendo esse o valor-padrão ou limiar aceitável de custo-efetividade do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Em relação a este último, os autores consideraram o ganho esperado em vida saudável por pessoa tratada de 0,55 ano nos dois anos subsequentes, o que é igual a. Ao fazer a equivalência de 1 QALY igual a 30.000 libras, então 0,11 QALY é igual a 3.300 libras.

No Brasil, as pesquisas que avaliam os transtornos mentais em termos de custo-benefício costumam relacionar como

essas doenças ocasionam o absenteísmo no trabalho para uma determinada região (Cruz *et al.*, 2011; Faria *et al.*, 2005; Fonseca & Carlotto, 2011; Pawlina *et al.*, 2009; Santana *et al.*, 2016; Santos & Mattos, 2010; Silva *et al.*, 2012; Silva Junior & Fischer, 2015). Por outro lado, são ainda incipientes as avaliações relacionadas aos custos (nas suas várias óticas) do adoecimento mental (Razzouk, 2013; Silva-Junior & Fischer, 2014), e não foi encontrado nenhum estudo que estime, para o país, o ganho ou os benefícios (por exemplo, em produtividade) com tratamento ou o impacto de políticas públicas na área.

## O impacto das doenças mentais na felicidade

Uma segunda forma de avaliar questões relacionadas à saúde é verificando o impacto de diversas doenças no bem-estar subjetivo das pessoas. Essa perspectiva, em Economia, tem início com Richard Easterlin (1974) e ficou conhecida como Economia da Felicidade. Desde então, estudos têm buscado entender quais são os determinantes da felicidade dos indivíduos e a relação disso com as políticas públicas. Verificou-se que diversas variáveis importam para a felicidade, por exemplo, a situação financeira, relacionamentos familiares, trabalho, comunidade e amigos, liberdade pessoal, valores pessoais, características sociodemográficas e saúde (Layard, 2008; Frey & Stutzer, 2002). Em relação à última variável – saúde –, podem-se avaliar aspectos específicos, como a implicação de problemas de depressão e ansiedade para a felicidade das pessoas e para o índice de felicidade da população. Também é possível buscar as causas, fatores ou características populacionais associadas às doenças mentais.

Em primeiro lugar, vale ressaltar que a saúde é um dos principais ingredientes da felicidade e há uma elevada correlação entre essas duas variáveis (Easterlin, 2005; Frey & Stutzer, 2002; Layard, 2008; Mehnert *et al.*, 1990). Um exemplo de estudo empírico foi o desenvolvido por Campetti e Alves (2015) para seis países da América Latina, que teve por objetivo verificar os determinantes da felicidade dos indivíduos, sendo a saúde um dos principais fatores. No seu modelo de regressão, os autores observaram que essa variável é estatisticamente significativa e possui elevada correlação com a felicidade. Além disso, pessoas mais saudáveis eram, em média, 0,9 ponto mais felizes que pessoas com estado de saúde regular ou ruim. Entretanto, alguns autores como Frey e Stutzer (2002) e Layard (2008) declaram que, em muitas circunstâncias, as pessoas se adaptam às suas condições de saúde, retornando ao mesmo nível de felicidade. Um exemplo são as pessoas que ficam paraplélicas: transcorrido algum tempo do incidente que ocasionou a perda dos movimentos dos membros inferiores, elas tendem a se ajustar à situação. Além disso, quanto menos grave a condição de saúde da pessoa, mais provável é que ela se adapte. Por outro lado, há casos em que a adaptação não acontece ou não é completa. Frederick e Loewenstein (1999) destacam que as doenças mentais como a depressão se enquadram

nessa situação, pois são relativas à subjetividade e aos fatores internos do próprio indivíduo.

Em segundo lugar, pode-se destacar especificamente o papel da saúde ou das doenças mentais para a felicidade ou infelicidade dos indivíduos. No trabalho de Clark *et al.* (2017) foi analisado o quanto a miséria – entendida em Economia da Felicidade quando uma pessoa está abaixo de um valor de corte em relação a sua satisfação com a vida como um todo – seria reduzida se fosse possível eliminar a pobreza, a baixa escolaridade, o desemprego, a situação de viver sozinho e/ou uma doença física e/ou uma mental. Os autores constaram que, para os quatro países pesquisados (Estados Unidos, Austrália, Reino Unido e Indonésia), a eliminação dos transtornos como depressão e ansiedade, que estão entre as principais formas de doença mental, teria o maior efeito sobre a redução da miséria. Mais que isso, exceto para a Indonésia, a saúde mental explica mais a variação da felicidade do que a renda. Em nenhum lugar a doença física é uma fonte maior de miséria do que a doença mental. Por exemplo, nos Estados Unidos, uma pessoa que é pobre tem 5,5% a mais de probabilidade de ser infeliz, enquanto alguém com depressão ou ansiedade tem uma propensão de 10,7%. Layard *et al.* (2013) encontrou o mesmo resultado para o Reino Unido, a Alemanha e a Austrália, nos quais os problemas de saúde mental representam a variável explicativa mais importante para a felicidade dos indivíduos (coeficientes iguais a 0,46, 0,26 e 0,28, respectivamente, para cada um dos países citados e estatisticamente significativa a 1%), superando as doenças físicas (coeficientes de 0,08, 0,16 e 0,08 e estatisticamente significativa a 1%), que, por sua vez, são mais importantes que a renda ou o desemprego.

Segundo Kim-Cohen *et al.* (2003), entre os casos de adultos diagnosticados com algum problema psiquiátrico, 73,9% haviam recebido o diagnóstico antes dos 18 anos de idade e 50,0%, antes dos 15 anos de idade. Clark *et al.* (2017) corroboram ao afirmar que o mais forte indicador de uma vida adulta satisfatória não está nas qualificações adquiridas por meio da educação formal, mas numa combinação entre comportamento e saúde emocional da criança, com destaque para esta última variável. Outros estudos como o de Layard *et al.* (2012) e o de Layard (2014) apontam que, em pesquisa para avaliar o bem-estar de homens britânicos de 34 anos, a variável explicativa mais poderosa foi o “mal-estar” – que representa a saúde mental por meio de 24 perguntas – reportado oito anos antes, superando outras variáveis como a saúde geral oito anos antes e a renda atual. E mesmo quando a saúde mental seja medida aos 16 anos, ela ainda exerce quase tanto impacto na satisfação com a vida aos 34 anos quanto a renda atual.

Quanto ao efeito dos pais sobre o desenvolvimento infantil, Clark *et al.* (2017) verificaram que a renda familiar tem efeito substancial no desempenho acadêmico, mas efeito muito menor na saúde emocional e no comportamento da criança. Nesse caso, o que mais importa em uma série de

variáveis analisadas é a saúde mental da mãe, que possui correlação com a saúde mental do(s) filho(s).

Portanto, tais estudos fornecem algumas pistas sobre a felicidade dos indivíduos, o que causa seu aumento ou redução, e de que modo a política pública pode ser direcionada para o aumento da felicidade geral. Conforme analisado, as doenças mentais como a depressão, a ansiedade e a distímia são fatores preponderantes para a miséria em termos de bem-estar subjetivo. Não só isso, questões relacionadas à saúde mental dos jovens e das crianças impactam seu desenvolvimento adulto. Para chegar a tais conclusões, os economistas têm utilizado o ferramental matemático para analisar quais são as variáveis explicativas de uma determinada questão. Uma das descobertas é que, para uma agenda em prol da felicidade, há a necessidade de maiores gastos em saúde mental. Nesse sentido, Layard *et al.* (2013) consideram que um melhor tratamento aumentaria diretamente a felicidade e uma maior felicidade reduziria a frequência de doenças mentais. Para um mundo mais feliz, é preciso um acordo completamente novo sobre saúde mental.

## As avaliações em saúde e a abordagem das capacitações

Conforme estudado nas duas seções anteriores, os problemas de saúde mental têm impactos econômico e social pelos seus custos explícitos e implícitos e pela redução da felicidade dos indivíduos. Há, todavia, um terceiro aspecto a ser considerado, tendo por base a Abordagem das Capacitações [*The Capability Approach* em inglês], que tem entre seus maiores expoentes Amartya Sen e Martha Nussbaum. Nessa perspectiva, uma vida boa não é necessariamente uma vida dita, pelo próprio indivíduo, como sendo feliz ou satisfatória, ou mesmo rica de bens materiais, mas sim uma vida de escolhas genuínas. O que importam são coisas que as pessoas são livres para ser e fazer (Sen, 2008). A saúde e, em especial, a saúde mental têm importância instrumental nessa análise, pois muitas vezes a falta delas, em conjunto com outros atributos socioeconômicos como a pobreza e a exclusão social, limita as liberdades dos indivíduos.

A Abordagem das Capacitações é uma estrutura teórica que envolve dois princípios normativos fundamentais: primeiro, a afirmação de que a liberdade de alcançar o bem-estar é de importância moral primária, e, segundo, que a liberdade para alcançar o bem-estar deve ser entendida em termos de capacitações [*capability*] dos indivíduos, isto é, as suas oportunidades reais para fazer e ser o que têm motivos para valorizar (Robeyns, 2011). Além disso, essa corrente teórica crítica os pressupostos da Economia Tradicional e, mais sutilmente, da Economia da Felicidade. Em relação à primeira, Sen (2010) expõe algumas desvantagens tais como: indiferença distributiva, por não considerar a desigualdade na distribuição das utilidades; descaso com os direitos e liberdades, valorizando estas apenas na proporção em que influenciam

a utilidade; e adaptação e condicionamento mental, no sentido de os desejos e prazeres dos indivíduos serem adaptáveis às circunstâncias, sobretudo para tornar a vida suportável diante das adversidades. Em relação à Economia da Felicidade, Sen (2011) crítica o pressuposto da felicidade ser considerada, por autores como Layard (2008), um objetivo último, no qual estaria implícita a afirmação de que, em última instância, nada mais importa. Sen (2011) argumenta que a felicidade não pode ser concebida como sendo a única coisa que as pessoas têm razão para valorizar, nem mesmo a principal métrica de bem-estar, independentemente da importância que ela tenha.

Para Sen (2008; 2010), o bem-estar de um indivíduo deve levar em conta seu conjunto capacitatório, isto é, sua liberdade de escolher entre atividades que ele considera valiosas e estados de ser (suas “funções”). Em outras palavras, o que importa não são especificamente as condições ou os “estados” do indivíduo, mas a liberdade para escolher o que quer ser ou fazer. O exemplo clássico de Sen é o caso de dois indivíduos que estão famintos, mas a diferença é que um escolheu jejuar, enquanto o outro tem essa condição imposta. No caso da saúde, tem-se o *status* de saúde como a “função”, enquanto a “capacitação” está na liberdade em buscar melhorias na saúde. Outra questão é que Sen não fornece uma lista única de capacitações, deixando que essa escolha seja feita por meio da deliberação pública. Por outro lado, Nussbaum (2011) propôs as 10 Capacitações Humanas Centrais, as quais fornecem um conjunto universal de capacitações, sendo algumas intrinsecamente relacionadas à saúde e também à saúde mental.

No contexto da Abordagem das Capacitações, a saúde tem importância fundamental. Ela está relacionada a outras capacitações, influenciando as oportunidades mais amplas que alguém tem na vida, e, de modo inverso, pode ser influenciada por outros componentes como nutrição, fatores ambientais, educação e renda (Simon *et al.*, 2013). Não por acaso, a estrutura das capacitações levou à introdução do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento em 1990, sendo uma das três dimensões a saúde, por meio do indicador expectativa de vida.

Outra questão está relacionada ao uso do indicador QALYs pela economia tradicional. Por um lado, há uma relação entre capacitações e QALY, pois este incorpora expectativa de vida, também utilizada no IDH. Por outro lado, há distintos aspectos da saúde, como mobilidade e dor, que têm implicação tanto para as capacitações quanto para as funções dos indivíduos. Ou seja, tal como a renda, o *status* de saúde importa, mas é uma medida imperfeita de acordo com a Teoria das Capacitações. Um dos motivos para isso é que não é possível assumir que o bem-estar em outras áreas da vida seja independente do *status* de saúde. A abordagem das capacitações procura, então, avaliar intervenções que beneficiem tanto a

saúde quanto outros aspectos da vida humana. Por exemplo, dois indivíduos podem ter o mesmo QALY para o resto de suas vidas após uma intervenção, mas diferentes oportunidades, pois um tem maior dificuldade de achar emprego em razão do seu *status* de saúde (Anand, 2005).

Em outras palavras, há a necessidade de realizar avaliações econômicas abrangendo resultados tanto em saúde quanto em aspectos não relacionados à saúde. Assim, é possível fornecer uma alternativa à análise de maximização em saúde, em que se comparam os custos por QALY adquirido. A Abordagem das Capacitações de Sen, embora teoricamente desafiadora, poderia fornecer uma solução possível (Lorgelly *et al.*, 2010). Alguns pesquisadores têm encarado esse desafio. Lorimer *et al.* (2007) e Lorgelly *et al.* (2008) buscaram desenvolver, em cada uma das pesquisas, um questionário de acordo com a abordagem das capacitações para uso na avaliação de intervenções sociais e de saúde pública. Zaidi e Burchardt (2005) e Kuklys (2005) estimaram a renda adicional necessária para pessoas com deficiência, de modo que alcancem o bem-estar de uma pessoa sem deficiência. Kinghorn *et al.* (2007) desenvolveram uma avaliação de qualidade de vida para pessoas que sofrem de dor crônica.

Em relação à saúde mental, Simon *et al.* (2013) desenvolveram um questionário que operacionaliza a abordagem das capacitações para pesquisas na área. Esse instrumento de coleta de dados foi construído tendo por base teórica a lista das 10 capacitações de Nussbaum (2011) e também o índice de 18 capacitações de Lorgelly *et al.* (2008), sendo, então, aplicado para 333 pacientes do serviço de saúde mental da Inglaterra. Os resultados apontaram correlação com a utilidade observada em outros questionários de saúde. Também apresentaram as capacitações mais afetadas, que são: "atividades diárias", "influência sobre decisões locais", "aproveitar a recreação", "planejar a vida" e "discriminação". Os resultados apoiam a viabilidade e a validade de medir diretamente as capacitações humanas para os doentes mentais e o potencial para aplicar a abordagem à mensuração de resultados.

Portanto, a Abordagem das Capacitações fornece uma terceira via de avaliação em saúde, que leva em conta não apenas os resultados na melhoria do quadro de saúde do paciente, mas também outros aspectos concernentes à sua vida, de modo que possam escolher a vida tem razão em valorizar. Ou seja, neste caso, a avaliação normalmente é feita por meio de um quadro referencial multidimensional, e não de apenas um indicador como no caso do QALY ou da Felicidade. Isso auxilia no entendimento da saúde mental, pois fornece instrumental de análise que aborda aspectos importantes da vida das pessoas que podem ser correlatos com a saúde ou não.

## Reflexões finais sobre a avaliação de políticas em saúde

O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão narrativa sobre os diferentes caminhos metodológicos para a avaliação

econômica de políticas em saúde mental. Portanto, foram apresentadas três possibilidades, começando pela proposta comumente utilizada, que analisa custo-utilidade, passando pela perspectiva da felicidade, que tem crescido nas últimas décadas, e finalizando com a abordagem menos estudada empiricamente, que é a das capacitações.

