



Cost-minimization analysis of biological disease-modifying antirheumatic drugs in the Brazilian public health system (SUS) considering patients' weight

Análise de custo-minimização de medicamentos modificadores de curso da doença biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil considerando o peso dos pacientes

Avaliação de custo-efetividade do cateterismo em veia jugular interna guiado por ultrassom no Sistema Único de Saúde brasileiro

Evaluation of cost-effectiveness of internal jugular vein catheterization by ultrasound in the Brazilian National Health System

Análise clínica e econômica de "mundo real" da substituição do medicamento Remicade® (infliximabe referência) por Remsima™ (infliximabe biossimilar) em pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática

Clinical and economic "real world" analysis of the switching from Remicade® (infliximabe reference) by Remsima™ (infliximabe biossimilar) in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro

Budget impact analysis of the adoption of natalizumab as first-line treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis from a Brazilian private payer perspective

Vinculação aos planos de saúde de menor abrangência e seu impacto na utilização da rede de serviços do SUS: uma análise a partir da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013

Linkage to health plans of lesser extent and their impact on the use of the SUS service network: an analysis from the National Health Survey of 2013

Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Cost of treating castration-resistant prostate cancer by applying the Delphi method to the Brazilian Private Healthcare System

Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective

Revelando a dermatite atópica no Brasil: um relato da perspectiva da assistência clínica

Os efeitos do memorando de entendimento nas Unidades Locais de Saúde: o caso da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

The effects of the memorandum of understanding in the Local Health Units: the case of the Local Health Unit of Castelo Branco

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para cálculos no ducto biliar comum: overview de revisões sistemáticas e estudos econômicos

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct calculi: overview of systematic reviews and economic assessments

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2019, VOLUME 11, NÚMERO 2 | AUGUST 2019, VOLUME 11, NUMBER 2

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

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasília University, Brasília/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 Polanczyk

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

Cid Vianna

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

Denizar Vianna Araújo

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. 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, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e 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.

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

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualment, 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 (Stephoe, 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/Wawatch.htm>.

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para a 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) ou pelo site: 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 *Jornal 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, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the ***J Bras Econ Saúde*** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the 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. 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, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and 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) or by the website 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

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

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

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 Pícolo 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

LATINDEX

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

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2019, VOLUME 11, NÚMERO 2 | AUGUST 2019, VOLUME 11, NUMBER 2

SUMÁRIO

SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 103 **Saúde e Economia da Saúde**
Health and Health Economics
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 105 **Cost-minimization analysis of biological disease-modifying antirheumatic drugs in the Brazilian public health system (SUS) considering patients' weight**
Análise de custo-minimização de medicamentos modificadores de curso da doença biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil considerando o peso dos pacientes
Priscila Yuri Yazawa, Giovanna Renelo Puopolo, Juliana Walmrath, Rafael Leme-Souza, Juarez Bianco
- 112 **Avaliação de custo-efetividade do cateterismo em veia jugular interna guiado por ultrassom no Sistema Único de Saúde brasileiro**
Evaluation of cost-effectiveness of internal jugular vein catheterization by ultrasound in the Brazilian National Health System
Carlos Eduardo Pessanha Boller, Kátia Marie Simões Senna, Roberta da Silva Teixeira, Marcelo Correa Goulart, Bernardo Rangel Tura, Marisa da Silva Santos
- 119 **Análise clínica e econômica de "mundo real" da substituição do medicamento Remicade® (infliximabe referência) por Remsima™ (infliximabe biossimilar) em pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática**
Clinical and economic "real world" analysis of the switching from Remicade® (infliximabe reference) by Remsima™ (infliximab biossimilar) in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis
Reynaldo Rocha do Nascimento Júnior, Daniela Xavier de Jesus, Nadja Nara Rehen, Daniela dos Santos Andrade Mata Pedra
- 128 **Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro**
Budget impact analysis of the adoption of natalizumab as first-line treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis from a Brazilian private payer perspective
Jéssica Rigolon, Antônio Artur Alves Silva, Ricardo Papaléo Rosim
- 135 **Vinculação aos planos de saúde de menor abrangência e seu impacto na utilização da rede de serviços do SUS: uma análise a partir da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013**
Linkage to health plans of lesser extent and their impact on the use of the SUS service network: an analysis from the National Health Survey of 2013
Carlos Gomide da Silva, Ronir Raggio Luiz, Ligia Bahia

- 142 **Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro**
Cost of treating castration-resistant prostate cancer by applying the Delphi method to the Brazilian Private Healthcare System
Ligia Fernande Yoshida, Adriano Gonçalves e Silva, André Deeke Sasse, Fabio Eduardo Zola, Fernando Nunes Galvão de Oliveira, Volney Soares Lima, Tiago Costa de Pádua, Bernardo Salustio Pires
- 153 **Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective**
Revelando a dermatite atópica no Brasil: um relato da perspectiva da assistência clínica
Kleyton Mesquita, Mariana Colombini, Gleison Duarte, Sineida Berbert Ferreira, Ariana Yang, Marcia Mallozi, Omar Lupi, Marta Guidacci, Daniel Abreu, Helder Paiva
- 161 **Os efeitos do memorando de entendimento nas Unidades Locais de Saúde: o caso da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco**
The effects of the memorandum of understanding in the Local Health Units: the case of the Local Health Unit of Castelo Branco
Sérgio Farias, Alexandre Morais Nunes

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 170 **Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para cálculos no ducto biliar comum: *overview* de revisões sistemáticas e estudos econômicos**
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct calculi: overview of systematic reviews and economic assessments
André Soares Santos, Ananda Jessyla Felix Oliveira, José Luiz dos Santos Nogueira, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha, Mônica Viegas Andrade

Saúde e Economia da Saúde

Health and Health Economics

De origem sânscrita, a palavra saúde é originária de “sarva”, “sarvatâti”, que significa integridade, conjunto perfeito. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social (e espiritual), e não apenas a ausência de doença (Sagre & Ferraz, 1997). Em 1978, reunidos na cidade de Alma-Ata, no Cazaquistão, conferencistas da ONU referendaram a definição acima como um direito fundamental do ser humano, propondo ainda, como objetivo a ser perseguido por todos os governos do mundo, até o ano 2000: proporcionar acesso à saúde a todos os seres humanos, de todos os povos do planeta, de maneira a garantir-lhes uma vida social e economicamente produtiva (Organisation mondiale de la Santé, 1978).

Pareceu utópico. E era mesmo. A constatação pela própria OMS, em seu “Relato da Saúde no Mundo em 2006”, de que a esperança de vida nos países mais pobres do globo era, naquele ano, aproximadamente a metade daquela dos países mais ricos evidencia que o objetivo não foi atingido (Organisation mondiale de la Santé, 2006). As razões são inúmeras. Os custos da saúde apresentaram, nos últimos anos, um crescimento bastante acentuado. E existem sólidos motivos para que se acredite que esse aumento tenda a acelerar, representando, progressivamente, uma fatia cada vez maior do produto interno bruto da maioria, se não da totalidade, dos países do mundo. Diversas razões, por sua vez, são citadas como possíveis causas para esse encarecimento dos custos: as transformações demográficas, com o envelhecimento progressivo da população, o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, a explosão demográfica nos países menos industrializados, as inovações farmacêuticas e, finalmente, as inovações tecnológicas (OECD, 2013; Neves, 1999). Há um consenso de que, caso seja mantido esse ritmo, os gastos tendam à inviabilidade. O que justifica a perene reavaliação e discussão da metodologia – e da ética – envolvidas na alocação de recursos em saúde (Neves, 1999).

Em uma análise mais ampla, o desafio posto é garantir equidade. A palavra “insustentável” é usada com tanta

frequência que deixou de causar impacto. Uma forma sensata de buscar solução é parametrizar conceitos científicos (o que tem valor em saúde?) e desestigmatizar essas questões em debates com a sociedade, que, madura, deve ser consciente e responsável por suas escolhas. Boa medicina não é simplesmente empilhar tecnologias, mas fazer opções pelas alternativas certas. O dilema é mundial, está presente também nos países ricos e assola de forma evidente nossos cofres por demais maltratados e raspados. Os especialistas brasileiros não só devem estar presentes à mesa, como devem participar ativamente da discussão.

O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, como não é novidade, continua a dar a sua contribuição. No número que os leitores têm em mãos, verão o esforço de darmos mais um passo rumo a decisões que entendemos como corretas. Rumo à boa medicina. Rumo à sustentabilidade. Rumo, então, à equidade.

Boa leitura a todos.

Marcos Santos, MD, PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Referências bibliográficas

- Neves MP. Alocação de Recursos em Saúde: Considerações Éticas. *Rev Bioética*. 1999;7(2):1-4.
- OECD – Organization for Economic Cooperation and Development. *Health Data 2013* [Internet]. 2013. Available from: www.oecd.org.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Déclaration d'Alma-Ata sur les soins de Santé primaires [Internet]. 1978. Available from: http://www.who.int/topics/primary_health_care/alma_ata_declaration/fr/.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Travailler ensemble pour la santé. Rapport sur la santé dans le monde [Internet]. 2006. Available from: http://www.who.int/whr/2006/whr06_fr.pdf.
- Sagre M, Ferraz F. O conceito de Saúde. *Rev Saúde Pública*. 1997;31(5):538-42.

Cost-minimization analysis of biological disease-modifying antirheumatic drugs in the Brazilian public health system (SUS) considering patients' weight

Análise de custo-minimização de medicamentos modificadores de curso da doença biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil considerando o peso dos pacientes

Priscila Yuri Yazawa^{1*}, Giovanna Renelo Puopolo^{2*},
Juliana Walmrath¹, Rafael Leme-Souza², Juares Bianco³

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p105-11

Keywords:

rheumatoid arthritis, tocilizumab, biologic DMARDs, costs-minimization, weight dose dependency, cost analysis, public health system, Brazil

Palavras-chave:

artrite reumatoide, tocilizumabe, MMCD biológicos, custo-minimização, dose dependente de peso, análise de custo, Sistema Único de Saúde, Brasil

ABSTRACT

Objective: To perform a cost-minimization analysis comparing the cohort with the current average patient weight of 70 kg (MoH current assumption). Since most rheumatoid arthritis (RA) patients in Brazil are women (60 kg or less), we also aimed to define this percentage at Brazilian public health-care system (SUS). **Methods:** Treatment-naïve RA patients using biologics from January 2008 to November 2018 were retrieved from Datasus as well as the number of patients ≤ 60 kg and their drug use distribution. Data on drug costs were assessed from the last payment reported by MoH and then recalculated using the weighted average of 60 kg and a 52-weeks a year to assess cost-minimization. **Results:** In the studied cohort, 33,646 patients (33.3%) were classified as ≤ 60 kg. Annual cost per patient, considering an average weight of 60 kg, ranged from 2,872.29 USD to 4,223.93 USD. Tocilizumab 80 mg was the only drug demonstrating a reduction in annual cost per patient (-526.79 USD). **Conclusion:** Cost-minimization analysis based on weight-dependent dosage showed that tocilizumab could reduce MoH costs with RA treatment in 14.28%. By adopting weight-dependent dose of 60 kg, the Brazilian government could save up to 916,651.31 USD per year using tocilizumab versus other biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In ten years, it represents an accumulative saving of 9,166,513.57 USD.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise de custo-minimização comparando a coorte com o peso médio de pacientes de 70 kg (atual premissa do Ministério da Saúde – MS). Como a maioria dos pacientes são mulheres (≤ 60 kg), também se objetivou definir esse percentual no sistema público de saúde brasileiro (SUS). **Métodos:** Pacientes com artrite reumatoide (AR) virgens de tratamento utilizando biológicos de janeiro/2008 a novembro/2018 foram retirados do Datasus, assim como o número de pacientes com ≤ 60 kg e a distribuição de uso das drogas. Os custos dos medicamentos foram avaliados a partir do último pagamento relatado pelo MS e recalculados utilizando a média de 60 kg e um ano de 52 semanas para estimar a custo-minimização. **Resultados:** Na coorte estudada, 33.646 pacientes (33,3%) foram classificados com ≤ 60 kg. O custo anual por paciente, considerando o peso médio de 60 kg, variou de 2.872,29 a 4.223,93 USD. Tocilizumabe 80 mg foi o único que demonstrou redução no custo anual por paciente (-526,79 USD). **Conclusão:** A custo-minimização baseada em dose peso-dependente mostrou que o tocilizumabe poderia reduzir os custos do MS no tratamento de AR em 14,28%. Ao adotar o peso de 60 kg, o governo poderia economizar até 916.651,31 USD ao ano utilizando tocilizumabe vs. outros medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb). Em 10 anos, isso representa uma economia acumulada de 9.166.513,57 USD.

Received on: 07/02/2019. Approved for publication on: 07/31/2019.

1. Roche Brasil – Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Department of Specialty Care, São Paulo, SP, Brazil.

2. Roche Brasil – Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Department of Access, São Paulo, SP, Brazil.

3. Roche Brasil – Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos, Department of Medical Affairs, São Paulo, SP, Brazil.

* These authors contributed equally for this article.

Conflict of interests: The study was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. and the authors are employees of F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, SP, Brazil.

Corresponding author: Giovanna Renelo Puopolo. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 05321-900. Telephone: +55 (11) 3719-4674. E-mail: giovanna.puopolo@roche.com

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, chronic inflammatory disease that primarily involves joints. However, extra-articular manifestations may also be observed, such as rheumatoid nodules, pulmonary involvement or vasculitis and systemic comorbidities. Clinical manifestations of the disease may include symmetrical polyarthritis, arthralgia, stiffness, erythema, movement loss, edema and even complete joint destruction (Smolen *et al.*, 2007; Smolen *et al.*, 2016). It is estimated that the disease prevalence ranges from 0.5 to 1.0% worldwide and from 0.2 to 1.0% in Brazil (Kvien, 2004; Marques Neto *et al.*, 1993). It is estimated that the disease prevalence ranges from 0.5 to 1.0% worldwide and from 0.2 to 1.0% in Brazil (Kvien, 2004; Marques Neto *et al.*, 1993).

The disease has a multifactorial characteristic, which results from the interaction between genetic and environmental factors and is most frequently observed among women with a peak of incidence at 50 years old (Alamanos & Drosos, 2005; van der Woude & van der Helm-van Mil, 2018). An increase in mortality rates is also observed among these patients when compared with healthy individuals, decreasing survival about three to ten years, depending on disease severity (Alamanos & Drosos, 2005). Thus, disease generates important burden both to patients and society. The individual burden is related to musculoskeletal deficit, which produces a decline in both physical function, quality of life and the risk of comorbidities. The socioeconomic burden, beyond direct medical costs, is derived from patients' functional disability (Smolen *et al.*, 2016; da Rocha Castelar Pinheiro *et al.*, 2012).

Disease treatment is determined in accordance with the stage at diagnosis and aims to improve patients' quality of life, control the progression of joint lesions, prevent functional loss and decrease pain (Smolen *et al.*, 2016). Therapy may involve the use of medications, non-pharmacologic therapies, consultations with specialists, complementary exams and several other procedures (Buendgens *et al.*, 2013). Thus, an economic burden is also observed.

In Brazil, the estimated economic impact of the disease ranges from 19,860.16 Brazilian Real (BRL) to 5,889.13 BRL [2,423.51 American dollars (USD); using 2005 Brazilian currency; 1 USD = 2.43 BRL], considering all cost categories (Buendgens *et al.*, 2013; Chermont *et al.*, 2008; de Azevedo *et al.*, 2008). Costs related to drug therapy represents 90.8% of total direct medical costs and 58.78% of all direct costs (Buendgens *et al.*, 2013; Chermont *et al.*, 2008). The public assistance is responsible for financing 73.6% of direct medical cost and 79.3% of drugs (Buendgens *et al.*, 2013). According to the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), costs related to RA treatment are greater than health expenses *per capita* in several countries, including Brazil, when gross domestic product and health expenditures are analyzed. In the national scenario,

RA-related costs are almost twice (1.88) when compared to general health costs *per capita* (Chermont *et al.*, 2008).

The Brazilian public healthcare system (SUS) provides RA treatment through the specialized component of pharmaceutical care (Silva *et al.*, 2018). The Brazilian government published in November 2018 a document to regulate the availability of biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) therapeutic schemes in accordance with the best cost-minimization profile. The definition of the best therapeutic option is though defined according to a cost-minimization analysis once the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for RA recommend the alignment of all biological DMARDs after the failure of the first treatment, justified by the absence of statistically significant differences in efficacy and safety. The guidance is periodically reviewed by the Ministry of Health (MoH), and new recommendations are published according to the cost-minimization profile. The last published list provides the following order: certolizumab Pegol 200 mg soluble injection; tofacitinib citrate 5 mg tablets; adalimumab 40 mg soluble injection; abatacept 250 mg powder for soluble infusion; etanercept 25 mg/50 mg soluble injection; golimumab 50 mg soluble injection; rituximab 500 mg soluble injection; tocilizumab 80 mg soluble injection; abatacept 125 mg/ml soluble injection; and infliximab 100 mg powder for soluble infusion (Brasil, 2018).

Once some biological DMARDs for RA have weight-dependent dosage, the weight pattern is an important factor in economic analysis and should be considered in cost-minimization. According to the MoH's technical note published in November 2018, the annual cost per patient is calculated based on a weighted average of 70 kg and a year with 48 weeks. However, the average weight of the Brazilian population (18-75 years old) is 70.7 kg and 60.9 kg for male and female individuals, respectively (IBGE, 2010). Most of RA patients in Brazil, including public and private healthcare systems, are females (86% with an average weight of 62.5 kg (± 3.9). Male Brazilian RA patients have an average weight of 70.8 kg (± 16.1) (Souza *et al.*, 2013; Louzada *et al.*, 2007).

Considering that most Brazilian RA patients are female with an average weight of 60 kg, this study aims to perform a cost-minimization analysis considering RA patients with 60 kg treated with tocilizumab. Furthermore, the study also aimed to estimate the number of patients ≤ 60 kg and to stratify them by drugs used in the temporal analysis.

Materials and methods

Study design

A descriptive analysis was conducted using secondary data available on the Brazilian National Health System Information Technology Department (Datasus). The study was conducted in accordance with local laws; however, since these data are electronically available, without subject's identification, there was no need for approval by a research ethics committee, neither did the patients have to sign an informed consent.

Study population

Patients diagnosed with RA and in first-line of biologic DMARD treatment from January/2008 to November/2018 were retrieved from a database. The inclusion criteria considered all patients with the diagnosis of RA, using first-line biologic DMARDs from 2008 to 2018. Patients were excluded from analysis if the information about weight was not available on the database (ea: weight ≤ 1) and when information on age and weight did not match (ea: 20 years and 540 kg); these represented 19.1% of total patients in first-line treatment assessed during database analysis. An analysis was performed to estimate the number of first-line biologic DMARD treatment patients whose weight was equal or lower than 60 kg, stratifying the sample by medication use across the time set.

Database

The Datasus is an electronic database that provides information on healthcare utilization that may be useful for health situation analysis, evidence-based decision-making and health assistance program development. Data on morbidity, disability, health access, life conditions and environmental factors are used to produce health indicators, which may be translated into relevant information to quantify and assess health information (Brasil, 2019b).

Costs

Drug costs were assessed through the last payment reported by Brazilian MoH (Brasil, 2019a). This analysis considered only the costs of medication use, excluding any other costs related to disease management.

Brazilian MoH calculates annual costs per patients considering a weighted average of 70 kg and a year with 48 weeks. For this analysis, drug costs were recalculated for the cohort of patients with a weighted average of 60 kg and a year with 52 weeks to assess a more realistic cost-

minimization. Costs were converted into American dollars (USD), considering the average price for the period between 03/18/2019 and 05/16/2019 (1 USD = 3.91 BRL), according to Brazilian Central Bank (Banco Central do Brasil, 2019).

Statistical analysis

A descriptive analysis was conducted, using measures of central tendency and dispersion and measures of frequency. Patients were analyzed according to weight and age. The cohort of first-line biological DMARD treatment patients whose weight was equal or lower than 60 kg was isolated and stratified by medication use across the predefined time horizon.

Results

Extraction from Datasus database retrieved a total of 124,965 RA patients in use of biologics DMARDs from January 2008 to November 2018. Regarding gender, 79% were female and 21% male (Table 1), 19.1% were excluded due to eligibility criteria and 80.9% were analyzed.

From the eligible sample (N = 101,058; 80.9%), 33.3% (N = 33,646) were classified as having 60 kg or less. Gender distribution was different among all biologics except for tocilizumab where a female with 60 kg or less represented 38.2% of the patients and male, 37.4% (Table 2).