Tal debate se torna relevante, pois os transtornos mentais, em especial a depressão e a ansiedade, que foram o objeto de pesquisa, constituem um fator relevante para a piora na qualidade de vida das pessoas e em níveis inferiores de bem-estar não só do indivíduo como também da sociedade. Ademais, a depressão é um caso de saúde pública, impactando em custos pessoais e sociais, reduzindo a felicidade média da população e tornando-se um fator limitante das liberdades individuais. Sendo assim, esta revisão teórica da literatura permite três considerações:

1. As pesquisas em Economia da Felicidade têm abordado a relevância da saúde para o bem-estar subjetivo dos indivíduos. Entretanto, poucos estudos tratam especificamente da saúde mental e dos problemas da depressão e da ansiedade de forma empírica. Esse é um campo próspero para estudos futuros. Ocorre que a Ciência da Felicidade tem crescido, sobretudo, nas últimas duas décadas e o tema tem recebido maior atenção de diversas áreas do conhecimento humano. Entender a influência das doenças mentais na infelicidade, comparativamente a outros fatores, pode propiciar o debate sobre as prioridades em políticas públicas. Também, pode-se analisar o custo-retorno em termos de felicidade, abordagem essa que se aproxima da Economia Tradicional.
2. Quanto à Abordagem das Capacitações, as pesquisas em saúde mental são mais restritas. Ocorre que essa é uma abordagem complexa e teoricamente desafiadora, especialmente quando se propõe a construir uma metodologia para selecionar as capacitações e analisar os resultados a partir de pesquisas aplicadas. Desse modo, mesmo em países desenvolvidos, o número de pesquisas em saúde mental tem sido limitado. Por um lado, observa-se que a Abordagem das Capacitações é um conjunto rico de princípios e ideias. Por outro lado, constata-se que as poucas pesquisas na área da saúde mental demandam estudos que superem as dificuldades teóricas, de modo a contribuir com propostas metodológicas apenas ou também por meio de resultados empíricos para determinada região.
3. Por último, considera-se que uma análise multidimensional, em que um problema é estudado de diferentes ângulos, como é o caso da avaliação de políticas públicas, permite um entendimento aprofundado e abrangente. Portanto, sugere-se que pesquisas futuras possam trabalhar o tema da saúde mental sob o prisma de diferentes aproximações teóricas, e a Economia pode contribuir nisso proveitosamente.

## Referências bibliográficas

- Anand P. Capabilities and health. *J Med Ethics*. 2005;31(5):299-303.
- Campetti PHM, Alves TW. Economia da Felicidade: estudo empírico sobre os determinantes da felicidade em países selecionados da América Latina. *Pesq Debate*. 2015;26(1):99-123.
- Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):415-24.
- Clark A, Flèche S, Layard R, Powdthavee N, Ward G. The key determinants of happiness and misery. In: Helliwell J, Layard R, Sachs J, eds. *World Happiness Report 2017*. Nova York: UN Sustainable Development Solutions Network; 2017.
- Cruz CRB, Shirassu MM, Barbosa PLQ, Santana AMR. Transtornos mentais como causa de absenteísmo entre servidores públicos em São Paulo. *Rev Psiquiatr Clin*. 2011;38(6):265-6.
- Easterlin RA. Building a better theory of well-being. In: Bruni L, Porta PL, eds. *Economics & happiness: framing the analysis*. New York: Oxford University Press; 2005.
- Easterlin RA. Does economic growth improve the human lot? In: David P, Reder M, eds. *Nations and households in economic growth: essays in honor of Moses Abramovitz*. New York: Academic Press; 1974.
- Faria AC, Barboza DB, Domingos NAM. Absenteísmo por transtornos mentais na enfermagem no período de 1995 a 2004. *Arq Ciênc Saúde*. 2005;12(1):14-20.
- Fonseca RMC, Carlotto MS. Saúde Mental e Afastamento do Trabalho em Servidores do Judiciário do Estado do Rio Grande do Sul. *Psicol Pesq*. 2011;5(2):117-25.
- Frederick S, Loewenstein G. Hedonic adaptation. In: Kahneman D, Diener E, Schwarz N, eds. *Well-Being: The foundations of Hedonic psychology*. Nova York: Russell Sage; 1999.
- Frey BS, Stutzer A. *Happiness & Economics: how the economy and institutions affect human well-being*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 2002.
- Goetzel R, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003;45(1):5-14.
- Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1465-75.
- Hunt EK. *História do pensamento econômico: uma perspectiva crítica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):709-17.
- Kinghorn PB, Robinson A, Smith R. Developing the Capability Approach to Assess Quality of Life in Patients with Chronic. *iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper*; 2007.
- Kuklys W. A Monetary Approach to Capability Measurement of the Disabled in the UK. In: Kuklys W. *Amartya Sen's Capability Approach: Theoretical Insights and Empirical Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005.
- Layard R, Chisholm D, Patel V, Saxena S. Mental illness and unhappiness. In: Helliwell J, Layard R, Sachs J. *World Happiness Report 2013*. Nova York: UN Sustainable Development Solutions Network; 2013.
- Laynard R, Clark D, Knapp M, Mayraz G. Cost-benefit analysis of psychological therapy. *National Institute Economic Review*. 2007;202(1):90-8.
- Layard R, Clark A, Senik C. The causes of happiness and misery. In: Helliwell J, Layard R, Sachs J. *World Happiness Report 2012*. Nova York: UN Sustainable Development Solutions Network; 2012.
- Layard R. Felicidade: lições de uma nova ciência. Rio de Janeiro: Best Seller; 2008.
- Layard R. Mental health: the new frontier for labour economics. In: McDaid D, Cooper CL, eds. *Wellbeing: a complete reference guide Volume 5. The economics of wellbeing*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014.
- Lorgelly PK, Lawson KD, Fenwick EA, Briggs AH. Outcome Measurement in Economic Evaluations of Public Health Interventions: a Role for the Capability Approach? *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(5):2274-89.
- Lorgelly PK, Lorimer K, Fenwick E, Briggs AH. The capability Approach: developing an instrument for evaluating public health interventions. Final Report. Glasgow: Glasgow Centre for Population Health; 2008.
- Lorimer K, Lorgelly P, Fenwick E, Briggs A. Using mixed methods to operationalise the capability approach: an application in public health. 4th annual conference of the HDCA. Nova York; 2007.
- Luyten J, Naci H, Knapp M. Economic evaluation of mental health interventions: an introduction to cost-utility analysis. *Evid Based Ment Health*. 2016;19(2):49-53.
- Mcgillivray M. Human well-being: issues, concepts and measures. In: McGillivray M (Ed.). *Human well-being: concept and measurement*. New York: Palgrave Macmillan; 2007.
- Mehnert T, Krauss HH, Nadler R, Boyd M. Correlates of life satisfaction in those with disabling conditions. *Rehabil Psychol*. 1990;35(1):3-17.
- Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*. 2009;195(2):118-25.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2763-74.
- Nussbaum MC. *Creating capabilities: the human development approach*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2011.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development. *Sick on the Job?: Myths and Realities about Mental Health and Work*, Mental Health and Work, OECD Publishing, Paris; 2012.
- Pawlina MMC, Campos AF, Ribeiro LS. Características de absenteísmo entre trabalhadores da saúde: nível central da Secretaria de Estado de Saúde/MT de 2005 a 2006. *Revista Planejamento e Políticas Públicas*. 2009;33:173-94.
- Razzouk D. Capital mental, custos indiretos e saúde mental. In: Razzouk D, Lima MGA, Cordeiro Q (Orgs.). *Saúde mental e trabalho*. São Paulo: Cremesp – Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2016a.
- Razzouk D. Economia da saúde aplicada à saúde mental. In: Mateus MD (Org.). *Políticas de saúde mental*. São Paulo: Instituto de Saúde; 2013.
- Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde? *Epidemiol Serv Saúde*. 2016b;25(4):845-8.
- Robeyns I. The capability approach: a theoretical survey. *J Hum Develop*. 2005;6(1):93-114.
- Santana LL, Sarquis LMM, Brey C, Miranda FMA, Felli VEA. Absenteísmo por transtornos mentais em trabalhadores de saúde em um hospital no sul do Brasil. *Rev Gaúcha Enferm*. 2016;37(1):1-8.
- Santos JP, Mattos AP. Absentismo-doença na prefeitura municipal de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Saúde Ocup*. 2010;35(121):148-56.
- Sen AK. *A ideia de justiça*. São Paulo: Companhia das Letras; 2011.
- Sen AK. *Desenvolvimento como liberdade*. São Paulo: Companhia das Letras; 2010.
- Sen AK. *Desigualdade reexaminada*. Rio de Janeiro: Record; 2008.

- Silva EBF, Tomé LAO, Costa TJG, Santana MCCC. Transtornos mentais e comportamentais: perfil dos afastamentos de servidores públicos estaduais em Alagoas, 2009. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012;21(3):505-14.
- Silva Junior JS, Fischer FM. Adoecimento mental incapacitante: benefícios previdenciários no Brasil entre 2008-2011. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(1):186-90.
- Silva Junior JS, Fischer FM. Afastamento do trabalho por transtornos mentais e estressores psicossociais ocupacionais. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(4):735-44.
- Silva MT, Silva EM, Pereira MG. Desfechos em estudos de avaliação econômica em saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(3):663-6.
- Simon J, Anand P, Gray A, Rugkåsa J, Yeeles K, Burns T. Operationalising the capability approach for outcome measurement in mental health research. *Soc Sci Med*. 2013;98:187-96.
- Thomas CM, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry*. 2003;183:514-9.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-296.
- WHO – World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- WHO – World Health Organization. Mental Health Atlas 2011. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/mental\\_health\\_atlas\\_2011/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/mental_health_atlas_2011/en/).
- Zaidi A, Burchardt T. Comparing incomes when needs differ: equalization for the extra costs of disability in the U.K. *Review of Income and Wealth*. 2005;51(1):89-114.

# Silicone tape versus micropore tape to prevent medical adhesive-related skin injuries: systematic review and meta-analysis

*Fita de silicone versus fita microporosa para prevenção de lesão cutânea relacionada a adesivos médicos: revisão sistemática e metanálise*

André Soares Santos<sup>1,2</sup>, Aline Cunha Terra<sup>1,3</sup>, José Luiz dos Santos Nogueira<sup>1</sup>, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha<sup>2</sup>, Juliana de Oliveira Marcatto<sup>4</sup>, Mônica Viegas Andrade<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p271-82

## Keywords:

surgical tape, skin, wounds and injuries, biomedical technology assessment, review

## Palavras-chave:

fita cirúrgica, pele, ferimentos e lesões, avaliação da tecnologia biomédica, revisão

## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to compare the efficacy and safety of silicone tapes compared to microporous tapes in patients with fragile skin. **Methods:** A systematic review of the scientific literature was carried out. Clinical trials that compared silicone tape for medical use with the microporous tape in preterm newborns, newborns, children, elders, or people with increased risk of MARS were included. This report followed the principles of the PRISMA statement. **Results:** Three randomized controlled trials were included. The silicone tape was associated with fewer injuries (RR = 0.53; p-value = 0.03), but no difference was found in terms of prevention of moderate or severe injuries (RR = 0.25; p-value = 0.20). Silicone tapes produce significantly less edema/erythema response than microporous tapes in children (MD = -0.42; p-value < 0.0001). The quality of evidence was considered very low. **Conclusion:** The evidence suggests that silicone tapes may be gentler to patients' skin than microporous tapes. However, no study reported data on the outcomes of interest. The studies have small samples, a short time horizon, and the quality of evidence was considered very low. There is insufficient information to allow the recommendation of silicone tapes to prevent skin injuries compared to microporous tapes.

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança das fitas de silicone comparadas às fitas microporosas em pacientes com pele frágil. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. Ensaios clínicos que compararam a fita de silicone para uso médico com a fita microporosa em pacientes prematuros, neonatos, crianças, idosos ou pessoas com risco aumentado de lesão por adesivos médicos foram incluídos. Esse relato seguiu os princípios do relatório PRISMA. **Resultados:** Três ensaios clínicos randomizados foram incluídos. As fitas de silicone foram associadas a menor risco de lesões (RR = 0,53; valor-p = 0,03), mas não foi observada diferença em termos de lesões moderadas ou graves (RR = 0,25; valor-p = 0,20), e produziram significativamente

Received on: 03/15/2019. Approved for publication on: 09/29/2019.

1. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HC/UFMG) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Department of Economical Sciences – School of Economical Sciences – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

3. Department of Applied Nursing – Nursing School – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

4. Department of Maternal Child Nursing – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

**Information on aid received in the form of financing, equipment or medicines:** This study was funded by the Brazilian research promoting organizations Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). No pharmaceutical industries contributed with resources for this study.

**Congress:** This study was not yet presented in any event. It was, though, submitted to the ISPOR Latin America 2019 that happened between September 12<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> in Bogota, Colombia. It is original and was not submitted to any other journal. All the authors collaborated with the final manuscript.

**Conflict of interests:** The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results.

**Corresponding author:** André Soares Santos. Departamento de Ciências Econômicas, Faculdade de Ciências Econômicas, sala 2064, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP 31270-901. Telephone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andresantos11@ufmg.br

menos edema/eritema que fitas microporosas em crianças (MD = -0,42; valor-p < 0,0001). A qualidade da evidência foi considerada baixa. **Conclusão:** A evidência sugere que as fitas de silicone são mais gentis à pele dos pacientes que as fitas microporosas. No entanto, nenhum estudo incluído reportou dados sobre os desfechos de interesse. Os estudos tinham amostras pequenas, horizonte temporal curto e qualidade de evidência muito baixa. A informação existente é insuficiente para possibilitar a recomendação das fitas de silicone para prevenção de lesões cutâneas em comparação com as fitas microporosas.

## Introduction

Medical adhesives are used to affix external components to patient skin in procedures of all medical specialties. They comprise a variety of products, such as tapes, dressings, electrodes, and others (McNichol *et al.*, 2013; Farris *et al.*, 2015; Ratliff, 2017). Medical tapes are a base that acts as a carrier for an adhesive. The type of base and adhesive incorporated into the tape determine its properties and performance. Some types of adhesive are acrylates, silicones, hydrogels, hydrocolloids, latex, and polyurethanes. A firm pressure applied to the surface activates the adhesive by increasing its contact area with the skin (Cutting, 2008; McNichol *et al.*, 2013; Ratliff, 2017). The nature of the support, whether paper, plastic, silk, cloth, elastic, or foam, is associated with the stretching, conformability, and stiffness of the adhesive (Ratliff, 2017). The objective of medical tapes is to provide safe affixation for critical and non-critical devices and products as well as to facilitate the protection and healing of the skin. However, cutaneous trauma related to its repetitive application and removal is prevalent and underestimated. These injuries are associated with pain, risk of infections, delayed healing, decreased quality of life, and increased treatment costs (Cutting, 2008; Konya *et al.*, 2010; Maene, 2013; McNichol *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2016).

A Medical Adhesive-Related Skin Injury (MARSi) is a manifestation of cutaneous abnormality that persists for more than 30 minutes after the removal of an adhesive (McNichol *et al.*, 2013; Farris *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2018a). Repeated or improper applications and removals, as well as the selection of an inappropriate type of tape for a particular location without considering the purpose or the patient's skin type, can cause skin injuries associated with tapes (Maene, 2013). Some of the most common types of adhesive-related injuries are: i. *skin stripping*, which occurs when the epidermis is removed by the repeated application and removal of the tape, denuding and wounding the skin (Cutting, 2008; Maene, 2013; Ratliff, 2017; Zhao *et al.*, 2018a); ii. *skin tears*, which can occur by applying and removing the tapes or by its friction in patients with fragile skin (*e.g.*, older people and newborns), causing skin layers to separate (Maene, 2013; Ratliff, 2017; Zhao *et al.*, 2018a); iii. *tension blisters*, which occur when the tape stretches the skin and, to restore its former shape, it pulls epidermal layers (Maene, 2013; Ratliff, 2017; Zhao *et al.*, 2018a); and iv. *dermatitis*, which occurs when

irritants get stuck between the skin and the adhesive (Maene, 2013; Zhao, *et al.*, 2018a).

Several authors have studied the prevalence and incidence of MARSis over the years. Ratliff (2017), in a study with patients aged 52-83 years, reported that 5.8% of them (7/120) arrived at the clinic with medical-adhesive related wounds. In six of seven patients, the wound was associated with the removal of paper tapes, either by a health professional (N = 4) or by the patient himself (N = 2) (Ratliff, 2017). Farris *et al.* (2015) observed an average daily prevalence of MARSis of 13% in two care units of a US teaching hospital. This average was higher in the group of individuals between 65 and 74 years-old (20.9%). Regarding severity, 85.5% of the injuries were considered mild, 13.6% moderate, and 0.8% severe (Farris *et al.*, 2015). Zhao *et al.* (2018a) observed a prevalence of 19.7% of MARSi in four tertiary hospitals in China. Mechanical lesions (5.0%, 35/697), contact dermatitis (14.8%, 103/697), folliculitis (1.0%, 7/697) and damage associated with moisture (1.3%, 9/697) were reported. Among the mechanical injuries, skin tears (0.9%, N = 6), skin-stripping (1.3%, N = 9), and tension blisters (2.4%, N = 17) were the most common (Zhao *et al.*, 2018b).