Annual cost analysis per patient using biological DMARDs has shown that annual expenses would be 2,872.29 USD for certolizumab 200 mg, 3,160.75 USD for tocilizumab, 3,176.09 USD for adalimumab, 3,236.20 USD for abatacept IV, 3,515.69 USD for rituximab, 3,580.83 USD for golimumab, 4,048.31 USD for tofacitinib, 3,875.14 USD for etanercept, and 4,223.93 USD for abatacept SC 125 mg, considering an average weight of 60 kg and a 52-week period. Infliximab price could not be calculated due to the process of partnership for product

Table 1. Database retrieved from January 2008 to November 2018 for a total of RA first-line biological DMARD treatment patients treated with biological DMARDs on SUS

Product	Full database			Weight not available and age/ weight not matched			Total available for analysis		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Total
Tocilizumab	2,173	428	2,601	75	14	89	2,098	414	2,512
Certolizumab	4,394	703	5,097	57	9	66	4,337	694	5,031
Etanercept	28,354	8,124	36,478	5,208	1,991	7,199	23,146	6,133	29,279
Adalimumab	39,398	10,606	50,004	7,876	2,392	10,268	31,522	8,214	39,736
Rituximab	2,327	351	2,678	67	12	79	2,260	339	2,599
Abatacept	2,345	348	2,693	78	9	87	2,267	339	2,606
Infliximab	11,835	4,296	16,131	4,045	1,601	5,646	7,790	2,695	10,485
Golimumab	7,838	1,428	9,266	405	66	471	7,433	1,362	8,795
Tofacitinib	15	2	17	2	0	2	13	2	15
Total	98,679	26,286	124,965	17,813	6,094	23,907	80,866	20,192	101,058

development and the drug was placed in the last position of the ranking following MoH procedure in a technical note. The comparison of all biologics costs for patients with an average weight of 60 kg showed that only tocilizumab presented a price reduction (-526.79 USD; 14.28% of reduction) (Table 3).

Table 4 shows the analysis of annual price and total expenses for the first-line biological DMARDs treatment of the sample assessed on a database with weight lower or equal to 60 kg. Total costs in the period was 3,024,838 USD with tocilizumab (N = 957), 4,059,355 USD with certolizumab (N = 1,459), 40,479,675 USD with etanercept (N = 10,446), 41,130,428 USD with adalimumab (N = 12,950), 3,150,060 USD with rituximab (N = 896), 2,660,159 USD with abatacept (N = 822), 9,564,387 USD with golimumab (N = 2,671) and 12,145 USD with tofacitinib (N = 3). Infliximab price could not be calculated due to the process of partnership for product development.

Discussion

This study was conducted aiming to perform a cost-minimization analysis considering the cohort of RA patients with 60 kg or less treated with tocilizumab rather than more expensive treatment options. Thus, data on the pool of patients with this characteristic was obtained from the national database, and the simulations were performed using price strategy applied by the government.

The development of economic analysis for health technologies helps the decision-making process by weighing the relationship between clinical benefits and costs associated with their adoption. Four types of economic analysis are broadly used by the scientific community: cost-minimization, cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility (Silva *et al.*, 2014; Secoli *et al.*, 2010). Cost-minimization

Table 2. Total first-line biological DMARD treatment patients with weight lower or equal to 60 kg stratified by gender and biologic DMARDs

Product	Total (all weight)		≤ 60 kg	
	All	Female (%)	Male (%)	Total (%)
Tocilizumab	2,512	802 (38.2%)	155 (37.4%)	957 (38.1%)
Certolizumab	5,031	1,369 (31.6%)	90 (13.0%)	1,459 (29.0%)
Etanercept	29,279	8,885 (38.4%)	1,561 (25.5%)	10,446 (35.7%)
Adalimumab	39,736	11,492 (36.5%)	1,458 (17.8%)	12,950 (32.6%)
Rituximab	2,599	839 (37.1%)	57 (16.8%)	896 (34.5%)
Abatacept	2,606	761 (33.6%)	61 (18.0%)	822 (31.5%)
Infliximab	10,485	2,880 (37.0%)	562 (20.9%)	3,442 (32.8%)
Golimumab	8,795	2,514 (33.8%)	157 (11.5%)	2,671 (30.4%)
Tofacitinib	15	3 (23.1%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)

Table 3. Annual cost per patient, considering an average weight of 60 kg to calculate drug costs

Drug	Annual cost per patient 60 kg (USD)	Annual cost per patient 70 kg (USD)	Difference (USD)
Certolizumab 200 mg	2,782.29	2,782.29	0
Tocilizumab 80 mg	3,160.75	3,687.54	-526.79
Adalimumab 40 mg	3,176.09	3,176.09	0
Abatacept IV 250 mg	3,236.20	3,236.20	0
Rituximab 500 mg	3,515.69	3,515.69	0
Golimumab 50 mg	3,580.83	3,580.83	0
Etanercept 50 mg	3,875.14	3,875.14	0
Tofacitinib 5 mg	4,048.31*	4,048.31	0
Abatacept SC 125 mg	4,223.93	4,223.93	0
Infliximab 200 mg	**	**	**

USD: American dollars

All the values were calculated based on the MoH public information in January 2019.

* Tofacitinib price calculations don't consider taxes, as actually performed by MoH.

** Infliximab price could not be calculated due to the process of partnership for product development. The drug was placed in the last position of the ranking as MoH procedure in technical note.

Table 4. Total first-line biological DMARD treatment patients with weight lower or equal to 60 kg, according to drugs used in the period, annual price and total expenses

Drug	Count patient – ≤ 60 kg	Representativeness (%)	Annual price (USD)	Total expenses (USD)
Tocilizumab	957	38.1	3,161	3,024,838
Certolizumab	1.459	29.0	2,782	4,059,355
Etanercept	10.446	35.7	3,875	40,479,675
Adalimumab	12.950	32.6	3,176	41,130,428
Rituximab	896	34.5	3,516	3,150,060
Abatacept	822	31.5	3,236	2,660,159
Infliximab*	3.442	32.8	*	*
Golimumab	2.671	30.4	3,581	9,564,387
Tofacitinib	3	20.0	4,048	12,145

USD: American dollars

* Infliximab price could not be calculated due to the process of partnership for product development and the drug was placed in the last position of the ranking as MoH procedure in the technical note.

analysis is the method chosen when treatment benefits are considered similar. Despite several publications and head-to-head studies showing differences in treatment outcomes for biological DMARDs (especially in monotherapy, which represents up to one-third of patients with RA), the Brazilian government works with the assumption of no difference in effectiveness and safety of the available technologies (Silva *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2010; Donahue *et al.*, 2012; Donahue *et al.*, 2018; Emery *et al.*, 2018; Gabay *et al.*, 2013).

In the Brazilian government context of RA treatment, biological DMARDs are used after failure of synthetic DMARDs (first stage of treatment). Regarding the choice among biological options, cost minimization strategy adopted by the MoH is reinforced by several health technology agencies worldwide that use this methodology to define the adoption of RA treatment (Iannazzo *et al.*, 2013). However, these agencies also consider the patient's profile and alternative treatment strategies to create exceptions to cost-minimization, which is followed in Brazilian MoH by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PDCT – *Protocolos Clínicos e Diretrizes de Terapêuticos da Artrite Reumatoide*). Patients' weight analysis is relevant for cost-minimization approach for RA treatment in Brazil, regardless of cost-minimization effectiveness.

Previous cost analysis related to RA treatment in Brazil estimates the economic impact of the disease reaching almost 20,000 BRL, considering all costs categories, and the expenses related to drug therapies are the main cost driver (Buendgens *et al.*, 2013; Chermont *et al.*, 2008; de Azevedo *et al.*, 2008). In this scenario, this study provides important information to help the decision-making process.

Cost-minimization analysis from the perspective of the Brazilian public healthcare system has shown that tocilizumab utilization by RA patients with weight lower or equal to 60 kg treated with more expensive strategies could promote an economy of 9,166,513.57 USD in a ten-year period. To the

authors' knowledge, this is the first study to perform a cost-minimization simulation considering RA patients with 60 kg or less treated with tocilizumab from the perspective of the Brazilian public healthcare system. Other cost-minimization analyses for RA treatment were performed in countries like Spain, France, Greece and Mexico. However, only two studies included the use of tocilizumab in the analysis (Ariza *et al.*, 2014; Fautrel *et al.*, 2005; Pichardo-Piña *et al.*, 2015; Fragoulakis *et al.*, 2015).

Pichardo-Piña *et al.* (2015) compared the costs of treating RA with adalimumab to etanercept, abatacept, infliximab, tocilizumab, certolizumab pegol and golimumab in the private market of Mexico, in a five-year time horizon, assuming patients weight of 70 kg. In this scenario, adalimumab has proved to be less expensive against considered alternatives (Pichardo-Piña *et al.*, 2015).

Ariza *et al.* (2014) compared the cost of treating RA patients after the failure of methotrexate with subcutaneous abatacept versus other first-line biologic disease-modifying antirheumatic drugs, including tocilizumab, from the perspective of the Spanish healthcare system and a three-year time horizon, also assuming a patient weight of 70 kg. In this scenario, abatacept was shown to be less expensive when compared to all other alternatives (Ariza *et al.*, 2014).

Differences observed on the results shown in the present study and analysis described by Pichardo-Piña *et al.* (2015) and Ariza *et al.* (2014) may be attributed to differences in healthcare systems. Another important difference is the statement of the patients' average weight. Pichardo-Piña *et al.* (2015) and Ariza *et al.* (2014) consider the average of 70 kg while in the present analysis the average of 60kg is used. Some disease-modifying drugs are dosage-weight-dependent and this definition directly affects the results found in the estimation.

Tables 3 and 4 present an estimation of the cost-savings from MoH if using weight cost-minimization approach.

In this hypothetical scenario, if these patients were treated with tocilizumab, a total of 28,745 patients would have used this treatment option and the government would have saved 9,166,513.57 USD in a ten-year period or 916,651.31 USD per year. Although infliximab was excluded from the analysis, it was placed in the last position of a technical note, ranking with greater costs. Thus, it is possible to estimate that savings could be even higher if these potential patients were treated with tocilizumab.

The analysis performed also corroborates the change of tocilizumab in the scale of cost-minimization at MoH list. Considering the treatment only for patients with an average weight of 60 kg (33.3% of the RA patients), tocilizumab would be classified as the second biologic DMARD on the list with a price of 3,160.75 USD per patient per year. If we consider the total tocilizumab cost and 38.1% of patients (60 kg average) and 61.9% (70 kg average), tocilizumab would perform a new average price of 3,532.87 USD and would be the 5th on the cost-minimization price list.

Despite the relevant findings of this study, some limitations need to be highlighted. Since data were obtained through a secondary database, it is subject to problems related to underreporting and filling errors. Furthermore, this analysis only considers the cost related to drug therapy, not the other important issues such as other sources of costs, health-related quality of life and patients' preferences. Another limitation is inherent in all economic analyses that are based on simulations, which may not reflect what occurs in real life.

Even the results are based on a hypothetical scenario, the study presents important results for further long-term cost assessments given the chronic nature of the disease.

Conclusion

The cost-minimization analysis showed that the adoption of a weight parameter by the Brazilian government for RA treatment could save 916,651.31 USD per year, accumulating a total saving of 9,166,513.57 USD in ten years if RA patients with 60 kg or less were treated with tocilizumab. Thus, tocilizumab has shown to be the only biologic DMARD that decreases the cost with weight analysis and may be a treatment option instead of using costlier treatment options.

Acknowledgments

We thank SENSE Company for its support with medical writing during the development of this manuscript.

References

- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-6.
- Araza R, Van Walsem A, Canal C, Roldán C, Betegón L, Oyagüez I, et al. Cost-minimization analysis of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Farm Hosp*. 2014;38(4):257-65.
- Banco Central do Brasil [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www.bcb.gov.br/>
- Brasil. Controladoria Geral da União. Portal da Transparência do Governo Federal [Internet]. [cited 2019a Apr 6]. Available from: <https://www.cgu.gov.br/assuntos/transparencia-publica/portal-da-transparencia>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Datasus [Internet]. [cited 2019b Apr 6]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 411/2018-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(Suppl 1):s81-91.
- Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(1):24-31.
- da Rocha Castelar Pinheiro G, Khandker RK, Sato R, Rose A, Piercy J. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: An observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;31(3):334-40.
- de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008;11(5):869-77.
- Donahue K, Jonas D, Hansen R, Roubey R, Jonas B, Lux L, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. Comparative Effectiveness Reviews nº 55. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
- Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, et al. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update. Comparative Effectiveness Review nº 211. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018.
- Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018;35(10):1535-63.
- Fautrel B, Woronoff-Lemsi MC, Ethgen M, Fein E, Monnet P, Sibilia J, et al. Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNFalpha biological therapy in France. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):550-6.
- Fragoulakis V, Vitsou E, Hernandez AC, Maniadas N. Economic evaluation of anti-TNF agents for patients with rheumatoid arthritis in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:85-93.
- Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541-50.
- Iannazzo S, De Francesco M, Gomez-Ulloa D, Benucci M. A review of cost-effectiveness evaluations as part of national health technology assessments of biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(4):455-68.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Antropometria e Estado Nutricional no Brasil 2008-2009. 2010.
- Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
- Louzada P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(2):84-90.
- Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SMC, et al. Estudo multicêntrico da prevalência de artrite

- reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33(5):169-73.
- Pichardo-Piña C, Sánchez-Casillas J, Pozos-Espíndola J. Cost-minimization analyses of adalimumab compared with selective immunosuppressive cytokines blockers and inhibitors of tumor necrosis factor alpha indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease in the private market in Mexico. *Value Health.* 2015;18(7):A843.
- Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(4):329-33.
- Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;35(3):219-27.
- Silva GD, Andrade ELG, Cherchiglia ML, Almeida AM, Guerra Júnior AA, Acúrcio FA. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2018;23(4):1241-53.
- Singh J, Christensen R, Wells G, Suarez-Almazor M, Buchbinder R, Lopez-Olivo M, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(5):309-10.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-74.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
- Souza R, Fraga JS, Gottschall CBA, Busnello FM, Rabito EI. Anthropometry assessment in the elderly: estimates of weight and height and agreement between BMI ratings. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2013;16(1).
- van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):174-87.

Avaliação de custo-efetividade do cateterismo em veia jugular interna guiado por ultrassom no Sistema Único de Saúde brasileiro

Evaluation of cost-effectiveness of internal jugular vein catheterization by ultrasound in the Brazilian National Health System

Carlos Eduardo Pessanha Boller¹, Kátia Marie Simões Senna², Roberta da Silva Teixeira², Marcelo Correa Goulart², Bernardo Rangel Tura², Marisa da Silva Santos²

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p112-8

Palavras-chave:

cateterismo venoso central, ultrassonografia de intervenção, avaliação de custo-efetividade, veias jugulares

Keywords:

central venous catheterization, interventional ultrasonography, cost-effectiveness evaluation, jugular veins

RESUMO

Objetivo: Determinar a factibilidade econômica da técnica de cateterismo central em veia jugular interna guiada pelo ultrassom comparado à técnica-padrão, sob a perspectiva pagadora do Sistema Único de Saúde brasileiro. **Métodos:** Análise de custo-efetividade utilizando modelo de árvore de decisão sob uma população de pacientes adultos em um cenário de uma unidade terciária. Os custos diretos dos materiais e procedimentos foram estimados utilizando bancos de registros de compras nacionais. Os desfechos foram a ocorrência ou não da punção arterial acidental grave (principal complicação associada ao sítio de punção). Também foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística, bem como curva de aceitabilidade. **Resultados:** A intervenção onerou o modelo em R\$ 53,81. A razão de custo-efetividade incremental calculada foi de R\$ 17.936,66 por complicação grave evitada e a curva de aceitabilidade evidenciou que a técnica é custo-efetiva sob uma intenção de pagar de R\$ 18.125,00. Na análise de sensibilidade probabilística, 63,6% das simulações mostraram-se custo-efetivas. **Conclusão:** A intervenção é custo-efetiva, contribuindo para a redução das complicações graves, e o resultado pode proporcionar segurança para tomadas de decisões quanto à padronização do uso da ultrassonografia como orientador do procedimento.

ABSTRACT

Objective: To determine the economic feasibility of the central catheterization technique in the internal jugular vein guided by the ultrasound compared to the standard technique, under the perspective of the Brazilian Unified Health System. **Methods:** Cost-effectiveness analysis using decision tree model under a population of adult patients in a tertiary unit scenario. The direct costs of the materials and procedures were estimated using banks of national procurement records. The outcomes were the occurrence or not of severe accidental arterial puncture (the main complication associated with the puncture site). Analyses of deterministic and probabilistic sensitivity were also conducted, as well as acceptability curve. **Results:** The intervention cost the model in R\$ 53.81. The calculated incremental cost-effectiveness ratio was R\$ 17,936.66 due to a serious complication avoided and the acceptability curve showed that the technique is cost-effective under an intention to pay R\$ 18,125.00. In the probabilistic sensitivity analysis, 63.6% of the simulations were cost-effective. **Conclusion:** The intervention is cost-effective, contributing to the reduction of severe complications and the result can provide security for decision making regarding the standardization of the use of ultrasonography as a guideline of the procedure.

Recebido em: 11/06/2019. Aprovado para publicação em: 28/07/2019.

1. Fundação Oswaldo Cruz/Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde trabalho foi executado: Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Pesquisa realizada sem qualquer auxílio financeiro, de equipamento ou de medicamentos.

Congressos: A pesquisa em questão não foi apresentada em nenhum congresso até o momento.

Autor correspondente: Carlos Eduardo Pessanha Boller. Rua Assis Bueno, 12/605, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

CEP: 22280-080. Telefone: (21) 98794-0200. E-mail: kadu.boller@gmail.com

Introdução

O cateterismo venoso central, caracterizado pela inserção de um dispositivo apropriado na obtenção do acesso vascular, acarreta problemas em aproximadamente 15% das tentativas (Merrer *et al.*, 2001). Ressalta-se que, ao se evidenciar a necessidade de proceder a uma segunda tentativa, o risco de suceder danos é potencializado em 5,5 vezes (Mansfield *et al.*, 1994). Entre essas complicações factíveis, estão as infecciosas, trombóticas e mecânicas, sendo a punção arterial acidental relatada como a de maior frequência (Kornbau *et al.*, 2015), podendo ocorrer em 10% dos procedimentos quando realizados na veia jugular interna (Brass *et al.*, 2015).

Com o intuito de minimizar os eventuais problemas, instituições que normatizam aspectos da segurança do paciente, como a *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ, 2001) e a *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, 2002), recomendam o uso da ultrassonografia durante os procedimentos de cateterismo venoso central. Tal orientação é reiterada pelo suporte que a tecnologia propicia no adequado posicionamento do cateter no leito vascular, o que pode viabilizar a diminuição da quantidade de tentativas, bem como as falhas na realização do procedimento (AHRQ, 2001; NICE, 2002; Petisco *et al.*, 2013).

Apesar dessa perspectiva promissora, o cateterismo guiado por ultrassom ainda não é universalmente adotado. Isso sucede pela não disponibilidade de equipamentos e por limitações financeiras. Em um cenário marcado por recursos escassos, é primordial ponderar o custo de agregar a tecnologia ao procedimento mediante a sua capacidade de reduzir complicações e falhas. Isso posto, a condução de um estudo de custo-efetividade pode colaborar na tomada de decisão dos gestores sobre a incorporação da referida técnica. No mais, é feita menção à escassez de avaliações econômicas sobre o uso da ultrassonografia como referência para a realização de cateterismo venoso central no cenário brasileiro. O presente estudo teve como objetivo determinar a factibilidade econômica da técnica de cateterismo central em veia jugular interna guiado pelo ultrassom comparado à técnica-padrão, sob a perspectiva pagadora do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, ou seja, em um cenário usualmente encontrado nas unidades públicas de saúde.

Métodos

Foi realizado um estudo de custo-efetividade, no qual a população-alvo foram pacientes adultos submetidos ao procedimento de cateterismo venoso central de veia jugular interna em unidades assistenciais de saúde (dentro e fora de unidades de terapia intensiva). O contexto abordado consiste na tomada de decisão sobre qual técnica deverá ser prioritária no procedimento de punção venosa profunda no âmbito analisado. A perspectiva adotada foi a do SUS como pagador único, por conseguinte bancos de dados públicos

foram utilizados para a estimação dos custos analisados. As intervenções sob comparação foram a punção guiada por ultrassom e a orientada somente pelos marcos anatômicos, e essas escolhas foram fundamentadas tanto pelo fato de a ultrassonografia se apresentar como promissora quanto pelo fato de os marcos anatômicos serem utilizados usualmente como técnica-padrão na condução do cateterismo. Assim, a hipótese do estudo foi: “Em pacientes adultos submetidos à punção da veia jugular interna em uma unidade pública assistencial de saúde, a técnica de ultrassom guiada é custo-efetiva quando comparada à técnica-padrão”.

Como horizonte temporal, o período de três dias após a realização do procedimento foi estabelecido, haja vista que, segundo o painel de especialistas, é o tempo necessário para diagnóstico e tratamento das potenciais complicações. Em virtude desse curto horizonte temporal, não foi adotada nenhuma taxa de desconto na avaliação econômica. Por fim, optou-se por selecionar como desfechos a ocorrência ou não da punção arterial acidental grave, dada a sua relevância evidenciada pelas informações disponíveis na literatura.

Mensuração da efetividade

Para verificar o conhecimento já existente sobre o uso da intervenção proposta, foi elaborada inicialmente uma busca estruturada na literatura de modo a identificar estudos que avaliassem o uso da ultrassonografia auxiliando o cateterismo venoso central de veia jugular interna e que pudessem fornecer dados vitais na elaboração e provimento do modelo utilizado no estudo. A busca na literatura, conforme descrito a seguir, foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), por meio da interface de acesso PubMed em março de 2018.