Fragile skins are particularly susceptible to MARSi. Although there is no formal definition for fragile or at-risk skin, they are usually characterized by thin skins that tear easily. Genetic predisposition, aging, ethnicity, dermatological conditions, other medical conditions (*e.g.*, diabetes, infections, renal failure, heart failure), malnutrition, dehydration, some drugs (*e.g.*, corticosteroids, chemotherapeutics, immunosuppressants and anticoagulants), and sun exposure are associated to this susceptibility (Cutting, 2008; Denyer, 2011; Grove *et al.*, 2013; McNichol *et al.*, 2013; Manriquez *et al.*, 2014; Ratliff, 2017). Older adults' skin is thinner, contains less fat, is less resistant to shear forces, has decreased blood circulation, and exhibits weakened dermal-epidermal junctions, making it more fragile and susceptible to trauma than the skin of a healthy adult. Newborn skin is 40% to 60% thinner than an adult skin, primarily due to the presence of fewer layers of epidermal cells in the *stratum corneum* and to the cohesion between dermis and epidermis, creating a less efficient protection (Noonan *et al.*, 2006; Grove *et al.*, 2013, 2014; Maene, 2013; McNichol *et al.*, 2013; Ratliff, 2017). The dermis of a premature newborn is deficient in structural proteins, lacks the coverage of the vertex and tears easily. The poor *stratum corneum* integrity increases the risk of water loss, thermal instability, and infections (Eichenfield & Hardaway,

1999). Konya *et al.* (2010) reported an incidence of 15.5% of tape injuries in patients older than 65 years old. Noonan *et al.* (2006) observed that 8% (20/253) of the children and infants admitted to a tertiary teaching hospital presented skin-stripping by application and removal of adhesive tapes. Many of these injuries were considered preventable (Noonan *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2016).

Based on that, professionals of a teaching hospital in Brazil requested the incorporation of a silicone adhesive tape for patients with fragile skin. Currently, the hospital uses microporous tapes for the fixation of sensors, probes, and dressings. According to the applicant, the use of this tape causes an increase in the superficial tension of the skin with time and during the removal it favors the occurrence of MARSIs, characterized by skin abrasion, erythema, and even ulcerations. From the request for the incorporation of silicone tapes, arguing that these are safer for patients and may also be cost-effective, a systematic review was conducted to compare silicone tapes with microporous tapes for patients with fragile skin or at increased risk of developing MARSIs. This assessment is in the interest of various institutions that currently face this decision. To our knowledge, there are no published systematic reviews that address this problem.

## Methods

A systematic review of the scientific literature was carried out to evaluate the efficacy, safety, and effectiveness of the silicone tapes in comparison to microporous tapes in patients with fragile skin. We included studies conducted with premature patients, neonates, infants, children, elders, or patients with high susceptibility to MARSIs. This report followed the principles of the PRISMA statement (Moher *et al.*, 2009).

### Research question

Does silicone tape provide a lower risk of skin injuries or infections and a shorter length of stay than microporous tape when used to affix medical products to patients with fragile skin? The research question posed in PICO format is available in **Supplementary Materials – Appendix A**.

### Search strategy

A systematic search of the scientific literature was conducted in Medline (via PubMed), The Cochrane Library, and Lilacs

for epidemiological studies reporting head-to-head comparisons between the silicone adhesive tape and the microporous (acrylate) adhesive tape in patients at risk of developing MARSIs. An additional search was performed on the references of included studies and Google Scholar. Searches were conducted on August 9<sup>th</sup>, 2018, and repeated on February 5<sup>th</sup>, 2019. References were imported to EndNote® 7.5 to remove the duplicates and then transported to Microsoft Excel® 2013 for the selection process. Contacts were made with the companies 3M and Parafix, to obtain more information and references that had not been identified. 3M submitted four articles, three of which had already been identified. The other was a survey, which was included in the selection process. The company Parafix forwarded a booklet. Search strategies and results by database are available in **Supplementary Materials – Appendix B**.

### Selection criteria

Clinical trials that compared silicone tape with microporous tape for medical use in preterm newborns, newborns, children, elders, or people with increased risk of MARSIs were included. The status of the elderly in Brazil includes people aged 60 years old or more (Brasil, 2003); therefore, this review included studies that reported the median age of participants older than 60 years. There was no restriction for date, language, or location restrictions. In phase 1, the references were selected based on the title and abstract by two independent researchers (AS and TA) and divergences were resolved by consensus. In phase 2, the full texts were assessed. Again, divergences were decided by consensus. In phase 3, data were collected regarding the outcomes indicated in the research question by one researcher (AT) and checked by another (AS). A list of articles excluded in phase 2 with motives is available in **Supplementary Materials – Appendix C**.

### Data analysis

A qualitative synthesis was initially presented with the results from the included trials. The quantitative synthesis was constructed in Review Manager® 5.3. Since the study populations were considered too different to aggregate in a meta-analysis, the software was used as a convenient way to calculate and present data extracted from the original articles.

### Appendix A. Research question posed in PICO format

P - Population	Patients with fragile skin
I - Intervention	Silicone tape
C - Comparator	Microporous tape
O - Outcomes	Medical Adhesive-Related Injuries, length of inpatient stay, incidence of infections
S - Setting	Hospital



Elder			
Database	Strategy		N
PubMed	<p>(((((("Cohort Studies"[Mesh]) OR (cohort study) OR (studies, cohort) OR (study, cohort) OR (concurrent studies) OR (studies, concurrent) OR (concurrent study) OR (study, concurrent) OR (historical cohort studies) OR (studies, historical cohort) OR (cohort studies, historical) OR (cohort study, historical) OR (historical cohort study) OR (study, historical cohort) OR (analysis, cohort) OR (analysis, cohort) OR (cohort analyses) OR (cohort analysis) OR (closed cohort studies) OR (cohort studies, closed) OR (closed cohort study) OR (cohort study, closed) OR (study, closed cohort) OR (studies, closed cohort) OR (incidence studies) OR (incidence study) OR (studies, incidence) OR (study, incidence) OR (cohort studies) OR (cohort) OR (cohort analysis) OR (cohort study) OR (prospective cohort) OR (retrospective cohort) OR (retrospective cohort study) OR (prospective cohort study) OR ("Follow-Up Studies"[Mesh]) OR (follow up studies) OR (follow-up study) OR (studies, follow-up) OR (study, follow-up) OR followup studies OR (followup study) OR (studies, followup) OR (study, followup) OR ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh]))) OR (((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (placebo[Title/Abstract]) OR (drug therapy[MeSH Subheading]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract]) OR (groups[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms]))) OR Case-Control Studies[MeSH Terms]) OR Review[Publication Type])) AND ((((((((((((((((((Frail Elderly[MeSH Terms]) OR Frail Elderly[Text Word]) OR Elderly, Frail[Text Word]) OR Frail Elders[Text Word]) OR Elder, Frail[Text Word]) OR Elders, Frail[Text Word]) OR Frail Elder[Text Word]) OR Functionally-Impaired Elderly[Text Word]) OR Elderly, Functionally-Impaired[Text Word]) OR Functionally Impaired Elderly[Text Word]) OR Frail Older Adults[Text Word]) OR Adult, Frail Older[Text Word]) OR Adults, Frail Older[Text Word]) OR Frail Older Adult[Text Word]) OR Older Adult, Frail[Text Word]) OR Older Adults, Frail[Text Word]) OR Aged[Text Word]) OR Aged[MeSH Terms]) OR Elderly[Text Word])) AND ((((((((((((((((((Surgical Tape[MeSH Terms]) OR Tape, Surgical[Text Word]) OR Surgical Tapes[Text Word]) OR Surgical Tape[Text Word]) OR Skin Tape[Text Word]) OR Skin Tapes[Text Word]) OR Tape, Skin[Text Word]) OR Tapes, Skin[Text Word]) OR Adhesive Surgical Tape[Text Word]) OR Adhesive Surgical Tapes[Text Word]) OR Surgical Tape, Adhesive[Text Word]) OR Surgical Tapes, Adhesive[Text Word]) OR Tape, Adhesive Surgical[Text Word]) OR Tapes, Adhesive Surgical[Text Word]) OR Adhesive Tape, Surgical[Text Word]) OR Adhesive Tapes, Surgical[Text Word]) OR Surgical Adhesive Tape[Text Word]) OR Surgical Adhesive Tapes[Text Word]) OR Tape, Surgical Adhesive[Text Word]))</p>		149
The Cochrane Library	<p>ID Search  #1 Frail Elderly  #2 Aged  #3 Surgical Tap  #4 Adhesive Surgical Tapes  #5 Tape  #11 elder  #12 #1 or #2 or #11  #13 #3 or #4 or #5  #14 #12 and #13  #17 silicone  #18 #14 and #17</p>		36
Lilacs	<p>(tw:(tw:(Aged)) OR (tw:(Anciano)) OR (tw:(Idoso)) OR (tw:(Idosa)) OR (tw:(Frail Elderly )) OR (tw:(Anciano Frágil)) OR (tw:(Idoso Fragilizado)) OR (tw:(Elder))) AND (tw:(tw:(Surgical Tape)) OR (tw:(Cinta Quirúrgica )) OR (tw:(Fita Cirúrgica)) OR (tw:(Micropore)) OR (tw:(microporosa)) OR (tw:(Tape)))</p>		153
Medical Adhesive-Related Skin Injury			
PubMed	<p>(((((Adhesives) OR Adhesives[Text Word]) OR Adhesive[Text Word]) OR Tissue Adhesives[MeSH Terms])) AND ((((((((((((((((((Degloving Injuries) OR Degloving Injuries[Text Word]) OR Degloving Injury[Text Word]) OR Injuries, Degloving[Text Word]) OR Injury, Degloving[Text Word]) OR Skin Avulsion[Text Word]) OR Avulsion, Skin[Text Word]) OR Avulsions, Skin[Text Word]) OR Skin Avulsions[Text Word]) OR Degloving Wounds[Text Word]) OR Degloving Wound[Text Word]) OR Skin Avulsion Injuries[Text Word]) OR Avulsion Injuries, Skin[Text Word]) OR Avulsion Injury, Skin[Text Word]) OR Injuries, Skin Avulsion[Text Word]) OR Injury, Skin Avulsion[Text Word]) OR Skin Avulsion Injury[Text Word])) OR medical adhesive-related skin injury)</p>		23

The Cochrane Library	ID	Search	
	#1	Adhesives	
	#2	Tissue Adhesives	
	#3	Adhesive\$	
	#4	#1 or #2 or #3	
	#5	medical adhesive-related skin injury	6
	#6	Degloving Injuries	
	#7	Skin Avulsion	
	#8	Skin Avulsion Injuries	
	#9	#6 OR #7 OR #8 OR #5	
#10	#4 and #9		
Lilacs	(tw:(adhesive*)) AND (tw:((tw:(medical adhesive-related skin injury)) OR (tw:((tw:(Degloving Injur*)) OR (tw:(Skin Avulsion Inj)) OR (tw:(Skin Avulsion*)))))		1
Contributions from the producer companies			4
<i>Snowballing</i>			2
Total			428
Total after duplicate removal			411
References in the second phase			13
Included references			3

### Appendix C. List of excluded studies in the second phase of the selection process

Study	Motive
Anderson A, Foster RS, Brand R, Blyth CC, Kotecha RS. Acute Onset of Pustules at the Site of Tape Placement in an Immunocompromised Infant with Acute Myeloid Leukemia. <i>Pediatr Dermatol.</i> 2014;31:609–610.	Study Design
Cutting KF. Impact of adhesive surgical tape and wound dressings on the skin, with reference to skin stripping. <i>J Wound Care</i> 2008; 17: 157-62.	Study Design
Denyer J: Reducing pain during the removal of adhesive and adherent products. <i>Br J Nurs.</i> 2011, 20:S28. S30-S35.	Study Design
Farris MK , Petty M , Hamilton J , Walters SA , Flynn MA . Medical adhesive related skin injury among adult acute care patients: a single-center observational study . <i>J Wound Ostomy Continence Nurs.</i> 2015;42(6):589-598.	Intervention
Maene, B. Hidden costs of medical tape-induced skin injuries. <i>Wounds UK</i> , v. 9, n. 1, p. 46–50, 2013.	Study Design
Manriquez B; Smith, G., S. . L. et al. Evaluation of a new silicone adhesive tape among clinicians caring for patients with fragile or at-risk skin. <i>Adv Skin Wound Care</i> , v. 27, n. 4, p. 163–170, abr. 2014.	Study Design
Ratliff, C. R. Descriptive study of the frequency of medical adhesive-related skin injuries in a vascular clinic. <i>J Vasc Nurs</i> , v. 35, n. 2, p. 86–89, 2017.	Intervention
Zhao, H. et al. Medical Adhesive–Related Skin Injury Prevalence at the Peripherally Inserted Central Catheter Insertion Site. <i>Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing</i> , v. 45, n. 1, p. 22–25, 2018a.	Intervention
Zhao, H. et al. Prevalence of medical adhesive-related skin injury at peripherally inserted central catheter insertion site in oncology patients. <i>The Journal of Vascular Access</i> , v. 19, n. 1, p. 23–27, 19 jan. 2018b.	Intervention
Breternitz M, Flach M, Prässler J, Elsner P, Fluhr JW. Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping. A randomized, controlled study. <i>Br J Dermatol.</i> 2007 Feb;156(2):231-40.	Intervention

### Quality assessment

To evaluate the methodological quality of the studies, the Cochrane Collaboration Risk of Bias Scale for randomized clinical trials was applied (Higgins & Green, 2011). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system was used to evaluate the level of evidence and strength of recommendation. The quality of the evidence was classified into four levels: high, moderate, low, and very low (Guyatt *et al.*, 2008c; Guyatt *et al.*, 2008a; Guyatt *et al.*, 2008b; Guyatt *et al.*, 2008d; Higgins & Green, 2011; Brasil, 2014; Toma *et al.*, 2017).

## Results

### Study selection

Four hundred eleven references were included in the selection process after duplicate removal. In the first phase, 398 of these were excluded by title and abstract. The concordance rate among the reviewers in the first phase was higher than 0.96. Of the 13 references evaluated in the second phase, only three randomized controlled trials were included (Figure 1). The study by Grove *et al.* (2014) evaluated the effect of silicone tapes and microporous tape in infants and children. We included the study by Grove *et al.* (2013) because it comprised patients older than 55 years, and the median age was 63 years, although they were healthy. Also, we included the study by Zeng *et al.* (2016) because it comprised patients at risk of developing MARSIs. The median age in this study was 62 and 63.5 years for the populations randomized to the silicone and acrylate tapes, respectively. The general characteristics and main results of the included studies are available in **Supplementary Materials – Appendix D**.

### Qualitative analysis

The studies showed a statistically significant difference in skin-stripping favoring the silicone tape (Grove *et al.*, 2013, 2014; Zeng *et al.*, 2016). Two of the three studies showed no significant difference between tapes on the formation of erythema and edema (Grove *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2016). This difference was only observed in infants and children (Grove *et al.*, 2014). The difference in pain and discomfort during tape removal was significant in two studies (Grove *et al.*, 2014; Zeng *et al.*, 2016). One study demonstrated less keratin removal with silicone tape (Grove *et al.*, 2014), and another, by the same author and funder, showed less transdermal water loss with silicone tape (Grove *et al.*, 2013). Only one of the studies showed a significant patient preference for silicone tape (Zeng *et al.*, 2016).