A estratégia de busca (“Jugular Veins”[Mesh] OR jugular*[tiab]) AND (“Ultrasonography”[Mesh] OR ultrasonogra* OR doppler*[tiab] OR ultrasound*[tiab]) AND (“Central Venous Catheters”[Mesh] OR “Catheterization, Central Venous” [Mesh] OR catheter*[tw] OR acess*[tiab] OR central-line*[tw] OR cannulat*[tiab]) AND (systematic[sb]) foi elaborada com a inclusão de filtro para revisões sistemáticas e inicialmente sem restrição para idiomas. Após a seleção inicial, os critérios pertinentes aos estudos em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português, e publicados há mais de 15 anos, foram tidos como de exclusão. Tanto essa seleção como a extração de dados foram realizadas por dois avaliadores independentes com discordâncias resolvidas por consenso.

Os desfechos identificados foram agrupados em procedimentos com base em análise da literatura e descritos como “sem complicação grave” e “punção arterial acidental grave”. Especificamente para a esse último desfecho, os valores estatísticos obtidos na literatura para “punção arterial acidental” foram sumarizados em uma metanálise (Figura 1) utilizando o pacote *Meta* do *software R*, versão 3.1.2, obtendo-se uma frequência de 0,100.

Mensuração dos recursos e custos

Os custos diretos do procedimento foram estimados atribuindo valores extraídos de bancos de dados nacionais, como o “Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais” (Sigtap) e o Portal de Compras Governamentais do Governo Federal. Para o treinamento da intervenção no procedimento, o valor foi estabelecido mediante a comunicação pessoal a empresas que prestam esse tipo de serviço.

A moeda brasileira corrente (real) foi empregada e para definição dos custos do modelo, utilizando-se os seguintes períodos: (i) maio de 2018 para os custos extraídos do Sigtap; (ii) segundo bimestre de 2018 para os custos extraídos do portal de compras governamentais – devido a diversidade de valores e quantidades licitadas, foi considerada a mediana dos preços praticados nesse período; (iii) agosto de 2018 para o treinamento da intervenção no procedimento. Não foi necessário qualquer tipo de conversão na moeda, pois todos os valores estimados já estavam na moeda de referência deste estudo.

Modelo de custo-efetividade

A modelagem adotada fundamentou-se na árvore de decisão (Figura 2), em função dos desfechos serem de curto prazo não necessitando da realização de ciclos. Subsequentemente a todo o processo de identificação dos desfechos clínicos obtidos na literatura, eles foram validados por um painel de especialistas que assinalaram o prognóstico e a conduta para

cada um dos casos. Logo, uma árvore de decisão foi elaborada no *software* TreeAge Pro, tendo como cenário fictício uma unidade de atendimento terciário de saúde cujo aparelho de ultrassom havia sido adquirido anteriormente e com equipe não possuidora de treinamento para utilizar o equipamento com a finalidade proposta.

Os pressupostos que serviram de base para o referido modelo foram: (i) “punção arterial accidental grave”, que foi a única complicação grave considerada e requereu como conduta terapêutica sutura arterial cirúrgica e, consequentemente, duas diárias na unidade de terapia intensiva; (ii) “sem complicação grave”, sendo agrupadas punções arteriais acidentais sem gravidade, demais complicações possíveis sem

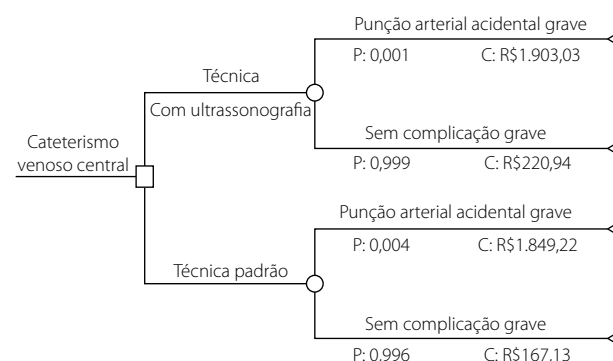


Figura 2. Árvore de decisão da técnica de cateterismo venoso central.

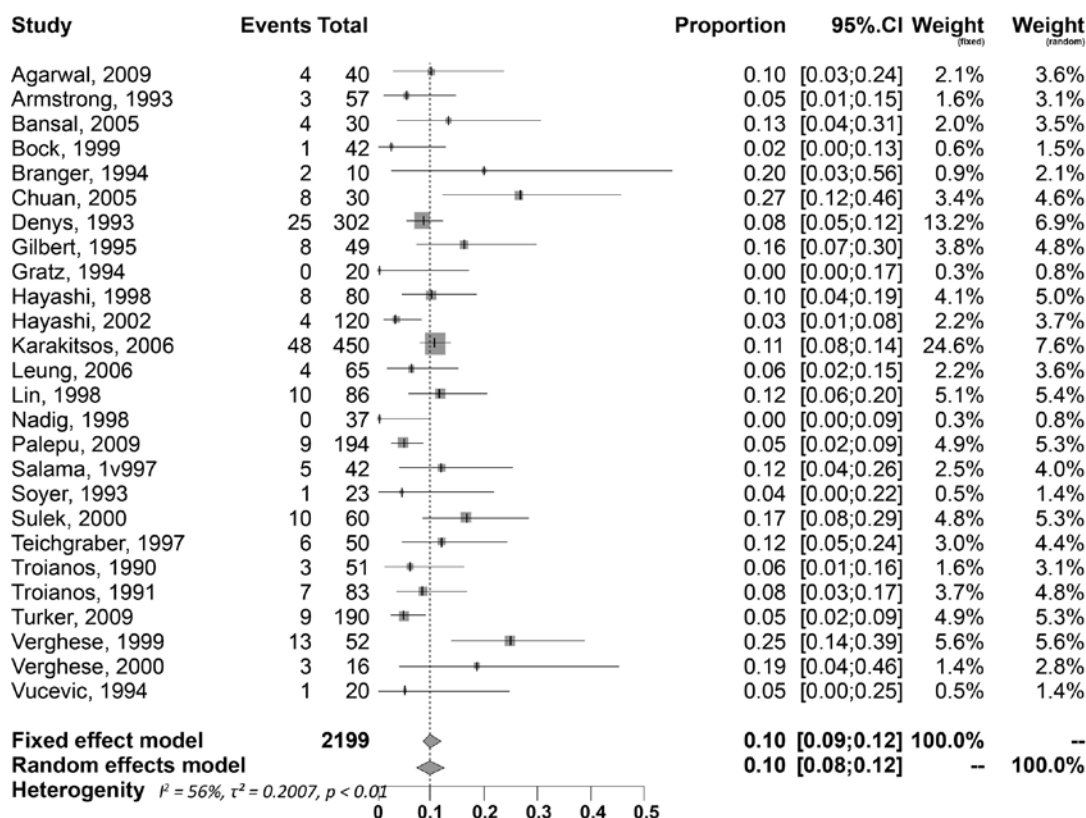


Figura 1. Incidência de punção arterial accidental quando realizada sob técnica de procedimento padrão

relevância estatística individualmente e ausência de complicações, requerendo como conduta terapêutica para as duas primeiras dois curativos compressivos e para a última nenhuma conduta assistencial; (iii) “ausência de complicações”, sendo demandada a utilização de apenas uma tentativa de inserção do cateter; (iv) para todas as demais complicações, foi considerada a necessidade de duas tentativas de cateterismo e, consequentemente, o uso de dois cateteres.

Destaca-se que os custos de compra e manutenção do equipamento foram desconsiderados, dado que a instituição, como descrito no cenário, possui previamente o equipamento para outros fins e, consequentemente, a unidade não será onerada por esses motivos. Para o manuseio dessa tecnologia, foi considerado um único operador, sendo esse o responsável pela realização do cateterismo.

No que concerne aos métodos analíticos, a análise do modelo também utilizou o *software* TreeAge Pro, tendo como parâmetros para análise de sensibilidade determinística uma variação de 50% do valor da média como limites superior e inferior, e para análise probabilística, o mesmo intervalo de valores, realizando 1.000 simulações de Monte Carlo. Essa variação em questão foi escolhida por proporcionar uma faixa mais abrangente e, assim, obter o real impacto das variáveis. No restante, menciona-se que na análise probabilística os valores das efetividades foram simulados utilizando uma distribuição beta e os custos, uma distribuição gama.

Resultados

Tomando por base os valores contidos nas bases de preço anteriormente apontadas e as composições detalhadas na Tabela 1, obtiveram-se como custos da punção arterial acidental grave e das complicações não graves, quando produzidas sob técnica-padrão, respectivamente, R\$ 1.849,22 e R\$ 167,13. Quando realizada com a técnica sob orientação da ultrassonografia, ambos os desfechos oneraram em R\$ 53,81.

Ao se considerar o cálculo da probabilidade de uma “punção arterial acidental grave” (PAAG) na técnica-padrão como o produto entre as probabilidades de ocorrer uma punção arterial acidental (0,10) e de ser grave (0,04), obteve-se, fundamentado na literatura (Kusminsky, 2007), o valor de 0,004. Consequentemente, para a ocorrência de “sem complicação grave”, o complemento é de 0,996. Na mensuração da probabilidade de ocorrência de PAAG, quando realizado sob a intervenção estudada, obteve-se pelo produto entre o comparador (0,004) e o risco relativo entre as técnicas (0,21) (Brass *et al.*, 2015) o porte de 0,001 e, para “sem complicação grave”, a estimativa, por meio do complemento, é de 0,999 (Tabela 2).

O custo e a efetividade incremental do procedimento utilizando a ultrassonografia foram mensurados em, respectivamente, R\$ 53,81 e 0,3% (0,003). Portanto, para cada complicação grave evitada ao se realizar o procedimento com a intervenção proposta, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 17.936,66.

Tabela 1. Detalhamento dos dados de custos e probabilidades (input)

Custos			
Complicação	Valor	Técnica com ultrassonografia (n)	Técnica padrão (n)
Material/Procedimento (fonte)			
Punção arterial acidental grave			
Cateterismo venoso central	R\$ 112,48	2	2
Diária de terapia intensiva	R\$ 508,63	2	2
Ultrassonografia	R\$ 39,60	1	NA
Capa protetora	R\$ 12,87	1	NA
Sutura arterial cirúrgica	R\$ 607,00	1	1
Treinamento do uso da ultrassonografia	R\$ 1,34	1	NA
Sem complicação grave			
Punção arterial acidental sem gravidade			
Cateterismo venoso central	R\$ 112,48	2	2
Curativo transparente	R\$ 1,90	2	2
Luva estéril	R\$ 1,13	2	2
Gaze	R\$ 0,39	1	NA
Ultrassonografia	R\$ 39,60	1	NA
Capa protetora	R\$ 12,87	1	NA
Treinamento do uso da ultrassonografia	R\$ 1,34	1	NA
Demais complicações			
Cateterismo venoso central	R\$ 112,48	2	2
Ultrassonografia	R\$ 39,60	1	NA
Capa protetora	R\$ 12,87	1	NA
Treinamento do uso da ultrassonografia	R\$ 1,34	1	NA
Ausência de complicações			
Cateterismo venoso central	R\$ 112,48	1	1
Ultrassonografia	R\$ 39,60	1	NA
Capa protetora	R\$ 12,87	1	NA
Treinamento do uso da ultrassonografia	R\$ 1,34	1	NA
Probabilidades			
Probabilidades	Valor	Referência	
Punção arterial acidental	0,10	(metanálise)	
Gravidade	0,04	(Kusminsky, 2007)	
Risco Relativo entre as técnicas	0,21	(Petisco <i>et al.</i> , 2013)	

Legenda: n – quantidade; NA – não aplicável.

Tabela 2. Detalhamento de dados de custos e probabilidades (output)

Variável	Valor
Custos	
Punção arterial accidental grave com ultrassonografia	R\$ 1.903,03
Punção arterial accidental grave com técnica padrão	R\$ 1.849,22
Complicações não graves com ultrassonografia	R\$ 220,94
Complicações não graves com técnica-padrão	R\$ 167,13
Custo incremental	R\$ 53,81
Probabilidades	
Punção arterial accidental grave com ultrassonografia	0,004
Punção arterial accidental grave com técnica-padrão	0,001
Complicações não graves com ultrassonografia	0,996
Complicações não graves com técnica-padrão	0,999
Efetividade incremental	0,003

O resultado da análise de sensibilidade determinística, como observado pela Figura 3A, possibilitou a identificação das variáveis que impactaram na RCEI, sendo as principais “Probabilidade de punção arterial accidental grave, quando utilizada a técnica-padrão” (RCEI: R\$ 8.000,00-R\$ 45.000,00), “Custo da intervenção” (RCEI: R\$ 6.000,00-R\$ 24.000,00) e “Probabilidade de punção arterial accidental grave quando utilizada a técnica de ultrassonografia” (RCEI: R\$ 13.000,00-R\$ 18.000,00).

Quanto à definição da disposição a pagar (WTP) da intervenção proposta, foi elaborada a curva de aceitabilidade (Figura 3B), identificando o valor em que o procedimento realizado sob auxílio do ultrassom se torna mais aceitável em relação à técnica-padrão (R\$ 18.125,00), utilizando posteriormente esse valor como limiar para a razão de custo-efetividade.

Na análise de sensibilidade probabilística (Figura 3A), utilizando o mesmo intervalo anterior (bilateral de 50% do valor da média de cada variável), evidenciou-se que 63,6% das simulações apresentaram uma RCEI inferior a WTP estimada. Destaca-se que apenas 8,9% das simulações se mostraram “dominadas” (intervenção menos efetiva e com custo superior), em relação à técnica-padrão.

Discussão

O estudo propôs avaliar a factibilidade econômica da inserção de cateter em veia jugular interna guiada por ultrassonografia. Sabe-se que avaliações econômicas possibilitam auxiliar a tomada de decisão, oferecendo suporte aos gestores, além de informações aos órgãos reguladores relacionados às alternativas disponíveis, visando à alocação dos recursos de forma estruturada (Santos, 2010). Em um cenário ideal, a elaboração de estudos econômicos, como aqui executado, pode contribuir para a sustentabilidade do sistema de saúde (Novaes & Elias, 2013).

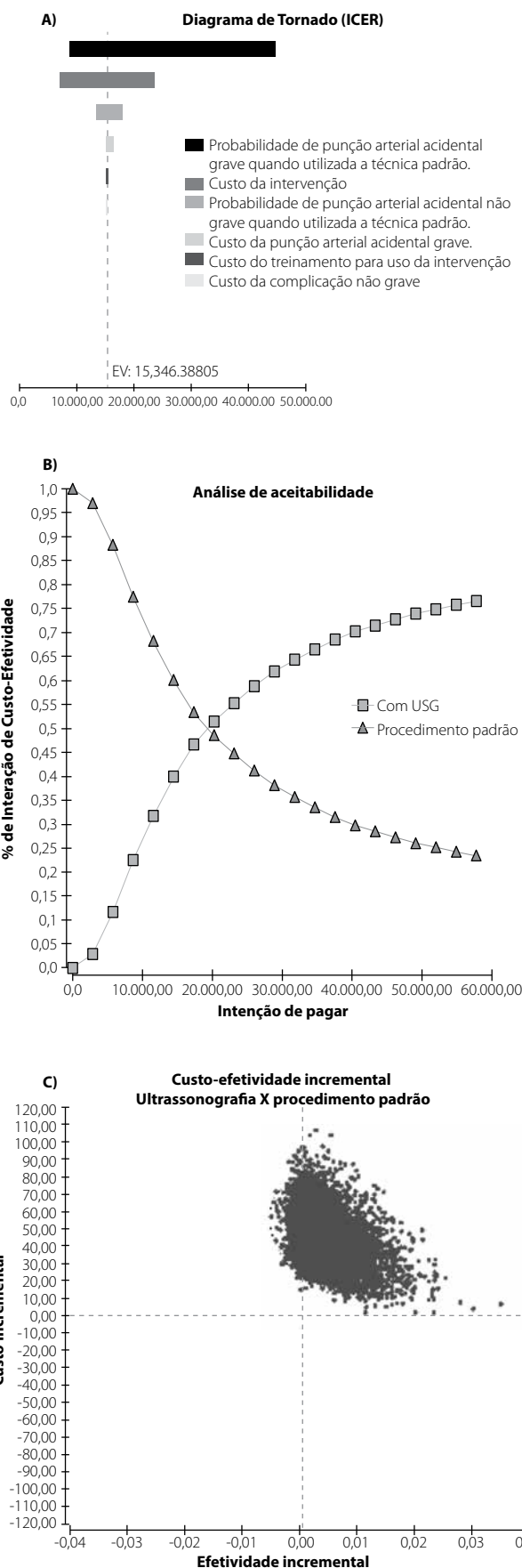


Figura 3. Análises de sensibilidade determinística (A); de aceitabilidade (B) e de sensibilidade probabilística (C).

Nos últimos tempos, tem sido constatado aumento da utilização de diversas tecnologias médicas em procedimentos diferentes dos inicialmente preconizados pelos fabricantes. No caso do ultrassom, há todo um movimento de estímulo da sua empregabilidade não só para diagnósticos de imagem, mas também mediante o desenvolvimento de aparelhos cada vez mais acessíveis financeiramente e até mesmo portáteis, em cateterismos venosos, profundos e periféricos. Em razão desse uso não previamente considerado, as sociedades reguladoras têm se ajustado aos avanços tecnológicos, com enfoque na difusão da tecnologia. A título de exemplificação, a Sociedade Americana de Ecocardiografia e Anestesiologistas Cardiovasculares, desde o ano de 2012, tem apontado como “capacitado” o profissional que tiver realizado, sob supervisão, um montante de dez procedimentos. Essa regulamentação foi emitida no mesmo ano em que o Comitê Internacional de Acesso Vascular com Ultrassom publicou suas recomendações, também pretendendo incentivar o uso da tecnologia com esse fim (Gallotti, 2004).

Deve-se reiterar que a utilização do ultrassom para suportar o método de cateterismo venoso central está associada à elevação da probabilidade de sucesso da intervenção (Tsotsolis *et al.*, 2015). A rápida execução do procedimento e a ausência de radiação ionizante também se configuram como vantagens da adoção da ultrassonografia (Iaredi & Shigueoka, 2010). Por outro lado, a habilidade do executor, bem como o custo do equipamento, quando considerado um serviço desprovido dessa tecnologia, seriam possíveis desvantagens a serem reportadas. Esses detrimientos terão mínimo impacto no cenário do nosso estudo e baixo impacto quando extrapolado para situações reais, haja vista que a unidade estudada e diversas outras unidades de saúde normalmente já utilizam esse equipamento para fins clássicos (diagnósticos de imagem) e a capacitação dos profissionais na intervenção estudada não denotaria nem um longo período nem gastos exorbitantes, segundo pesquisa de mercado feita pelos autores. Ademais, como evidenciado pela análise de sensibilidade determinística, o custo do treinamento para os profissionais responsáveis não onerou significativamente, permitindo inferir que, apesar da necessidade de constante treinamento, ele não deve inviabilizar a implantação dessa tecnologia.

A presente pesquisa determinou o real investimento feito no procedimento para a inclusão da ultrassonografia, o qual onerou (R\$ 53,81) discretamente o modelo, quando comparado ao custo direto do procedimento associado à conduta terapêutica necessária nos casos de complicação. Tendo em vista esse aumento no custo, cita-se um estudo conduzido na Inglaterra (NICE, 2002) que atestou que, apesar da oneração da fonte pagadora em 10 libras (R\$ 48,20) por punção venosa guiada por ultrassom, os gastos oriundos das complicações foram reduzidos, em média, 2 libras (R\$ 9,64) por procedimento.

Além desse quesito financeiro, esse estudo inglês (NICE, 2002) também reportou uma atenuação da razão de inci-

dência de complicações advindas pelo cateterismo de veias centrais com o ultrassom na casa de 9%. Espera-se que, com a utilização dessa tecnologia no Brasil, sobrevenha uma redução da taxa de 7,6% descrita como proveniente de complicações em procedimentos hospitalares, principalmente, por saber-se que, desse montante, 66,7% são classificadas como evitáveis (Mendes *et al.*, 2009). Dessa maneira, a incorporação e a consequente utilização do ultrassom na rotina de realização de cateterismo venoso central pode proporcionar melhoria dos resultados atualmente existentes, viabilizando maior segurança para os pacientes e economia para os serviços, além da confiabilidade desse procedimento de tanta relevância para os prognósticos em saúde.

O estudo possui como limitação a não inclusão da compra e manutenção do equipamento, assim como dos custos administrativos da unidade. Tais limitantes não foram considerados na elaboração do modelo em virtude de o cenário analisado já possuir o equipamento em questão e sua consequentemente sua manutenção não ser considerada um gasto incremental. Outra limitação sucede em virtude da falta de informação brasileira específica a respeito da efetividade, sendo as utilizadas nesta pesquisa baseadas em estudos internacionais, podendo, portanto, diferir da efetividade no cenário brasileiro.

Conclusão

Diante de toda a exposição realizada, além da compreensão de que a intervenção seja custo-efetiva no cenário estudado, conclui-se que os achados aqui apresentados, em especial o valor da RCEI, proporcionarão segurança para a padronização de uso da ultrassonografia como orientadora do cateterismo venoso central de veia jugular interna. Acredita-se na necessidade da condução de futuros estudos brasileiros de efetividade sobre a referida técnica, aproximando cada vez mais as análises da realidade nacional.