All three studies showed data suggesting a difference in efficacy between the two types of tapes but did not include this data in the analyzes. Two studies reported the loss of tapes (Grove *et al.*, 2013, 2014). In one, four silicone tapes and no microporous tape were lost (Grove *et al.*, 2014). In another, the author suggests that situations where the tape area might

get exposed to moisture or secretions are not suitable for the use of silicone tape (Zeng *et al.*, 2016). One study reports that the edge lifts were significantly more common with the silicone tape (Grove *et al.*, 2014). None of the studies reported the relative risk of total injuries, severe or moderate injuries, and infections, and the difference in length of hospital stay between the silicone tape and the microporous tape.

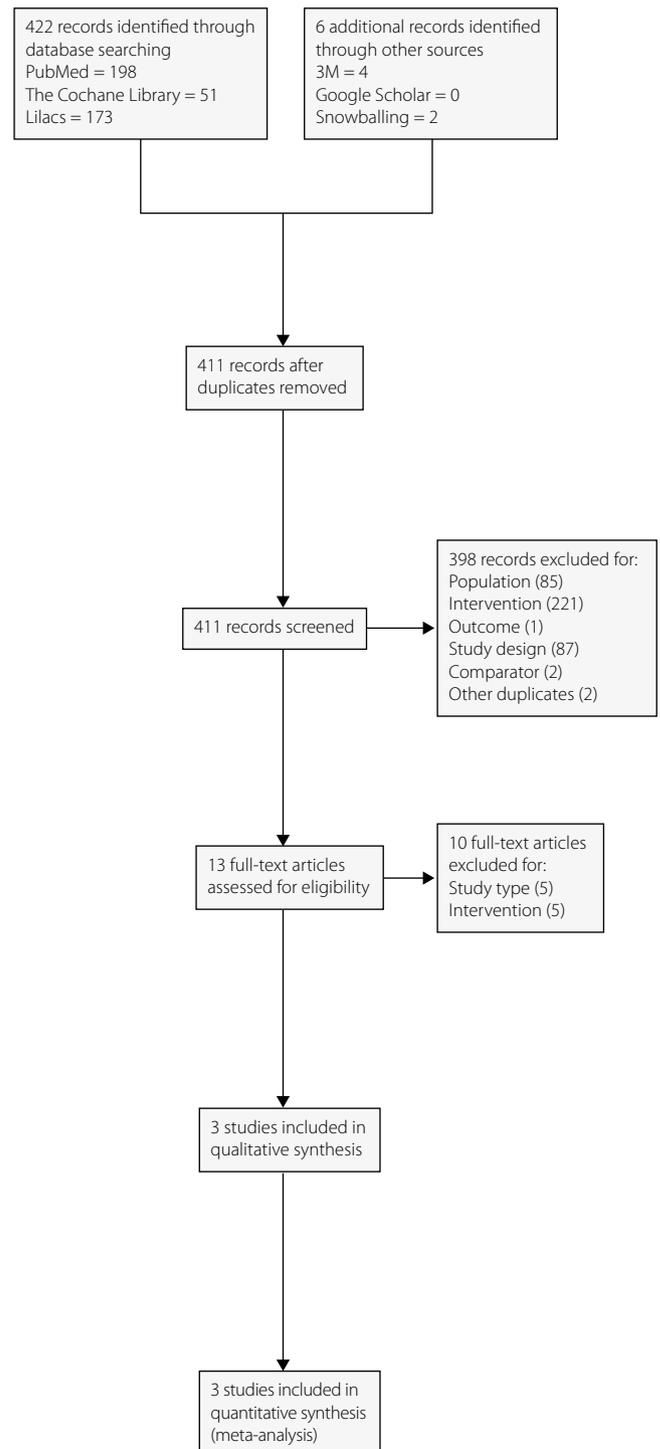


Figure 1. Study flow diagram.

**Appendix D.** General Characteristics of included studies

<b>Study</b>	<b>Grove et al., 2013</b>
General characteristics	Objectives: To compare gentleness of a silicone tape to a microporous tape. Methods: Daily placement and removal of tapes, except for weekends, in 2 of 3 loci in the forearm. Population: Healthy volunteers with I, II or III Fitzpatrick skin types. N = 28 Age: 55 or older (average: 63 years-old) Time horizon: 11 days Limitations: Data collected from healthy individuals.
Safety	<b>Erythema/Edema</b> Silicone tape: day 1 – 0.60; day 4 – 0.82; day 7 – 0.90; day 11 – 0.94. P-value<0.001 <sup>e</sup> Paper tape: day 1 – 0.73; day 4 – 0.80; day 7 – 0.97; day 11 – 1.16. P-value<0.001 <sup>e</sup> Control: day 1 – 0; day 4 – 0.02; day 7 – 0.05; day 11 – 0.13. <b>Skin stripping</b> Silicone tape: day 1 – 0; day 4 – 0.02; day 7 – 0.08; day 11 – 0.13 Microporous tape: day 1 – 0.06; day 4 – 0.39; day 7 – 0.51; day 11 – 1. Control: day 1 – 0; day 4 – 0; day 7 – 0; day 11 – 0.01.
<b>Study</b>	<b>Grove et al., 2014</b>
General characteristics	Objectives: To compare gentleness of a silicone tape to a microporous tape in healthy children and babies. Methods: One placement and removal of tapes 24-hours later. Population: Healthy children with I, II or III Fitzpatrick skin type. N = 24 Age: 6 to 48 months Sex: 13 females/11 males Time horizon: 24 hours Limitations: Data from healthy children; single placement and removal of tapes.
Efficacy	<b>Loss of tapes</b> Silicone tape: 4 Microporous tape: 0
Safety	<b>Erythema/Edema</b> Silicone tape: 0.93 ± 0.14 Microporous tape: 1.35 ± 0.11 P-value = 0.0129 <b>Skin stripping</b> Silicone tape: 0.00 Microporous tape: 0.29 ± 0.11 P-value = 0.0039 <b>Discomfort</b> Silicone tape: 0.5 Microporous tape: 3.3 P-value = 0.0002 <b>Keratin removal</b> Silicone tape: 8.7 ± 0.5 Microporous tape: 15.7 ± 1.3 P-value < 0.0001
<b>Study</b>	<b>Zeng et al., 2016</b>
General characteristics	Objectives: To compare the incidence of skin injuries and patient satisfaction of two medical tapes. Methods: Placement and removal of tapes during surgery. Population: Patients with elective surgery planned, under general anesthesia, using endotracheal tube. N = 60 Age: median = 62 and 63.5 years-old for silicone and acrylate tapes, respectively. Interventions: Silicone tape vs. Microporous tape Time horizon: 6 months Limitations: Single placement and removal; lack of standard method to place and remove tapes.
Efficacy	<b>Loss of tapes</b> Silicone tape: 1 Microporous tape: 2

Safety	<b>Erythema/Edema</b>
	Silicone tape: 33%
	None - 20
	Mild - 9
	Moderate - 1
	Severe - 0
	Extreme - 0
	Microporous tape: 50%
	None - 15
	Mild - 12
	Moderate - 2
	Severe - 1
	Extreme - 0
	<b>Skin stripping</b>
	Silicone tape: 0%
None - 30	
Mild - 0	
Moderate - 0	
Severe - 0	
Extreme - 0	
Microporous tape: 1.3%	
None - 26	
Mild - 3	
Moderate - 1	
Severe - 0	
Extreme - 0	
<b>Satisfaction</b>	
Eyelid tape	
Silicone tape: 4.53 (0.51).	
Microporous tape: 3.83 (0.69).	
P-value < 0.001	
Face tape	
Silicone tape: 4.57 (0.50).	
Microporous tape: 3.87 (0.70).	
P-value < 0.001	

<sup>a</sup>Significantly different than control; <sup>b</sup>Significantly different than control; <sup>c</sup>Significantly different than silicone tape; <sup>d</sup>Significantly different than silicone tape; <sup>e</sup>Significantly different than untreated control.

### Quantitative analysis

The data quantitatively assessed suggest that the silicone tapes are associated to less MARSIs (RR = 0.53; 95% CI = 0.30 to 0.94; p-value = 0.03; 1 study; Figure 2). No significant difference was demonstrated in terms of prevention of moderate or severe injuries, probably due to small sample sizes and number of events (RR = 0.25; 95% CI = 0.03 to 2.11; p-value = 0.20; 1 study; Figure 3). Silicone tapes produce significantly less edema/erythema response than microporous tapes in children (MD = -0.42; 95% CI = -0.60 to -0.24; p-value < 0.0001; 1 study; Figure 4), but not in

adults [MD = -0.13; 95% CI = -0.94 to 0.68; p-value = 0.75; 1 study (Grove *et al.*, 2013)]. No significant difference in preference for each tape were demonstrated considering children's parents [RR = 1.30; 95% CI = 0.71 to 2.37; p-value = 0.39; 1 study (Grove *et al.*, 2014)] or adult patients [RR = 2.40; 95% CI = 0.90 to 5.88; p-value = 0.06; 1 study (Grove *et al.*, 2013)]. Patient satisfaction score was higher for the silicone tape than microporous tape, though [EYELIDS: MD = 0.70; 95% CI = 0.39 to 1.01; p-value < 0.0001; 1 study; FACE: MD = 0.70; 95% CI = 0.39 to 1.01; p-value < 0.0001; 1 study (Zeng *et al.*, 2016)].

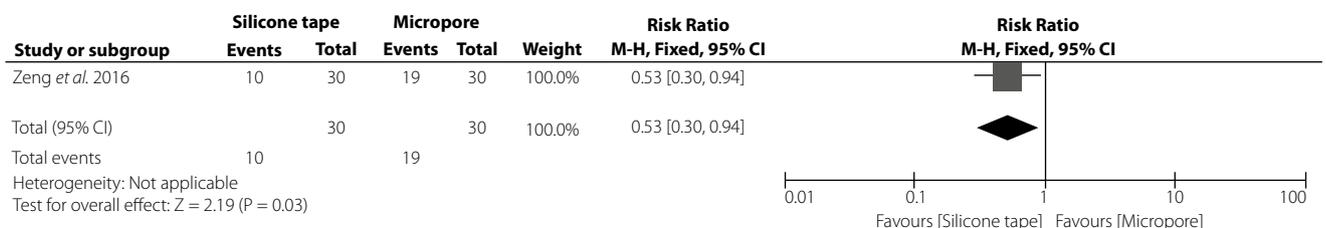


Figure 2. Incidence of injuries on patients with fragile skin.

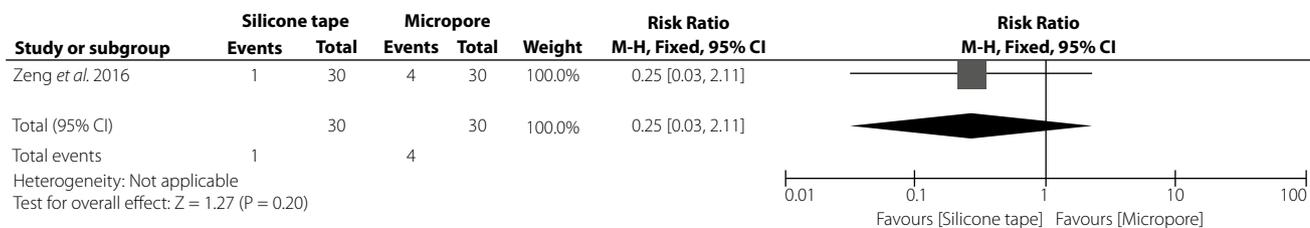


Figure 3. Incidence of moderate or severe skin injuries in patients with fragile skin.

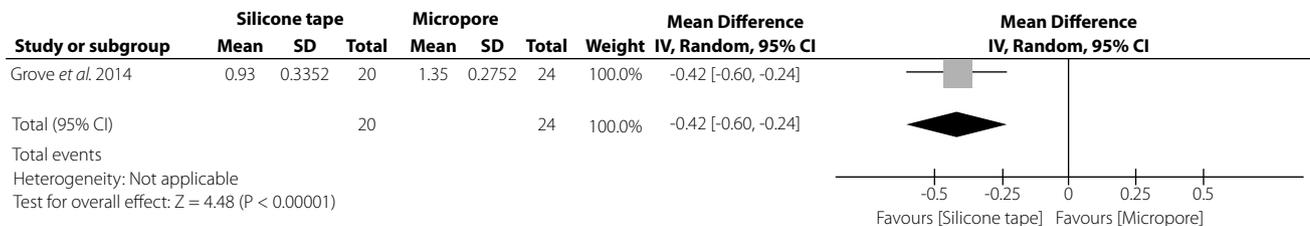


Figure 4. Erythema and edema response to a single application and removal of tapes in patients with fragile skin.

Quality assessment

In general, we found low risk of bias for random sequence generation and incomplete outcome data. Still, a high risk of bias for the masking of participants, personnel, and data assessors, and selective reporting were observed. Two of the three studies were funded by 3M (Grove *et al.*, 2013, 2014), producer of the 3M™ Kind Removal Silicone Tape, and the other did not report sources of funding (Zeng *et al.*, 2016) (Figure 5). The quality assessment of the evidence and the recommendation strength through GRADE indicated that the level of evidence is very low and that the recommendation is weak in favor of the technology for all assessed outcomes (Supplementary Materials – Appendix E).

Discussion

This systematic review presented data that do not conclusively demonstrate the efficacy and safety advantages of silicones tapes compared to microporous tapes when used to affix materials in patients with fragile skin or high-risk of injury. Notably, there appears to be some advantage for the silicone tape in terms of safety, but this was not demonstrated with outcomes of interest such as the relative risk of injury and severe injury, infections, length of hospital stay, sepsis, or even mortality. Although the silicone tape shows significant results for some of the outcomes presented (e.g., skin-stripping, transepidermal water loss, and keratin removal from the skin), the clinical significance of the findings is uncertain.

In December 2012, a group of 23 experts was assembled to develop a consensus on the assessment, prevention, and treatment of MARSIs. This meeting was funded by 3M. The consensus recommended the use of silicone tapes, based on evidence that silicone adhesives are associated with a lower rate of skin injuries because of their properties. Some of the presented advantages of these products were: lower surface tension and constant adhesion in time, which generate a lower risk of skin-stripping; less propensity to remove epidermal cells; less discomfort during removal; and the fact that they are repositionable. But they alert caution in attaching it to some materials (e.g., silicone, plastic), and tubes because of the risk of tape losses (McNichol *et al.*, 2013). This consensus predates the publication of the clinical trials included in this review.

Cutting (2008) conducted a review focusing on the occurrence of injuries associated with surgical tapes and dressings and their possible impact on patients, especially the elderly and patients with skin fragility. According to the author, the removal of acrylate, hydrocolloid, polyurethane,

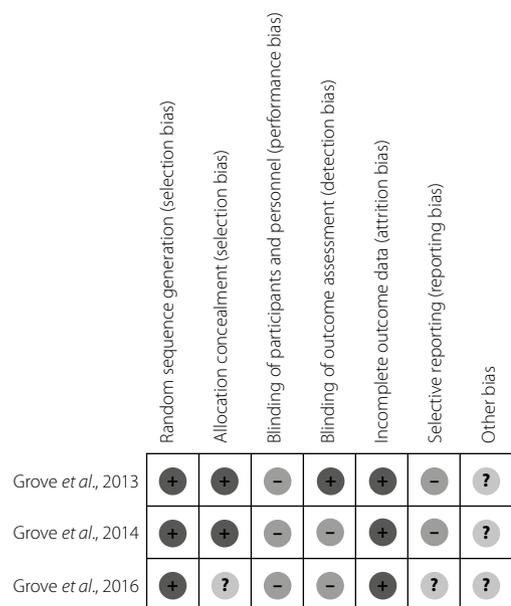


Figure 5. Risk of bias of included studies.

Appendix E. GRADE assessment of outcomes

Outcome	Number of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Clinically relevant outcomes?	Great magnitude of effect?	Confounder that favors the intervention?	Dose-response gradient?	Conflicts of interest declared?	Quality of evidence	Strength of recommendation
Incidence of injuries	1	-	+	-	-	+	+	+	-	+	Very Low	↑?
Incidence of moderate/severe injuries	1	-	+	-	-	+	+	+	-	+	Very Low	↑?
Severity of edema/erythema after a single application/removal of the tape	2	-	+	-	-	+	-	+	-	+	Very Low	↑?
Severity of skin stripping after a single application and removal of the tape	2	-	+	-	-	+	-	+	-	+	Very Low	↑?
Preference for each tape	2	-	+	-	-	-	-	+	-	+	Very Low	↑?
Satisfaction with each tape	1	-	+	-	-	-	+	+	-	+	Very Low	↑?

and zinc oxide adhesives can cause trauma and pain, while silicone adhesives provide a safe and effective level of adhesion that, unlike acrylates, does not increase over time. The author makes a strong recommendation for silicone adhesives since, according to him, it has been shown that its removal is atraumatic and painless in curative studies in children, neonates, and adults with a variety of injuries and skin problems (Cutting, 2008). The pain and discomfort data were consistent with the findings of this review; however, this outcome is not adequate for the evaluation of the incorporation of the silicone tapes, as it has not been demonstrated that this pain and discomfort are clinically significant in any of the included studies.

There is a patients' preference for silicone tapes compared to acrylate tapes reported in one study (Zeng *et al.*, 2016). From another perspective, Manriquez *et al.* (2014) evaluated the satisfaction of clinical professionals with the adhesive tapes used in their work environment. They found that 92% (N = 196/213) of the respondents preferred to use silicone tape, and 90.2% (N = 184/204) would be willing to change the tape they use for the silicone ones. Most respondents said they had no problem with the use of silicone tape (75.1%, N = 185). Of those who reported problems, the most commons were sliding [N = 33 (40.7%)] and low initial adherence [N = 25 (30.9%)]. Some professionals reported skin irritation or injury [N = 13 (16.0%)]. Silicone tapes were considered better or much better

compared to the tapes used by the professionals on issues of skin irritation, pain on removal, initial adhesion to dry skin, good adherence to gauze and tubes, and total performance, among other aspects. This study was not comparative, randomized, or blinded and it was also funded by 3M (Manriquez *et al.*, 2014).

The outcomes found in the included studies are inadequate to support decision making. They are typically intermediate outcomes with poor linkage to outcomes, such as transepidermal water loss, skin-stripping, keratin removal, pain, user satisfaction, and professional preference. In general, the sample sizes and time horizons were small, and two of the three studies were conducted in healthy individuals. The population of infants and children showed a statistically significant difference in the occurrence of edema and erythema, unlike other populations, which is possibly associated with the greater fragility of the skin of these patients. None of the studies selected a population of preterm neonates, limiting the use of these data for this particular decision (Grove *et al.*, 2013, 2014). The quality of the included studies was low, the level of evidence was also very low, and the strength of recommendation was weak regarding the technology. The relative risk of injury was not reported in the studies, so it had to be estimated from the study by Zeng *et al.* (2016), in which the skin injuries were evaluated in patients undergoing surgery under general anesthesia. Data from a single application and removal has minimal importance for assessing a scenario of real-world hospitalization. The difference

in the populations and data presentation between trials did not allow data to be aggregated in a meta-analysis.

## Conclusion

The evidence suggests that silicone tapes may be gentler to patients' skin than microporous tapes. However, the studies were not conducted with a population of interest, and the outcomes are not ideal for decision making. No data have been found to justify the argument that silicone tapes reduce infections, sepsis, or risk of death. The studies have very few participants, a short time horizon, and the quality of evidence is very low. Some consensus recommend the use of silicone tapes to avoid injury, but 3M funded these. In conclusion, there is insufficient information to allow the recommendation of silicone tapes to prevent skin injuries compared to microporous tapes. Larger, longer, and methodologically better studies are necessary to demonstrate the suggested advantage.

## References

- Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. 2003. Available at: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/2003/L10.741.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2003/L10.741.htm).
- Chang YY, Carville K, Tay AC. The prevalence of skin tears in the acute care setting in Singapore. *Int Wound J*. 2016;13(5):977-83. doi: 10.1111/iwj.12572
- Cutting KF. Impact of adhesive surgical tape and wound dressings on the skin, with reference to skin stripping. *J Wound Care*. 2008;17(4):157-8, 160-2. doi: 10.12968/jowc.2008.17.4.28836
- Denyer J. Reducing pain during the removal of adhesive and adherent. *Br J Nurs*. 2011;20(15):S28, S30-5. doi: 10.12968/bjon.2011.20.Sup8.S28
- Eichenfield LF, Hardaway CA. Neonatal dermatology. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(5):471-4.
- Farris MK, Petty M, Hamilton J, Walters SA, Flynn MA. Medical Adhesive-Related Skin Injury Prevalence Among Adult Acute Care Patients: A Single-Center Observational Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015;42(6):589-98. doi: 10.1097/WON.0000000000000179
- Grove GL, Zerweck CR, Ekholm BP, Smith GE, Koski NI. Randomized comparison of a silicone tape and a paper tape for gentleness in healthy children. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(1):40-8. doi: 10.1097/01.WON.0000436669.79024.b0
- Grove GL, Zerweck CR, Houser TP, Smith GE, Koski NI. A randomized and controlled comparison of gentleness of 2 medical adhesive tapes in healthy human subjects. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2013;40(1):51-9. doi: 10.1097/WON.0b013e318276f2a4
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. Available at: <http://handbook.cochrane.org>.
- Konya C, Sanada H, Sugama J, Okuwa M, Kamatani Y, Nakagami G, et al. Skin injuries caused by medical adhesive tape in older people and associated factors. *J Clin Nurs*. 2010;19(9-10):1236-42. doi: 10.1111/j.1365-2702.2009.03168.x
- Maene B. Hidden costs of medical tape-induced skin injuries. *Wounds UK*. 2013;9(1):46-50.
- Manriquez S, Loperfido B, Smith G. Evaluation of a new silicone adhesive tape among clinicians caring for patients with fragile or at-risk skin. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27(4):163-70. doi: 10.1097/01.ASW.0000444646.43044.df
- McNichol L, Lund C, Rosen T, Gray M. Medical adhesives and patient safety: state of the science: consensus statements for the assessment, prevention, and treatment of adhesive-related skin injuries. *Orthop Nurs*. 2013;32(5):267-81. doi: 10.1097/NOR.0b013e3182a39caf.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Noonan C, Quigley S, Curley MA. Skin integrity in hospitalized infants and children: a prevalence survey. *J Pediatr Nurs*. 2006;21(6):445-53. doi: 10.1016/j.pedn.2006.07.002
- Ratliff CR. Descriptive study of the frequency of medical adhesive-related skin injuries in a vascular clinic. *J Vasc Nurs*. 2017;35(2):86-89. doi: 10.1016/j.jvn.2017.01.001
- Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM, orgs. *Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências*. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017.
- Zeng LA, Lie SA, Chong SY. Comparison of medical adhesive tapes in patients at risk of facial skin trauma under anesthesia. *Anesthesiol Res Pract*. 2016;2016:4878246. doi: 10.1155/2016/4878246
- Zhao H, He Y, Huang H, Ling Y, Zhou X, Wei Q, et al. Prevalence of medical adhesive-related skin injury at peripherally inserted central catheter insertion site in oncology patients. *J Vasc Access*. 2018a;19(1):23-27. doi: 10.5301/jva.5000805
- Zhao H, He Y, Wei Q, Ying Y. Medical Adhesive-Related Skin Injury Prevalence at the Peripherally Inserted Central Catheter Insertion Site: A Cross-sectional, Multiple-Center Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018b;45(1):22-25. doi: 10.1097/WON.000000000000394FIGURES

# Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar

*Real-world evidence in decision-making process: analysis from the Brazilian private healthcare system perspective*

André Ballalai<sup>1</sup>, Nadja Nara Rehen de Souza<sup>2</sup>, Janay Faria de Almeida da Silva<sup>3</sup>, Marina Moreira Suavinha<sup>4</sup>, Cláudia de Freitas Sousa<sup>5</sup>, Tássia Cristina Decimoni<sup>6</sup>, Camila Rufino<sup>6</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p283-95

## Palavras-chave:

tomada de decisões, dados de mundo real, reembolso de seguro de saúde, saúde suplementar, produtos biológicos

## Keywords:

decision making, insurance, health, reimbursement, supplemental health, biological products

## RESUMO

O debate sobre a necessidade de melhoria da utilização de recursos em saúde fez aumentar o interesse em evidências do mundo real (EMR) nos últimos anos. No sétimo congresso Latino-Americano da Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos, diferentes palestrantes exploraram como o manejo desses dados pode auxiliar no processo de tomada de decisão. Quatro membros representando diferentes segmentos do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) brasileiro foram convidados a participar de um painel de especialistas, a fim de entender suas percepções sobre o assunto. O nível de confiança na informação atualmente disponível variou entre 70% e 90% e os dados são utilizados na rotina de tomada de decisão. Considerando a utilização de evidências para prever decisões, os especialistas relatam não existir uma matriz institucional, mas que as informações existentes são utilizadas na construção de modelos preditivos por meio da criação de pacotes de serviços. A priorização da tomada de decisão é hoje essencialmente baseada em estimativas de custos. Apesar disso, são observadas diferentes situações em que dados de mundo real podem balizar esse processo. Existiu consenso de que uma mudança de paradigmas está ocorrendo e que esses processos representam um futuro plausível. O uso de EMR é de grande importância no processo de tomada de decisão na perspectiva do SSS e, acima de tudo, no suporte de modelos de saúde baseados em valor, sendo recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar como um pilar estratégico para a sustentabilidade do sistema.

## ABSTRACT

The debate about the needs for healthcare resource utilization improvement has been soaring during the last years. As a result, discussions on enhancements of the decision-making process through the leverage of real-world evidence (RWE) has also been fostered. In the 7th Latin American congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, different speakers explored how the management of these data support real-life healthcare decisions. Four members representing different segments from the Brazilian Supplementary Healthcare System (SHS) were invited to participate on an expert panel in order to understand their perceptions on this subject. The confidence level on available data ranges from 70% to 90% and information is used on decision-making routine. When the use of real-world evidence to predict decision was considered, panelists reported the absence of an institutional decision matrix, but that existing information is used to build predictive models through the creation of service packages. The prioritization of decision-making today is essentially based on the estimation of costs. However, different situations in which real-world data can

Recebido em: 19/11/2019 Aprovado para publicação em: 09/12/2019

1. IQVIA INC, USA

2. Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais (Planserv), Salvador, BA, Brasil

3. Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

4. São Francisco, SP, Brasil

5. GEAP Saúde, Brasília, Brasil

6. Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil

**Instituição onde o trabalho foi executado:** Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

**Congressos onde o estudo foi apresentado:** Não foi apresentado até o momento.

**Declaração:** Este estudo foi financiado pela Janssen-Cilag Farmacêutica.

**Autor correspondente:** Camila Rufino, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Av. Pres. Juscelino Kubitschek, 2041. Complexo JK – Torre B – 7º andar – N4. CEP: 04543-011 – São Paulo, SP, Brasil. Telefone: +55 11 99149-4211. E-mail: crufino@its.jnj.com

guide this process are observed. There was a consensus on a paradigm shift ongoing and that these processes represent a plausible future. The use of RWE is of great importance on decision-making process from the SHS perspective and, above all, in a support of value-based healthcare model which is recommended by Brazilian private agency (ANS) as the strategic pillar to system sustainability.

## Introdução

O uso de evidências de ensaios clínicos randomizados (ECRs) está estabelecido como o padrão para determinar a eficácia e o perfil de segurança de intervenções em saúde. No entanto, já é amplamente aceito pela comunidade científica que ECRs limitam a população estudada em relação a diversos critérios, distanciando-se da realidade da prática clínica (Concato *et al.*, 2000). Esses estudos contam com subpopulações homogêneas e seletas e, geralmente, são conduzidos sob circunstâncias ideais e controladas, o que pode não se estender necessariamente à população geral, heterogênea, com necessidades complexas de cuidados médicos, comorbidades múltiplas e/ou que faz uso concomitante de medicamentos não previstos no tratamento de uma doença (Katkade *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018). Além disso, no contexto dos gestores de saúde, ainda há outras questões relevantes para a tomada de decisão como duração, custos e dificuldade de generalização dos achados. Isso ratifica a importância da busca por informações alternativas que auxiliem em processos, como na implementação de novas diretrizes para as operadoras de saúde (Franklin & Schneeweiss, 2017; Sherman *et al.*, 2016).

Nesse contexto, surge o interesse em dados de mundo real. A expressão “dados de mundo real” vem sendo amplamente utilizada por diferentes setores da assistência à saúde e está relacionada à informação derivada de diferentes fontes fora do contexto de ensaios clínicos tradicionais, o que pode incluir bases de dados eletrônicas, dados oriundos de contas médicas, de sistemas de prontuários eletrônicos, registros de produtos ou doenças, dados coletados por meio de dispositivos pessoais ou aplicativos de saúde, além daqueles gerados em estudos observacionais tanto retrospectivamente quanto prospectivamente. Portanto, são provenientes, na maioria das vezes, de fontes associadas ou utilizadas na prática clínica de rotina (Sherman *et al.*, 2016).

Somado a isso, nos últimos anos, verifica-se uma tendência de órgãos regulatórios internacionais reconhecerem os estudos de mundo real como importantes repertórios de evidências científicas. Tem sido proposto o uso dessas evidências para a tomada de decisão em diferentes situações, tais como para aprovação primária (medicamentos novos), indicações secundárias (expansão da indicação ou da população), vias alternativas (uso de biomarcadores como desfechos clínicos, reivindicação de eficácia, ampliação da população) e segurança (avaliação pós-comercialização, resposta regulatória rápida a um alerta de segurança) (Franklin *et al.*, 2019).

No entanto, apesar desse crescente interesse, há ainda divergência entre diferentes perfis de tomadores de decisão sobre a origem e o grau de confiabilidade das evidências

de mundo real e sua utilidade (Makady *et al.*, 2017). Somado a esse contexto, há também discussões legais a respeito de todo o espectro da proteção e privacidade dos dados em saúde. Por lei, determina-se que esse tipo de dado siga padrões mais rígidos que os dos demais, como é o caso do *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) nos Estados Unidos e da mais recente regulação de proteção de dados que vem sendo implementada na Europa (Annas, 2003; European Union, 2018).

Alguns autores têm se dedicado a entender como o processo de uso das evidências de mundo real está acontecendo. Em países da América do Norte, esse tipo de evidência tem sido utilizada especialmente para avaliação de segurança, manejo da utilização de tecnologias e análises de custo, porém, ainda em menor frequência, para a tomada de decisão sobre incorporação ou aprovação de novas tecnologias (Hampson *et al.*, 2018; Husereau *et al.*, 2019; Malone *et al.*, 2018). No Oriente Médio, há ainda um entendimento de que o uso desses dados para a tomada de decisão é insuficiente, porém há um crescente interesse pelo tema (Akhras *et al.*, 2019). Justo *et al.* (2019) apresentaram uma revisão sistemática com a finalidade de entender o uso de dados de mundo real na América Latina e relataram maior utilização para análise de segurança e geração de dados epidemiológicos e, em menor frequência, para a tomada de decisão sobre tecnologias em saúde ou negociações de preço (Justo *et al.*, 2019).

Sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), a importância do tema é crescente. Atualmente, o SSS atende a aproximadamente 47 milhões de brasileiros, o que corresponde a cerca de 24% da população do país. Destes, em torno de 70% dos beneficiários estão afiliados a planos de saúde na modalidade empresarial. Dessa forma, o número de beneficiários do sistema tem forte relação com as taxas de empregos formais (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019a; Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019b). Dada sua amplitude de cobertura e relevância assistencial, entender o processo de tomada de decisão sob essa perspectiva se faz fundamental.

Considerando o contexto apresentado, especialistas no tema se reuniram durante o Congresso Latino-Americano da Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; ISPOR) para discutir a importância, barreiras e oportunidades para uso de dados de mundo real na tomada de decisão.

Este trabalho tem a finalidade sumarizar as tendências apresentadas neste congresso e capturar a percepção dos gestores sobre o tema no Brasil.

## Métodos

No período entre 12 e 14 de setembro de 2019, ocorreu a sétima edição Latino-Americana do congresso da ISPOR. Esse evento ocorre com frequência bienal e é o principal canal de disseminação do estudo da farmacoeconomia na América Latina.