Referências bibliográficas

- AHRQ – Healthcare Research and Quality. Use of Real-Time Ultrasound Guidance During Central Line Insertion 2001.
- Brasil. Compras Governamentais. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão.
- Brasil. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses do Sistema Único de Saúde: Datasus.
- Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006962.
- Gallotti RMD. Eventos adversos: o que são? *Rev Assoc Méd Bras*. 2004;50(2):114.
- Iaredi W, Shigueoka DC. Exposição à radiação durante exames de imagem: dúvidas frequentes. *Diagn Tratamento*. 2010;15(3):143-5.
- Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(3):170-8.
- Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*. 2007;204(4):681-96.

- Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Engl J Med*. 1994;331(26):1735-8.
- Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):279-84.
- Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al.; French Catheter Study Group in Intensive Care.. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(6):700-7.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. NICE technology appraisal guidance. 2002. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta49>. Accessed on: May 20, 2019.
- Novaes HMD, Elias FTS. Uso da avaliação de tecnologias em saúde em processos de análise para incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde no Ministério da Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(Suppl 1):s7-s16.
- Petisco GM, Petisco ACGP, Fiato UAP, Santos FB. Cateterização Venosa Guiada por Ultrassom: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(3):228-35.
- Santos VCC. As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2010.
- Tsotsolis N, Tsirigogianni K, Kioumis I, Pitsiou G, Baka S, Papaiwannou A, et al. Pneumothorax as a complication of central venous catheter insertion. *Ann Transl Med*. 2015;3(3):40.

Análise clínica e econômica de “mundo real” da substituição do medicamento Remicade® (infliximabe referência) por Remsima™ (infliximabe biossimilar) em pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática

Clinical and economic “real world” analysis of the switching from Remicade® (infliximabe reference) by Remsima™ (infliximab biossimilar) in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

Reynaldo Rocha do Nascimento Júnior¹, Daniela Xavier de Jesus², Nadja Nara Rehen², Daniela dos Santos Andrade Mata Pedra²

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p119-27

Palavras-chave:

análise econômica, mundo real, infliximabe, biossimilar, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática

RESUMO

Objetivo: O Planserv oferece cobertura à terapia biológica para as patologias de artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriática (AP). Em agosto de 2016, 78 pacientes estavam em uso do medicamento Remicade® (infliximabe). Nessa data, o valor do Remicade® foi reduzido para o mesmo valor do Remsima™ (infliximabe biossimilar). Com isso, todos pacientes que estavam usando o Remicade® trocaram por Remsima™. Conduzimos um estudo para medir a descontinuidade da terapia e a economia. **Métodos:** Estudo de mundo real (coorte prospectiva), não controlado, em pacientes com AR, AP e EA que estavam utilizando Remicade® e trocaram para Remsima™, entre setembro de 2016 e setembro de 2017. O desfecho primário foi o índice de descontinuidade do tratamento (por qualquer causa). O desfecho secundário foi a taxa de “aumento da atividade da doença”, medida por meio dos escores SDAI, BASDAI e CASPAR. Foi considerado como “aumento da atividade da doença” qualquer medida superior à medida inicial e que estivesse acima do limite de remissão da doença. Os valores de referência para “aumento da atividade da doença” foram as medidas históricas. O impacto econômico foi medido por uma análise de custo-minimização. **Resultados:** Em setembro de 2017, 5 (6%) pacientes que realizaram a troca do Remicade® para o Remsima™, descontinuaram a terapia (4 por falhas e 1 perda de acompanhamento). A taxa de descontinuação de referência (Remicade®) foi de 11% (9% de falha e 2% por perda de acompanhamento). As análises de subgrupo (descontinuidade da terapia por tipo de patologia) foram equivalentes. A taxa de “aumento da atividade da doença” ocorreu em 42% dos pacientes para o Remsima™ e em 46% para o Remicade®. As análises de subgrupo (por tipo de patologia) também demonstraram que as taxas de aumento da atividade da doença foram semelhantes entre os grupos. A análise econômica mostrou que a mudança do Remicade® para o Remsima™ trouxe economia de R\$ 1,75 milhão de reais (0,5 milhão de dólares), com 1.689 ampolas de infliximabe dispensadas no período. **Conclusão:** A troca do medicamento Remicade® pelo Remsima™ nos pacientes com AR, EA e AP, no contexto do Planserv, demonstrou ter sido uma medida segura, eficaz e econômica.

Recebido em: 29/06/2019. Aprovado para publicação em: 09/08/2019.

1. Médico, Planserv, Salvador, BA, Brasil.

2. Farmacêutica, Planserv, Salvador, BA, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: O estudo não recebeu auxílios e não foi apresentado em congresso.

Autor correspondente: Reynaldo R. Nascimento. E-mail: reynaldo.junior@qualrede.com.br

Keywords:

economic analysis, real world, infliximab, biosimilar, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

ABSTRACT

Objective: Planserv offers coverage of biological therapy for rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PA). In August 2016, 78 patients were on Remicade® (infliximabe). At this date the value of Remicade® was reduced to the same value as Remsima™ (infliximabe biosimilar), with this all patients who were using Remicade® exchanged for Remsima™. We conducted a study to measure therapy discontinuity, and economics. **Methods:** An uncontrolled real-world study (prospective cohort) these patients who were using Remicade® and switched to Remsima™ between September 2016 and September 2017. The primary outcome was the discontinuation rate of treatment (for any cause). The secondary outcome was the “increased disease activity” rate as measured by the scores SDAI, BASDAI and CASPAR. It was as “increased disease activity”, any measure higher than the initial, and that was above the remission limit of the disease. The reference values for “increased disease activity” were the historical measures. The economic impact measured by a cost minimization analysis. **Results:** In September 2017, 5 (6%) patients who switched from Remicade® to Remsima™, discontinued therapy (4 due to failure and 1 loss of follow-up). The reference discontinuation rate (Remicade®) was 11% (9% failure and 2% loss of follow-up). Subgroup analyzes (discontinuation of therapy by type of pathology) were equivalent. The rate of “increased disease activity” occurred in 42% of patients for Remsima™, and 46% for Remicade®. Subgroup analyzes (by type of pathology) also showed that rates of increase in disease activity were similar between groups. The economic analysis showed that the change from Remicade® to Remsima™ savings of R \$ 1.75 million (US \$ 0.5 million), with 1,689 ampoules of infliximabe dispensed in the period. **Conclusion:** The switching of Remicade® by Remsima™ in patients with RA, SA and PA in the context of Planserv, has been shown to be a safe, effective and economical measure.

Introdução

Em 2017, o Brasil apresentava uma população de 207,7 milhões de habitantes, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019). Apesar de toda a população ter acesso ao sistema público de saúde (SUS – Sistema Único de Saúde), a assistência deficitária desse sistema fomenta a necessidade de um sistema suplementar de saúde, de iniciativa privada, a fim de assegurar maior acesso a procedimentos e tecnologias que o SUS não oferece.

A saúde suplementar, no Brasil, é regulada por agência governamental, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Segundo a ANS (ANS, 2019), em abril de 2018, 47,3 milhões de brasileiros dispunham de um plano médico-hospitalar. Alguns brasileiros (servidores públicos e seus dependentes) utilizam outros sistemas de saúde, regulados por leis e decretos estaduais. A entidade que os representa é o Conselho Nacional das Entidades de Saúde de Servidores Públicos (CONESSP). Segundo o CONESSP, 13 milhões de usuários dispõem de sistemas públicos complementares (não vinculados à agência ANS) (CONESSP, 2019).

O Planserv – Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais é um sistema de saúde complementar que se enquadra nessa última classificação (Planserv. Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais da Bahia, 2019). Trata-se de um sistema de natureza jurídica pública, cuja gestão e administração é realizada diretamente pelo governo do estado da Bahia, mas que utiliza uma rede assistencial privada (contratada). Em março de 2018, o Planserv apresentava uma carteira de aproximadamente 500 mil beneficiários.

O escopo de cobertura e acesso aos procedimentos em saúde do Planserv é regulado por lei e decreto estaduais. Nesse contexto, o Programa de Assistência Farmacêutica e Suporte Medicamentoso assegura e regimenta a cobertura de terapias de alto custo para as patologias: artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP), entre outras (Planserv. Protocolo Clínico, 2019).

No contexto do Programa de Assistência Farmacêutica e Suporte Medicamentoso, são oferecidas terapias de alto custo para doenças reumatológicas, como são os casos dos “biológicos” (anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase, proteína de fusão etc.). A terapia biológica tem melhorado muito o manejo dos pacientes acometidos com tais doenças, aumentando, assim, o uso desses agentes. Entretanto, os altos custos desses medicamentos dificultam o acesso a essas terapias, além de onerarem bastante o sistema de saúde.

O infliximabe [anticorpo monoclonal “anti-TNF (fator de necrose tumoral)” quimérico], certamente por ter sido o primeiro anticorpo monoclonal aprovado no Brasil para tratamento da AR, AP e EA (entre outras patologias que não estão contempladas no Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv), é o biológico mais utilizado pela população de pacientes dessas três patologias em nosso cenário.

O medicamento Remsima™ foi oficialmente aprovado no Brasil como “produto biológico” (uma vez que a Agência de Vigilância Sanitária do Brasil não reconhece o termo “biossimilar”) (Anvisa, 2019), por meio de publicação no Diário Oficial da União de 27 de abril de 2015.

O Remsima™ foi aprovado no Brasil para as seguintes indicações terapêuticas: AR, EA, psoríase, AP, doença de Crohn em adultos, doença de Crohn pediátrica, doença de Crohn

fistulizante, colite e retocolite ulcerativa. A aprovação do Remsima™ para AR foi obtida pela via de aprovação por comparabilidade, conforme o artigo 46 da Resolução Normativa nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Conforme essa resolução, os biossimilares aprovados por comparabilidade, além da demonstração das características químicas habituais e de boas práticas de fabricação, necessitam de estudos clínicos específicos que consigam demonstrar equivalência com o produto de referência ou não inferioridade a ele. As demais indicações foram aprovadas por extrapolação (ainda que estudos posteriores tenham reafirmado sua eficácia e segurança para todas as indicações aprovadas em bula).

Em estudo de fase III – PLANETRA (Yoo, *et al.*, 2013) – envolvendo 606 pacientes, o Remsima™ atingiu seu principal objetivo de equivalência terapêutica com seu produto de referência, o infliximabe – Remicade®. O estudo demonstrou que, após 30 semanas de tratamento, 73,4% dos pacientes que receberam Remsima™ conseguiram melhora maior ou igual a 20% (ACR20) nos sintomas de AR, em comparação com 69,7% dos tratados com Remicade®.