A primeira plenária intitulada *"The role of data supporting an effective decision-making process"* teve por objetivo explorar como o manejo desses dados pode influenciar as decisões em saúde e a alocação em recursos na América Latina. A discussão contou com a participação de cinco palestrantes:

- Manuel Antonio Espinoza, MD MSc PhD, *Pontificia Universidad Católica*, Santiago, Chile (moderador).
- Rafael Alfonso-Cristancho, MD, PhD, MSc, GlaxoSmithKline plc., Estados Unidos.
- Edson Amaro, MD, PhD, Hospital Israelita Albert Einstein, Brasil.
- William H Crown, PhD, OptumLabs, MA, Estados Unidos.
- Oscar Espinosa, MSc, *Institute of Technology Assessment in Health*, Bogota, Colômbia.
- Lucinda Orsini, ISPOR, Estados Unidos.

Os palestrantes apresentavam perfis distintos, sendo provenientes da academia, indústria farmacêutica, hospitais (prestador de serviço), consultorias especializadas na análise e manejo de informações, institutos de avaliação de tecnologia em saúde e membros da ISPOR, possibilitando um debate com diferentes visões sobre o tema.

### **Perspectiva de tomadores de decisão do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro**

A fim de entender a importância do uso de dados de mundo real para o processo de tomada de decisão sob a perspectiva do SSS brasileiro, quatro representantes dos diferentes modelos assistenciais (autogestão, autarquia, cooperativa e me-

dicina de grupo) desse sistema foram convidados a assistir a plenária apresentada durante o congresso da ISPOR América Latina e, posteriormente, debater sobre o tema e o seu uso na prática diária de tomada de decisão. O formato adotado para a discussão foi um painel de especialistas com moderação de um consultor especialista no tema.

Foram desenvolvidas seis perguntas (Quadro 1) a partir dos direcionamentos discutidos pelos palestrantes durante a plenária do congresso, as quais foram debatidas pelos gestores brasileiros a fim de identificar a percepção em relação aos temas, barreiras e oportunidades, além de tendências sobre o assunto.

### **Análise complementar**

Com propósito de ampliar o estudo e validar as percepções capturadas inicialmente, uma análise suplementar foi conduzida por consultor especialista no assunto, que participou da discussão com os gestores brasileiros. A pesquisa foi enviada a 20 outros gestores de operadoras de saúde no período de 15/09/2019 a 30/10/2019. Foi utilizado um questionário *online* (Anexo 1), composto por quinze perguntas, todas de múltipla escolha e/ou de *ranking* de atributos por meio de três dimensões (Quadro 2). As análises e os resultados desse estudo foram utilizados de maneira agregada exclusivamente para o desenvolvimento dessa publicação e em caráter de confidencialidade.

## Resultados

### **Discussão 1 – Percepções atuais e mudança de paradigmas**

A plenária do congresso foi iniciada com uma discussão sobre a evolução dos dados e dos métodos para a geração de evidência de mundo real, destacando o uso de tecnologias como inteligência artificial e *machine learning*. Na percepção dos gestores brasileiros, esses são temas importantes, mas ainda distantes da realidade. Os desafios atuais permanecem centrados no acesso, integração ou uso de sistemas computadorizados.

**Quadro 1.** Perguntas norteadoras da discussão com gestores brasileiros

Pergunta 1	O primeiro palestrante apresentou tendências que suportarão a geração de dados de mundo real. Qual é sua visão sobre isso?
Pergunta 2	O segundo palestrante apresentou desafios relacionados aos estudos de mundo real. Defendeu que hoje existem muitos dados, muitas informações em potencial, mas questionou como gerar informações válidas. Qual é a sua opinião sobre isso?
Pergunta 3	O terceiro palestrante estruturou cada tipo de fonte de evidências e definiu a melhor aplicabilidade da informação para a tomada de decisão. Qual sua opinião sobre essa forma de avaliação?
Pergunta 4	O quarto palestrante apresentou modelos preditivos que contribuem para antecipar desfechos como nas decisões de uso de recurso apoiando o direcionamento de atividades e orientando a tomada de decisão no hospital. Qual é sua opinião sobre isso?
Pergunta 5	O quinto palestrante desafiou o atual modelo de avaliação de dados trazendo uma provocação para tomada de decisão em menor tempo com a maior assertividade possíveis. Para isso, apresentou como possibilidade o uso de dados de mundo real e questionou como a indústria farmacêutica pode contribuir nesse processo. Qual é sua opinião sobre isso?
Pergunta 6	Considerando a discussão sobre utilização de dados de vida real no processo de decisão, como você aplicaria essa abordagem dentro do tema de imunobiológicos?

**ANEXO I – Questionário análise adicional****Utilização de evidências de mundo real no sistema de saúde suplementar brasileiro****Identificação**

1. Você concorda com os termos acima ao fazer parte do estudo?
- Caso tenha interesse em receber o resultado completo do estudo, por favor deixe o seu contato (*e-mail* preferencialmente) para que possamos entrar em contato futuramente enviando a análise completa do estudo.
- Suas informações e contato serão mantidos em caráter sigiloso e de acesso restrito e exclusivo ao pesquisador que está liderando o estudo.*
2. Dados para envio do resultado do estudo (opcional):
- Nome (opcional)
- Empresa (opcional)
- E-mail* (opcional)
- Número de telefone (opcional)
3. Qual a sua função atual dentro da operadora de saúde?
- Auditor/Consultor de contas médicas (terceiro/independente)
- Auditor/Consultor de contas médicas (interno/CLT)
- Gestor de auditoria médica/contas de autocusto
- Gestor clínico/médico
- Gestor de operações/regulação
- Gestor de relacionamento com clientes/comercial
- Gestor de relacionamento com clientes/comercial

**Dimensão 1 – Informações descritivas da operadora de saúde**

*As informações desta seção inicial serão utilizadas exclusivamente para fins de análise de subgrupos quando relevantes.*

1. Qual é a classificação da operadora de saúde segundo a ANS?
- Seguradora
- Medicina de grupo
- Cooperativa médica
- Autogestão
- Filantropia
- Autarquia (não regulada pela ANS)
2. Qual o tamanho atual da operadora com base no número de afiliados ativos?
- 0 a 9.999
- 10.000 a 49.999
- 50.000 a 149.000
- 150.000 a 499.999
- 500.000 a 1.499.999
- 2.000.000 ou mais
3. A sua operadora tem rede própria e/ou estrutura verticalizada?
- Sim, altamente verticalizada
- Sim, parcialmente verticalizada
- Não

**Dimensão 2 – Uso atual/futuro de evidências de mundo real**

*Nesta seção vamos abordar a utilização dos dados de mundo real da sua operadora no processo de tomada de decisão.*

*Responda às perguntas considerando a utilização das informações/dados internos da operadora que atualmente você é parte.*

1. Você utilizou dados de mundo real em análises internas ou para o suporte da tomada de decisões incluindo cobertura, autorizações ou atualização de formulários/protocolos/diretrizes nos últimos 3 anos?
- Sim
- Não

**Utilização de evidências de mundo real no sistema de saúde suplementar brasileiro**

2. Dos processos descritos abaixo, quais destes você já utilizou dados de mundo real?

*Assinale mais de uma alternativa em caso de múltiplas opções*

- Levantamento de custos/utilização de recursos para análises financeiras/gerências internas.
- Levantamento de custos/utilização de recursos para suportar negociações com provedores, fabricantes e/ou distribuidores
- Avaliação de utilização de recurso e desfechos durante o processo de autorização de cobertura
- Estudos de economia da saúde para o desenvolvimento e atualização de formulários, protocolos e diretrizes internas
- Estudos de economia da saúde para a análise de inclusão de procedimentos/medicamentos não listados no ROL da ANS
- Estudos de mundo real e economia da saúde para fins acadêmicos (e.g. publicações, simpósios e congressos)
- Análises estatísticas preditivas e/ou utilizando metodologias de inteligência artificial para o suporte na tomada de decisão

3. Atualmente, você utiliza dados de mundo real durante o processo de avaliação/autorização de cobertura?

- Nunca utilizei
- Poucas vezes e/ou casos em específicos
- Consideravelmente, em casos que julgo necessário como informação de suporte
- Sempre utilizo dados de mundo real durante a análise de autorização de cobertura

4. Atualmente, você utiliza dados de mundo real para definir/atualizar formulários, protocolos e diretrizes?

- Nunca utilizei
- Poucas vezes e/ou em formulários, protocolos, e diretrizes específicas
- Consideravelmente, em casos que julgo necessário como suporte
- Sempre utilizo dados de mundo real da minha operadora para desenvolver/atualizar formulários, protocolos ou diretrizes

5. Qual é o seu grau de confiabilidade na utilização dos dados de mundo real da sua operadora durante o processo de tomada de decisão?

- Não confio: *não me sinto confortável em usar evidências de mundo real para tomar decisões*
- Pouco confiável: *utilizo evidências de mundo real em ocasiões específicas quando outras opções não estão disponíveis*
- Confiável: *confio nos dados de mundo real disponíveis, porém utilizo como uma ferramenta de suporte a outras fontes principais como dados clínicos e estudos randomizados*
- Muito confiável: *utilizo dados de mundo real sempre que disponíveis, e em algumas vezes utilizo esses dados como fonte principal para a tomada de decisão*

6. Quais os principais motivos influenciam no grau de confiabilidade dos dados de mundo real da sua operadora? *Ordene as opções de forma que a primeira seja o fator mais impactante e a última, o menos impactante*

- Tamanho da amostra disponível comparada com o universo da operadora
- Grau de completude dos dados (e.g. campos relevantes não preenchidos e/ou com baixa taxa de preenchimento)
- Problemas no processo de *input* dos dados por parte do profissional de saúde envolvidos no processo (e.g. erros de digitação, preenchimento imparcial dos dados, campos com valores genéricos etc.)
- Rastreabilidade do histórico longitudinal do paciente é pouco representativo (tempo de jornada disponível dentro da base de dados)

**Dimensão 3 – Disponibilidade e utilização de evidências de mundo real dentro da operadora**

*Nesta seção, vamos abordar temas relacionados à qualificação dos dados de mundo real, seu grau de disponibilidade, assim como os processos internos para a utilização desses dados*

1. Qual é o grau de disponibilidade de dados de mundo real dentro da sua operadora?

- Não está disponível/Acesso restrito
- Pouco disponível/Acesso restrito: *existem dados, porém com acesso restrito/difícil acesso (e.g. prontuários em papel, formato eletrônico muito antigos, não existe interface para extrair os dados do sistema)*
- Pouco disponível/Não estruturado: *os dados estão disponíveis em bancos de dados distintos e sem nenhuma estruturação e/ou padronização e requer autorização prévia para sua utilização*
- Parcialmente disponível/Não estruturado: *uma parcela dos dados está disponível para utilização, porém exige esforço considerável de estruturação, organização e limpeza previamente a sua utilização*
- Disponível/Pouco estruturado: *a maioria dos dados está disponível, porém apenas uma parcela de maneira estruturada, o que requer trabalho extensivo de organização e limpeza dos dados antes da análise gerencial*
- Disponível/Estruturado: *dados estão estruturados, porém sem integração com sistema de análise (e.g. bases de dados precisam ser carregadas manualmente em ferramentas de análise)*

**Quadro 2.** Dimensões analisadas por meio do questionário enviado aos gestores incluídos na análise

Dimensão 1	Informações descritivas da operadora de saúde	Três questões
Dimensão 2	Uso atual/futuro de evidências de mundo real	Seis questões
Dimensão 3	Disponibilidade e utilização de evidências de mundo real dentro da operadora	Seis questões

Sobre o tema, as opiniões foram divergentes, variando de acordo com o tipo de assistência à saúde em que o gestor lida na sua prática. Considerando a perspectiva de gestores de autarquia e medicina de grupo, existe atualmente uma dificuldade de acesso ao dado por diferentes razões como a legislação vigente, a inexistência de bases de dados integradas e gestão dos dados por serviços terceirizados, porém, houve tentativas anteriores de implementação do uso de sistemas computadorizados. Já sob a perspectiva de sistemas verticalizados e de autogestão, existe planejamento de implementação atual ou futura do uso de tecnologias para geração de dados. Apesar das divergências, houve consenso sobre a importância da geração de informação de maneira sistematizada para a tomada de decisão.

Nessa perspectiva, houve consenso sobre a necessidade de mudança de cultura para que o uso de tecnologia de informação e a construção de um conjunto de dados para a tomada de decisão possam ser implementados nos diferentes modelos de assistência. Alguns estão já em processo de estruturação e outros ainda não, porém, a mudança de paradigma no processo de produção de informação é um consenso. Além disso, ideias de inovação são bem vistas e estimuladas, especialmente no modelo verticalizado.

### **Discussão 2 – Confiança nos dados disponíveis para a tomada de decisão**

No segundo momento da plenária do congresso, discutiu-se que, com a crescente disponibilidade de informações, há uma maior preocupação com a qualidade dos dados. Diferentes obstáculos podem ser encontrados quando se deseja entender o conjunto de informações, como a infraestrutura e a tecnologia disponíveis, motivos legais como proteção à informação, ausência de pessoal capaz para trabalhar o dado, ou ausência de possibilidades metodológicas para coleta de maneira sistematizada.

Considerando os dados atualmente disponíveis para a tomada de decisão, os gestores brasileiros foram convidados a refletir sobre o grau de confiança nessas informações. O nível de confiança no dado atualmente disponível varia de 70% a 90% entre os participantes do painel. Apesar de não haver confiança absoluta, em geral, a informação é considerada para a tomada de decisão. Todos os dados atualmente disponíveis passam por processo de auditoria e, por isso, mes-

mo quando algum erro na informação é encontrado, estes são utilizados para ajuste de condutas ou processos internos. A ausência de confiança na informação disponível, mesmo sendo reduzida (variando de 10% a 30%), está geralmente relacionada a dados incompletos ou insuficientes.

### **Discussão 3 – Tomada de decisão propriamente dita com base em dados de mundo real**

A informação atualmente disponível é utilizada para o processo de tomada de decisão, mesmo não existindo uma completa confiança. Esses dados são utilizados para diferentes tipos de decisões, tais como definição de investimentos, de protocolos clínicos e possibilidade de verticalização do cuidado. Em alguns casos, a disponibilidade de informações do histórico do paciente possibilita a tomada de decisão que considere não somente a relação custo-efetividade, mas o entendimento de cada caso de maneira individual, como citado pela representante de uma autogestão. Além disso, a disponibilidade de informação permite conhecer a realidade dos beneficiários da operadora e possibilita uma posterior melhor alocação de recursos, mesmo quando o orçamento é reduzido.

A priorização da tomada de decisão é, em geral, baseada em estimativas de custos. Apesar disso, foram observadas diferentes situações em que os dados de mundo real podem balizar esse processo. Por exemplo, com a finalidade de evitar pagamentos mediante judicialização, as operadoras incorporam tecnologias não obrigatórias e acompanham a sua utilização por meio de dados de mundo real. Isso permite a avaliação em longo prazo sobre a necessidade de manutenção de diversas incorporações.

Considerando diferentes desfechos para a tomada de decisão, além do custo do medicamento propriamente dito, podem ser consideradas características como comodidade posológica e a efetividade do medicamento. A decisão pela cobertura de determinada tecnologia pode ainda ser tomada por uma equipe de especialistas que avaliam a necessidade de cada caso.

Mudanças nos modelos de tomada de decisão vêm sendo propostas, inclusive entre os gestores participantes do painel, possibilitando a observação de outros desfechos que não aqueles usualmente utilizados em ensaios clínicos. Dessa forma, foi possível verificar o fenômeno de transição de modelos de negociação financeiros majoritariamente baseados nos modelos de reembolso “*fee for service*” para estratégias mais modernas de negociação baseadas em valor (Figura 1), assim como uma tendência na maior adoção de acordos de *risk-sharing* – movimento que tem alta correlação com a disponibilidade de dados de mundo real, uma vez que algumas das estratégias são fundamentadas na mensuração dos desfechos de mundo real.

Atualmente, alterações nas estratégias de tratamento ocorrem com base em dados de eficácia ou segurança de ECRs. Informações de mundo real sobre a persistência a um

determinado tratamento, por exemplo, poderiam tornar o processo mais efetivo.

#### Discussão 4 – Criação de modelos para antecipar esforços com base na análise dos dados

A previsibilidade para a tomada de decisão, possibilitada pela organização dos dados disponíveis, foi abordada também na plenária do congresso. Tal previsibilidade pode se dar por meio da construção de uma matriz de decisão institucional ou por modelos preditivos de risco.

Sobre a existência de matrizes de decisão, a maioria dos representantes de diferentes modelos assistenciais brasileiros relatou não apresentar na sua prática, exceto para aquele que possui assistência com estrutura verticalizada. Os outros perfis de tomadores de decisão participantes do painel relataram não existir um modelo institucionalizado para a tomada de decisão e esse processo ocorre de maneira empírica, variando de acordo com as demandas apresentadas no cotidiano.

Já sobre a utilização de modelos de predição de risco, essa é uma realidade para todos os modelos assistenciais, apesar de ainda se manter majoritariamente no modelo *fee for service*. Para determinadas condições de saúde, a existência de informações permite que sejam criados pacotes em que os serviços geralmente utilizados são negociados previamente entre prestador de serviço e operadora. Essa previsibilidade, por meio da construção dos pacotes, permite melhor cotação de preços e promove a garantia de fornecimento

do serviço dentro do modelo de financiamento atualmente vigente. Além disso, os dados disponíveis auxiliam no acompanhamento desses pacotes de tratamento por intermédio de uma avaliação periódica, podendo ser desfeito quando é observado que o paciente pode estar sendo tratado de maneira inadequada.

#### Discussão 5 – Realização de parcerias para a construção de dados de mundo real

Por meio das discussões realizadas, tanto na plenária do congresso quanto com os gestores brasileiros, foi possível entender que os dados de mundo real auxiliam na eficiência da tomada de decisão, ou seja, na definição de uma estratégia no menor tempo possível e com maior assertividade. Nesse contexto, a indústria farmacêutica surge como um possível facilitador do processo de geração de evidências de mundo real por intermédio de diferentes formas de parceria.

Há, atualmente, um interesse da indústria farmacêutica na realização dessas parcerias para a geração de evidências de mundo real, que pode ser observado em diferentes países da América Latina. Esses esforços estão concentrados, principalmente, na geração de dados de maior qualidade, focando em sistemas informatizados. O Brasil é, hoje, um país da América Latina com grande investimento nessas parcerias, não somente pelo seu tamanho, mas também pelas informações disponíveis.

Questionados sobre a possibilidade de realização de parcerias para a geração de evidências de mundo real entre



Figura 1. Modelos de contratualização e partilha de risco.

Fonte: Desenvolvimento próprio adaptado de Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (2019), MIT (2019) e Papanicolas *et al.* (2018) (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019b; Massachusetts Institute of Technology, 2019; Papanicolas *et al.*, 2018).

indústrias e as operadoras de planos de saúde, os gestores relataram que existem ainda barreiras a serem sobrepostas para esse tipo de colaboração. As razões pelas quais esse desafio existe podem estar relacionadas tanto a crenças quanto à influência comercial, imposições de *compliance*, indisponibilidade de pessoal e tempo para realização de tarefas, entre outras. Porém, existe uma tendência de mudança de paradigma, por meio da troca para novas gestões e realização de parcerias menores como treinamentos para equipe técnica.

### **Discussão de caso – Utilização de dados de mundo real para a tomada de decisão na perspectiva dos imunobiológicos**

O uso de imunobiológico é um tema recorrente nas discussões das operadoras de saúde devido ao seu impacto epidemiológico e cronicidade dos tratamentos. Dentro desse cenário, os gestores participantes do painel foram convidados a refletir como os dados de mundo real poderiam auxiliar no processo de tomada de decisão, qual seria a limitação para seu uso e como contorná-la.

Os gestores concordaram que dados de mundo real podem gerar um cenário mais fidedigno sobre a utilização de recursos e custos gerados pelos pacientes na prática, e que essa análise poderia levar a um embasamento mais robusto para a tomada de decisão quanto à escolha de imunobiológicos como, por exemplo, o conhecimento sobre o tempo de permanência dos indivíduos em linhas específicas de tratamento, que poderia ser um fator decisório para a escolha do tratamento. Como principais limitações, destacam-se a ausência de informação e a falta de recursos para análise dos dados, e a transformação deles em evidência passível de uso na tomada de decisão. O maior envolvimento de profissionais no processamento e na análise de dados, além de mudanças em questões regulatórias seriam necessários para a melhoria do processo.

### **Análise complementar: percepção dos desafios na utilização de dados de mundo real**

Dos vinte questionários enviados, a pesquisa teve participação de 13 gestores (Tabela 1), e a representatividade da amostra foi dividida entre cooperativa (38%), medicina de grupo (23%), autogestão (15%), seguradora (15%) e autarquia (8%).

A maior parte dos participantes (66%) era de operadoras de grande porte, acima de 100 mil beneficiários com estrutura parcialmente verticalizada (50%).

### **Utilização de dados de mundo real, finalidades e confiabilidade**

No que tange ao uso de dados mundo real, grande parte da amostra (92%) reportou já ter utilizado esse tipo de evidência internamente nos últimos três anos. Esse uso se deu especialmente para fins de gerenciamento interno e processos comerciais como o levantamento de custos para análises financeiras e gerenciais (85%), o levantamento de custos e a utilização de recursos de saúde para a negociação com fornecedores e prestadores (69%), e para a autorização de cobertura (69%). Entre respondentes, todos os cinco tipos de operadoras reportaram utilizar evidências de mundo real para esses tipos de processos internos. Por outro lado, em processos de atualização de formulários e protocolos (69%), estudos econômicos para a cobertura extra rol (46%) e estudos de mundo real com a perspectiva acadêmica e de publicações (38%), seguradoras e autarquias não reportaram a utilização. Finalmente, apenas 15% dos respondentes relataram utilizar evidências de mundo real de modo mais sofisticado em análises estatísticas preditivas e utilizando inteligência artificial (Figura 2).

Apesar de a maior parte dos gestores entrevistados reportar a utilização de evidências de mundo real para tomada de decisão durante o processo de avaliação de cobertura e autorização, existe uma divisão entre os que utilizam com frequência e aqueles que fazem uso apenas em casos específicos. Mais da metade (54%) dos respondentes reportaram que utilizam sempre ou consideravelmente quando julgam necessário e outros 38% reportaram que utilizam poucas vezes ou em casos específicos. Apenas 8% declararam que nunca utilizaram.

De maneira ampla, os gestores confiam nas evidências de mundo real disponíveis (77%). Destes, 69% julgam os dados confiáveis e 8%, muito confiáveis. Os demais os classificam como pouco ou nada confiáveis (23%).

Mesmo que esses dados sejam utilizados pelas operadoras, a coleta e o controle de qualidade dos dados disponíveis ainda são fatores a serem considerados durante o processo

**Tabela 1.** Perfil das operadoras de saúde representadas na pesquisa *online*

Classificação segundo ANS <sup>1</sup>	Resposta (%)
Seguradora	15,38
Medicina de grupo	23,08
Cooperativa médica	38,46
Autogestão	15,38
Autarquia	7,69
Filantropia	0,00

<sup>1</sup> ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar.

de tomada de decisão. A principal razão para tal é o grau de completude dos dados disponíveis, seguida por problemas no processo de *input* das informações na fonte, e, finalmente, pelo tamanho da amostra disponível referente ao universo da operadora. O histórico dos dados disponíveis foi o fator com menor relevância reportado pelos respondentes. Esses achados estão apresentados na Figura 3 e na Tabela 2.

### Disponibilidade, formato e processos na utilização de evidências de mundo real

Apesar de a utilização das evidências de mundo real ser bastante difundida no SSS, a disponibilidade, formatos e processos para a utilização são bastante variáveis. A realidade das operadoras mostrou-se contrastante, retratando que ou há disponibilidade de dados ou estes são completamente res-

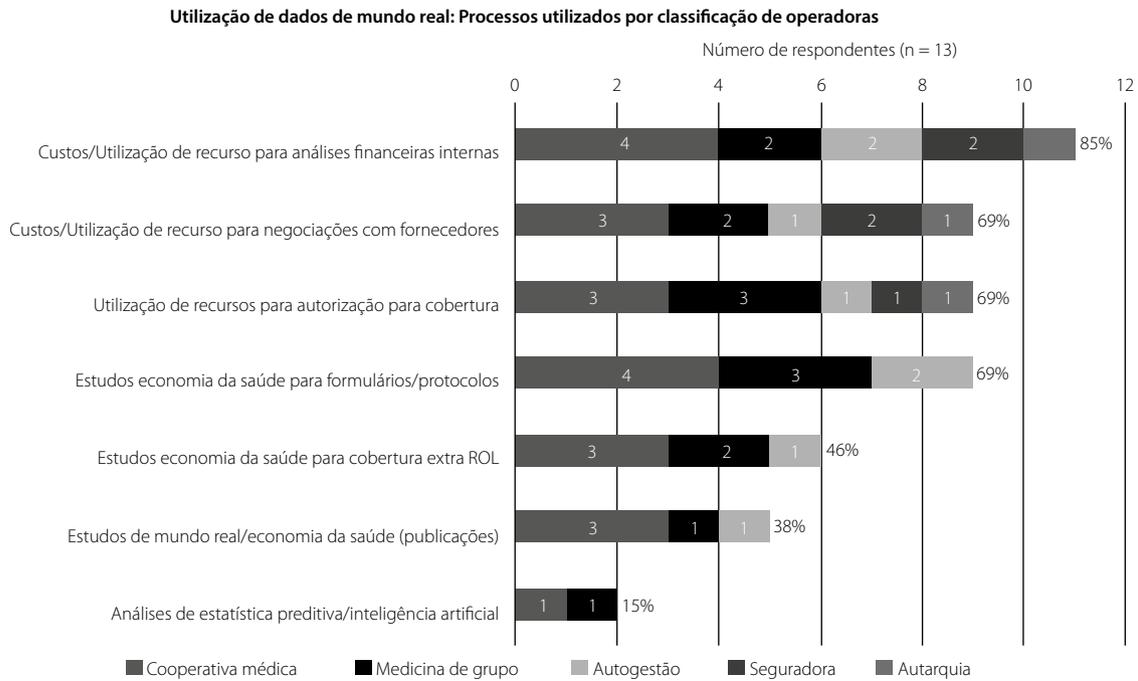


Figura 2. Utilização de dados de mundo real de acordo com o relato dos gestores.

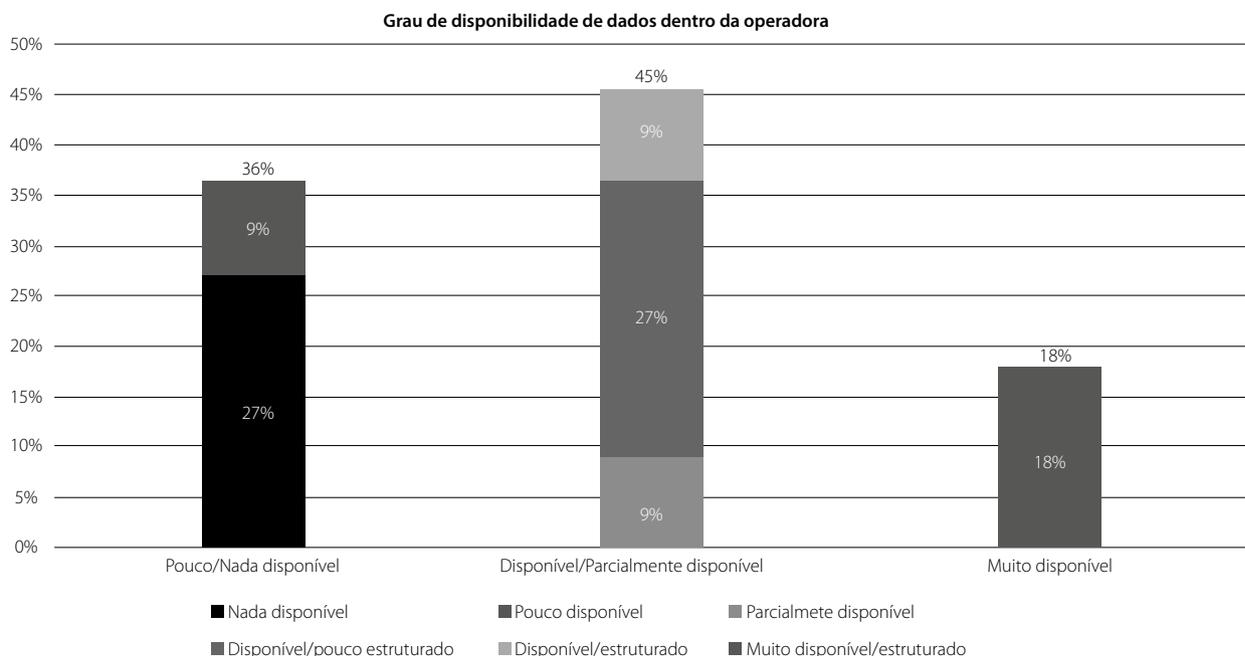


Figura 3. Influência dos critérios no grau de confiabilidade de dados de mundo real.

tritros. Apenas 10% consideram os dados muito disponíveis (Figura 4).

Da mesma forma, o formato de acesso aos dados é um fator importante, uma vez que tem influência direta na qualidade da informação disponível e sua granularidade. Dentre os respondentes à pesquisa, grande parte reportou ter acesso a dados de contas médicas (91%), entretanto, apenas 36% têm acesso ao conteúdo detalhado desses dados. Ademais, 73% reportaram ter acesso a prontuários eletrônicos dos pacientes, entretanto, apenas 27% têm acesso ao conteúdo detalhado dos prontuários, uma vez que para esse tipo de acesso é necessário existir uma integração entre o prestador e o provedor.

### Desafios na utilização de dados de mundo real

Em consonância com as respostas anteriores, o maior desafio encontrado por gestores ainda paira na estrutura de tecnologia/engenharia de dados, seguido pela disponibilidade das evidências e posteriormente por temas relacionados a disponibilidade e capacitação de equipes dedicadas à análise desses dados. A existência de processos estabelecidos e

de aprovação da utilização de dados de mundo real foi reportada com menos ênfase, não porque sua importância e impacto são menos relevantes, mas sim porque o resultado dessa análise mostra que, mesmo sendo um tema de amplitude dentro das operadoras, ainda existem temas estruturais a serem endereçados no que tange à utilização de dados de mundo real para suportar a tomada de decisão (Figura 5).

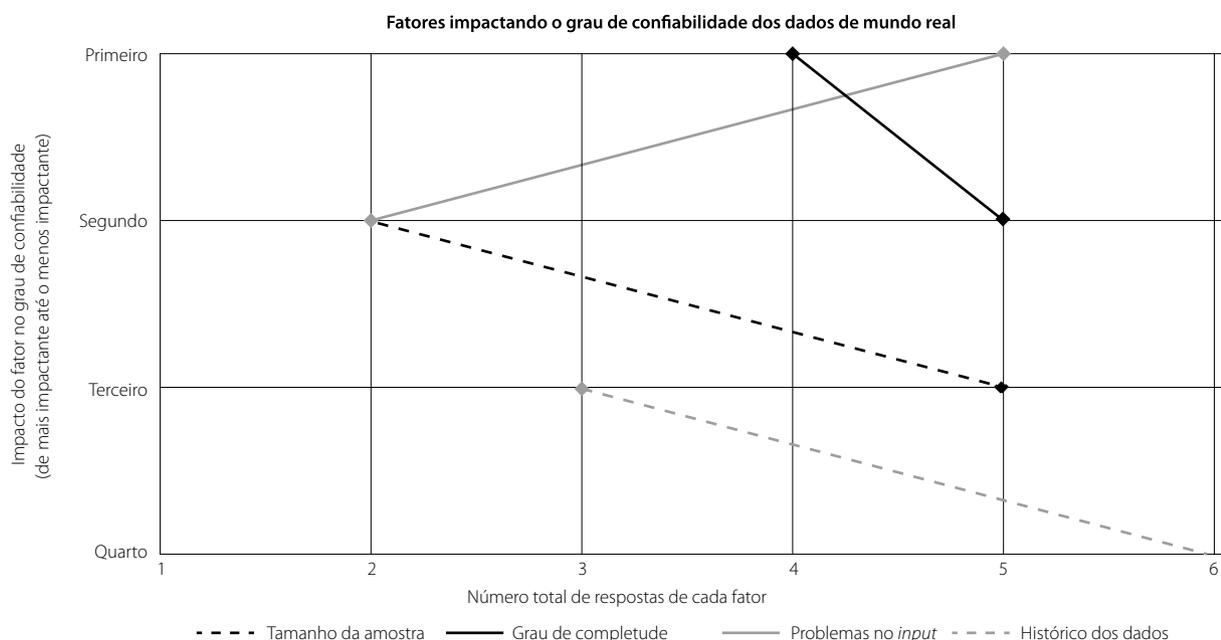
Quanto ao incentivo à diretoria, verificou-se correlação com o perfil da operadora. Para autarquias e autogestões, foi o fator mais relevante, entretanto, para seguradoras e medicinas de grupo, foi o menos relevante. Isso pode estar relacionado ao tamanho e ao grau de estruturação dos processos internos das operadoras.

### Discussão

Diversos fatores têm direcionado mudanças na perspectiva dos gestores, no que tange ao processo de tomada de decisão e o uso de evidências. Dados oriundos de ECRs apresentam diversas limitações e, por isso, a utilização de dados de mundo real vem sendo discutida (Concato *et al.*, 2000). Neste

**Tabela 2.** Número de respostas de acordo com o grau de importância de cada fator para a confiabilidade nos dados de mundo real

	Grau de completude	Problemas no input	Tamanho da amostra	Histórico dos dados
Primeiro fator	4	5	3	-
Segundo fator	5	2	2	3
Terceiro fator	2	2	5	3
Quarto fator	1	3	2	6
Média ponderada	3,00	2,75	2,50	1,75



**Figura 4.** Grau de disponibilidade dos dados nas operadoras de acordo com o relato dos gestores.

trabalho, foram apresentadas as percepções de diferentes representantes do SSS brasileiro sobre esse tema.

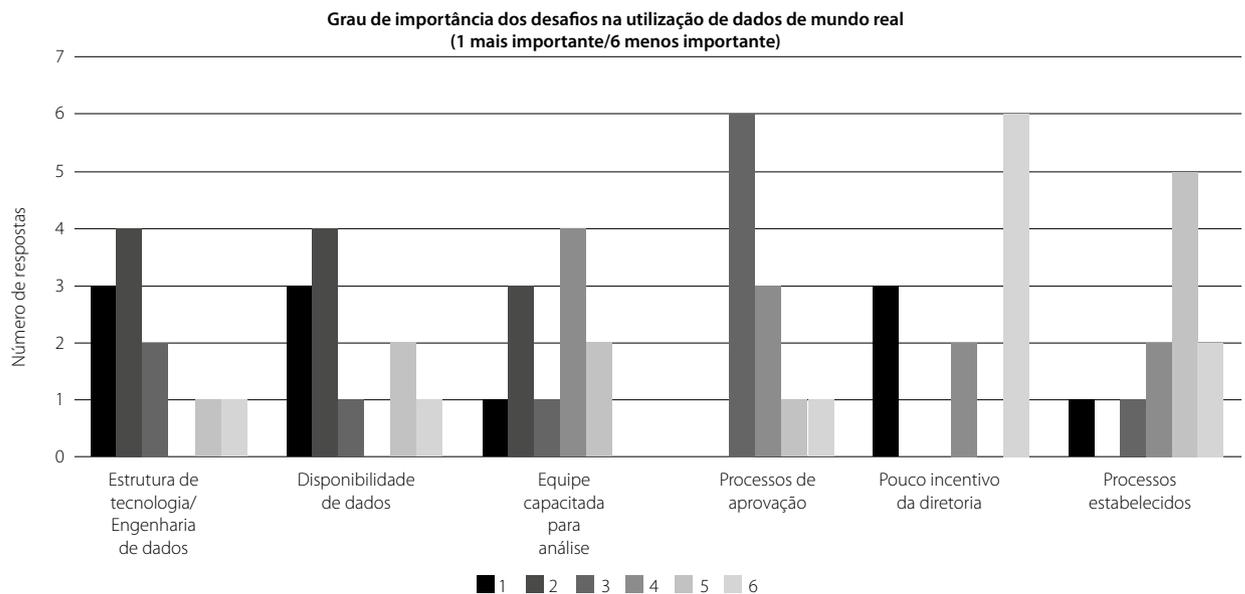
Os resultados do presente estudo reforçam que, atualmente, a tomada de decisão é essencialmente baseada em parâmetros relacionados ao custo do tratamento. No entanto, as discussões demonstraram uma tendência de mudança de paradigma nesse processo, evidenciando a necessidade de atenção a outros aspectos relacionados ao cuidado. Corroborando esse direcionamento, Folter *et al.* (2018) analisaram os fatores relacionados à tomada de decisão da agência inglesa (*National Institute of Health and Care Excellence – NICE*) e descrevem características predominantes nesse processo: custo-efetividade; eficácia clínica; características dos estudos disponíveis sobre a tecnologia; características da condição clínica; características da prática atual; necessidades clínicas; tecnologia classificada como inovadora; entre outros (Folter *et al.*, 2018). À vista disso, é possível afirmar que considerar apenas a variável custo, fora da realidade da prática assistencial das operadoras de planos de saúde, pode levar a decisões equivocadas pela existência de outras questões que devem ser consideradas. Sendo assim, o uso de dados de mundo real, que também podem ser obtidos por meio de bases administrativas, pode auxiliar nesse processo, sendo um exemplo a criação de indicadores para acompanhamento de *performance* das tecnologias reembolsadas.

Os dados reportados neste estudo demonstram também que, apesar do interesse em implementar essa mudança no processo de tomada de decisão, existem algumas dificuldades relacionadas à incorporação deste à rotina de trabalho, pois sua consolidação exige não só uma preparação prévia da organização como também (i) infraestrutura de tecnologia, (ii) treinamento e capacitação das equipes, e (iii) engajamento do corpo diretivo da operadora. Nesse sentido, para

transpor alguns desses desafios, uma alternativa possível é a adoção de variáveis simples, de fácil acompanhamento e que já sejam coletadas nas bases existentes, mesmo essas sendo administrativas. Ademais, outra estratégia importante para alavancar essa mudança de paradigma no setor é o incentivo à publicação das análises feitas com o intuito de estimular o intercâmbio de informações e permitir *benchmarks*.

Somado ao contexto, em uma reflexão mais ampla, verifica-se ainda que, para a implementação de modelos mais modernos baseados em valor, os quais vêm sendo fomentados pela ANS, há uma correlação dos desafios; questões como a ausência de sistemas de informação, falta de dados para estimar o potencial de economias e riscos envolvidos e o pouco conhecimento do perfil epidemiológico e demográfico das populações assistidas, com informações relacionadas aos riscos populacionais e sua distribuição geográfica, são apresentados como um possível empecilho para essa implementação (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019c). Por isso, apesar da crescente discussão no cenário nacional sobre o tema, o modelo de financiamento baseado no pagamento por procedimento (*fee for service*) ainda é predominante, correspondendo a cerca de 96% dos valores pagos a prestadores de serviço no ano de 2018.

Em vista disso, a ANS instituiu grupos de trabalho para fomentar a discussão de novas estratégias para a tomada de decisão que abrangessem outros modelos e suas possibilidades de implementação no SSS. O resultado desse movimento foi concretizado na publicação do *Guia para Implementação de Modelos de Remuneração Baseado em Valor*, em janeiro de 2019. Sumarizando as características apontadas pela referida diretriz, é possível observar a importância do tema, no qual características como o acompanhamento de resultados do tratamento e não somente o custo passam a determinar a



**Figura 5.** Grau de relevância dos desafios para utilização de dados de mundo real nas operadoras de saúde.

tomada de decisão (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019c):

- Promover a troca de informações entre os envolvidos e a transparência dos dados;
- Promover os estímulos corretos: remuneração mais adequada ao contexto e utilização de protocolos e diretrizes clínicas baseadas em evidências;
- Medir, analisar, relatar e comparar os resultados rigorosamente;
- Alinhar interesses entre os envolvidos: responsabilidade compartilhada;
- Acompanhar desfechos e custos dos pacientes;
- Promover a coordenação do cuidado com enfoque na centralidade no paciente;
- Evitar desperdício no sistema;
- Entender que não existe um modelo único de saúde baseada em valor que se adapte a todas as situações e instituições;
- Focar na melhoria da saúde, e não na cura de doenças.

Da mesma forma, uma comissão interna da ANS discutiu ao longo dos anos de 2016 e 2017 o compartilhamento de risco entre operadoras e modelos de securitização, resultando na publicação da normativa 430/2017, que regulamentou o compartilhamento da gestão de riscos na saúde suplementar (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2017).

Além da mudança de paradigma quanto aos modelos de financiamento, a ANS tem proposto a implementação de programas cujo objetivo é acompanhar estratégias de promoção de saúde, visando ao cuidado integral e não apenas ao tratamento da doença, como o PROMOPREV (Promoção da Saúde e Prevenção de Riscos e Doenças) e o QUALISS (Programa de Qualificação dos Prestadores de Serviços de Saúde) (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019d; Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2019). A utilização de dados de mundo real é também capaz de auxiliar nessa transição do modelo de cuidado, uma vez que possibilita a identificação de necessidades existentes na população assistida, além de auxiliar no monitoramento desses programas.

Outra proposta atual em que a disponibilidade de dados de mundo real pode auxiliar refere-se ao acompanhamento da qualidade do serviço de prestadores de saúde (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019e). Ao longo do painel de especialistas, a dificuldade de regulação dos serviços prestados foi um ponto levantado pelos gestores participantes. A utilização de dados de mundo real foi citada como capaz de auxiliar nessa avaliação. Sendo assim, entende-se que, a partir da estruturação de dados na operadora, uma discussão com base na razoabilidade das informações entre agência regulatória, prestador e operadora é possível.

## Conclusão

O uso de dados de mundo real se mostra relevante para a tomada de decisão sob a perspectiva do SSS brasileiro,

sendo esse tipo de análise considerada um caminho a ser buscado por diferentes estratégias. Ao longo da discussão, foi possível a identificação de mitos e verdades dentro desse processo.

A necessidade de um sistema de dados com tecnologia avançada pode parecer um grande desafio para o processo. Porém, percebeu-se que não é necessário esse tipo de ferramenta para iniciar a utilização dos dados e que, quanto mais simples for esse processo, mais assertiva será a decisão tomada. Outro mito é o de que não existem recursos disponíveis para a utilização de dados de mundo real. Durante o painel, foi possível constatar que a tomada de decisão baseada nesse tipo de informação já é realizada na prática, apesar de nem sempre se ter consciência sobre esse uso. Existe, também, a crença de que a análise dos dados e a tomada de decisão devem ser um processo institucional, porém o acompanhamento de variáveis simples que são coletadas já pode suportar algumas discussões. Além disso, foi notado que existem regras que parecem ser criadas a partir de crenças individuais e que são perpetuadas ao longo do tempo, mas que podem ser quebradas por mudanças de paradigmas.

Dessa forma, percebeu-se que as operadoras brasileiras estão avançadas no tema enxergando o uso de evidências de mundo real como uma tendência iminente para amparar as decisões em saúde. Como qualquer inovação e mudança de paradigma, ainda há muitas dificuldades estruturais a serem enfrentadas, apesar disso, essa estratégia já é percebida como uma alternativa para superar os desafios do setor.

## Conflitos de interesse

André Ballalai prestou serviços de consultoria para indústria farmacêutica. Tássia Decimoni e Camila Rufino são funcionárias da Janssen-Cilag Farmacêutica. Nadja Rehem, Janay Silva, Marina Suavina e Cláudia Souza declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Agradecemos à SENSE Company pelo apoio com a redação médica durante o desenvolvimento do esboço deste manuscrito. Este apoio foi financiado pela Janssen.

## Referências

- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sala de Situação – ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar [site na Internet]. 2019a [cited on Sept 30 2019]. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS TABNET – Informações em saúde suplementar [site na Internet]. 2019b [cited on Oct 4 2019]. Available from: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet\\_br.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def).
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Guia para Implementação de Modelos de Remuneração baseados em valor. 2019c. p. 1–110.

- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Promoção da Saúde e Prevenção de Riscos e Doenças (PROMOPREV) [site na Internet]. 2019 [cited on Oct 25 2019]. Available from: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-da-operadora/compromissos-e-interacoes-com-ans/programas-ans/promoprev-programa-de-promocao-da-saude-e-prevencao-de-riscos-e-doencas>.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Programa de Qualificação dos Prestadores de Serviços de Saúde (QUALISS) [site na Internet]. 2019 [cited on Oct 25 2019]. Available from: <http://www.ans.gov.br/prestadores/qualiss-programa-de-qualificacao-dos-prestadores-de-servicos-de-saude>.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa - RN No 430, de 7 de dezembro de 2017 [site na Internet]. 2017 [cited on Oct 25 2019]. Available from: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUyMQ==>.
- Akhras KS, Alsheikh-Ali AA, Kabbani S. Use of real-world evidence for healthcare decision-making in the Middle East: practical considerations and future directions. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2019;19(3):245-50.
- Annas GJ. HIPAA Regulations – A New Era of Medical-Record Privacy? *N Engl J Med.* 2003 Apr 10;348(15):1486-90.
- Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1887-92.
- European Union. Data protection in the EU [site na Internet]. 2018 [cited on Oct 7 2019]. Available from: <https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu>.
- Folter J de, Trusheim M, Jonsson P, Garner S. Decision-components of NICE's technology appraisals assessment framework. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(2):163-71.
- Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Non-randomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(4):867-77.
- Franklin JM, Schneeweiss S. When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):924-33.
- Hampson G, Towse A, Dreitlein WB, Henshall C, Pearson SD. Real-world evidence for coverage decisions: Opportunities and challenges. *J Comp Eff Res.* 2018;7(12):1133-43.
- Husereau D, Nason E, Ahuja T, Nikai E, Tsakonas E, Jacobs P. Use of Real-World Data Sources for Canadian Drug Pricing and Reimbursement Decisions: Stakeholder Views and Lessons for Other Countries. *Int J Technol Assess Health Care.* 2019;35(3):181-8.
- Justo N, Espinoza MA, Ratto B, Nicholson M, Rosselli D, Ovcinnikova O, et al. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value Heal.* 2019;22(6):739-49.
- Makade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: An opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc.* 2018;11:295-304.
- Kim H-S, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 2018;33(34):e213.
- Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Heal.* 2017;20(7):858-65.
- Malone DC, Brown M, Hurwitz JT, Peters L, Graff JS. Real-World Evidence: Useful in the Real World of US Payer Decision Making? How? When? And What Studies? *Value Heal.* 2018;21(3):326-33.
- Massachusetts Institute of Technology. Precision Financing Solutions for Durable/Potentially Curative Therapies. FoCUS. 2019.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa – Atenção primária à saúde [site na Internet]. 2019 [cited on Oct 11 2019]. Available from: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5858:folha-informativa-atencao-primaria-de-saude&Itemid=843](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5858:folha-informativa-atencao-primaria-de-saude&Itemid=843).
- Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA.* 2018;319(10):1024-39.
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence – What is it and what can it tell us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-7.







Jornal Brasileiro de Economia da Saúde  
Brazilian Journal of Health Economics

## 10 anos compartilhando evidências em Economia da Saúde



-  Primeiro periódico independente de Economia da Saúde na América Latina
-  Importante ferramenta para tomada de decisão em processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
-  Indexado nas bases LILACS, LATINDEX e EBSCO
-  Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde) e outras instituições para avaliação de artigos em processo *peer-review*
-  Número DOI aplicado a todos os artigos
-  Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das melhores práticas em Economia da Saúde

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



doctorpress