Ainda no mesmo estudo, 42,3% dos pacientes do grupo que receberam Remsima™ apresentaram melhora dos sintomas de AR maior ou igual a 50% (ACR50), comparativamente com 40,6% dos tratados com Remicade®. O perfil de segurança e tolerabilidade também demonstrou equivalência de Remsima™ com o Remicade® (informações baseadas nos critérios do *American College of Rheumatology*).

Após as análises de segurança e eficácia, a equipe técnica do Planserv aprovou a incorporação do medicamento Remsima™ em sua tabela de medicamentos, a partir de 1º de julho de 2016.

A despeito da incorporação, não houve aderência à utilização do Remsima™ no cenário Planserv. Questões econômicas influenciaram esse comportamento.

Contudo, entre os meses de agosto e setembro de 2016, tendo avaliado a equivalência entre as apresentações do biológico de referência e o biossimilar, e estando convencido, inclusive, da possibilidade de troca das apresentações (intercambialidade), e baseado em política interna da instituição, que orienta a padronização de preço, pelo menor valor, para produtos equivalentes, o Planserv decidiu padronizar (igualar) o valor de ambas as apresentações do infliximabe (Remicade® e Remsima™).

Nossa expectativa inicial era de que fornecedores do Remicade® e prestadores de saúde conseguissem manter a oferta e a utilização do Remicade® para os pacientes, mesmo com o novo valor. Entretanto, isso não ocorreu, sendo necessária a mudança na utilização do Remicade® para Remsima™ em todos os pacientes que estavam em curso dessa terapia.

Ressalta-se que, a despeito de termos recebido uma manifestação formal de um único prestador, contrário à troca do medicamento, estávamos confiantes de que essa mudança não traria prejuízo aos pacientes. Isso porque estudos já

demonstraram que a intercambialidade entre o Remicade® e o Remsima™ não tem registro de diferenças significativas da eficácia ou de reações adversas entre os grupos dos pacientes que utilizaram apenas o medicamento de referência, em relação aos grupos que realizaram a alternância.

Ressalta-se que a intercambialidade pode ser descrita como a característica que assegura a troca ou a alternância entre medicamentos, sem aumento dos riscos de segurança ou redução de eficácia em comparação com o uso contínuo do produto de referência. Nos casos de biossimilares, essa característica pode ser medida pela falha da terapia, por efeitos adversos e pela dosagem de anticorpos antimedamentos.

Habitualmente, os desenhos de estudos para avaliar a intercambialidade são: estudos de transição (quando os pacientes trocam de um produto biológico de referência para o biossimilar); estudos de troca única (quando pacientes que estavam usando o produto de referência trocam para o biossimilar, e os pacientes que estavam usando o biossimilar trocam para o de referência); e estudo de trocas múltiplas (quando os pacientes são submetidos a uma série de trocas, alternando entre o biológico de referência e o biossimilar).

O estudo PLANETRA Extension2 comprovou que, em pacientes com AR, a taxa de anticorpos contra esses biológicos (ADAs) não mostrou diferença entre os grupos.

O estudo PLANETRA Extension mostrou, em EA, que “as taxas de positividade aos ADAs foram comparáveis entre os grupos (semana 102: 23,3% vs. 27,4%). Os autores desse mesmo estudo concluem que: “Este é o primeiro estudo a mostrar que a mudança do PR para seu biossimilar CT-P13 é possível, sem efeitos negativos sobre a segurança ou a eficácia em pacientes com EA. No grupo de manutenção, o CT-P13 foi eficaz e bem tolerado por mais de dois anos de tratamento (Park *et al.*, 2016).

O estudo NOR-SWITCH também já havia demonstrado que a piora (aumento de atividade) da doença, os níveis de anticorpos antimedamentos e efeitos adversos foram equivalentes em ambos os braços do infliximabe de referência e do biossimilar (Jørgensen *et al.*, 2017).

A publicação dos registros DANBIO demonstraram que, em 802 pacientes com artrite tratados com infliximabe de referência (com uma mediana superior a seis anos), uma mudança nacional (não médica) para CT-P13 (biossimilar) não teve impacto negativo na atividade da doença (Glintborg *et al.*, 2017).

Um estudo italiano demonstrou que a mudança do infliximabe inovador para infliximabe biossimilar em coorte para espondiloartrite não foi associada com quaisquer diferenças estatisticamente significativas na eficácia, eventos adversos ou nível de anticorpos antidrogas (Benucci *et al.*, 2017). Ressalta-se que essa mudança (intercambialidade) foi realizada por motivos fármaco-econômicos e lastreada em lei (Tuscany Law nº 450, of 7 April 2015).

Uma revisão da literatura realizada justamente para responder sobre as expectativas em relação à segurança, em particular a imunogenicidade, na troca do Remicade® pelo biossimilar concluiu que, “embora devam ser utilizadas práticas prudentes de comutação, a experiência crescente de segurança acumulada até agora com o CT-P13 e outros biossimilares é favorável e não suscita preocupações específicas” (Braun & Kudrin, 2016).

Por todos esses motivos, mantivemos a padronização de valor do Remsima™ e Remicade® em nossa tabela de medicamentos. Essa ação conduziu os prestadores de saúde a trocar o infliximabe de referência por seu biossimilar. Com isso, os pacientes que estavam utilizando Remicade® mudaram para o Remsima™.

Este estudo teve como finalidade acompanhar prospectivamente uma coorte de pacientes do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv que estavam em tratamento para AR, EA ou AP com o infliximabe de referência (Remicade®) e que realizaram uma transição para o infliximabe biossimilar (Remsima™), por um período de 12 meses, a fim de observar descontinuação da terapia, por todas as causas. Também foram analisados o índice de aumento de atividade da doença e o impacto econômico dessa transição.

Métodos

Conduzimos um estudo de transição, de mundo real, de uma coorte prospectiva não controlada, com pacientes adultos do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv, diagnosticados com AR, AP e EA, em tratamento com o infliximabe de referência – Remicade® e que trocaram para o infliximabe biossimilar – Remsima™, em agosto de 2016. Esses pacientes foram acompanhados entre setembro de 2016 e setembro de 2017.

O *desfecho primário* analisado foi a descontinuidade do tratamento por todas as causas (com particular interesse na falha terapêutica). O desfecho foi considerado por intenção de tratar. Portanto, qualquer paciente que já estivesse em terapia com o Remicade® e que tivesse recebido pelo menos uma dose do Remsima™ foi incluído no estudo.

Em caso de descontinuação da droga, o médico prescritor era solicitado a registrar o motivo. A informação do *status* clínico do paciente durante o curso do estudo também foi objeto de registro pelo médico assistente.

Período de referência: Como o estudo é de transição e não tínhamos um braço comparador, foi necessário definir um valor de referência para que pudéssemos comparar a Taxa de Descontinuidade da Terapia encontrada no estudo. Esse valor de referência foi definido pela mesma Taxa de Descontinuidade da Terapia avaliada nos pacientes dos mesmos programas (AR, EA e AP), um ano antes do estudo. Portanto, avaliamos retrospectivamente, entre setembro de 2015 e agosto de 2016, a taxa de descontinuidade da terapia desses pacientes, quando eles estavam utilizando o Remicade®.

A Figura 1 apresenta esquematicamente o desenho e a amostragem do estudo, com as inclusões e exclusões, do período de referência e do período da intervenção.

Conforme pode ser observado, no período de referência, 10 (11%) pacientes descontinuaram a terapia. Desses, 8 (9%) pacientes tiveram falha da terapia e trocaram o protocolo para outro biológico e 2 (2%) descontinuaram a terapia, sem retorno ao programa.

Vale ressaltar que os índices de descontinuação da terapia com infliximabe apresentados nos estudos pivotais (que aprovaram o biossimilar) foram superiores aos números en-

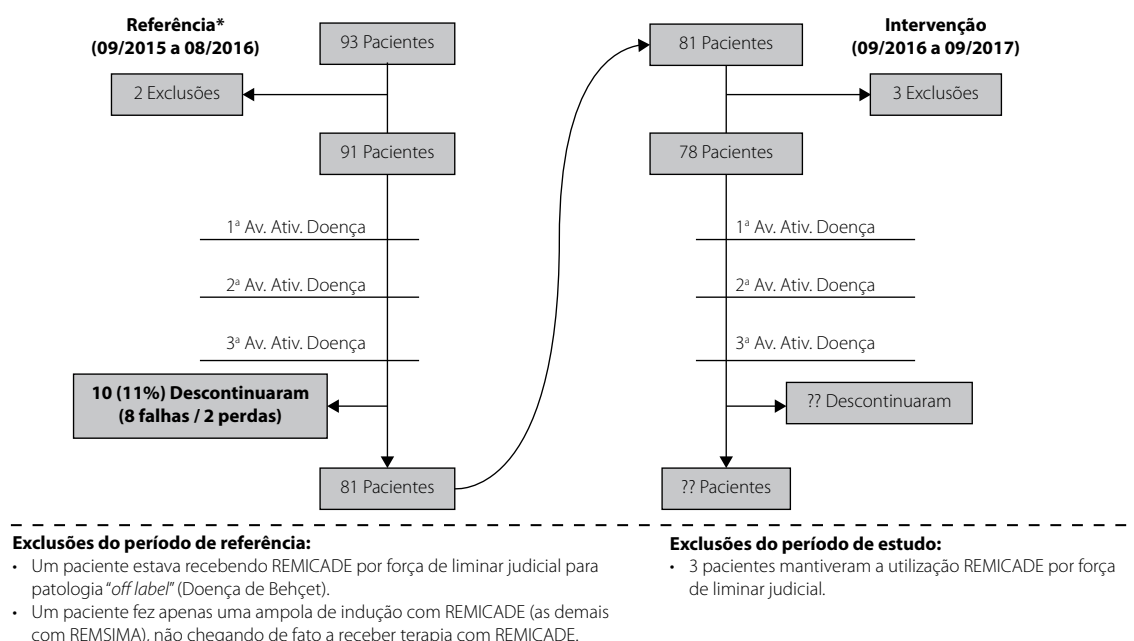


Figura 1. Desenho e amostra do estudo.

contrados em nossa realidade, seja com os pacientes que estavam usando o Remicade®, seja com os pacientes que passaram a usar o Remsima™. A Tabela 1 mostra as taxas (e motivos) da descontinuação nos referidos estudos.

Conforme observado na Figura 1, no período da intervenção, 81 pacientes com as patologias já referidas estavam no programa, em uso do infliximabe de referência (Remicade®). Desses, 78 pacientes trocaram para o infliximabe biossimilar (Remsima™) e foram incluídos no estudo. Três pacientes permaneceram recebendo o Remicade® por força de liminar judicial. Como não houve troca do infliximabe de referência pelo biossimilar, esses pacientes foram excluídos do estudo. Um acompanhamento paralelo mostrou que esses três pacientes utilizaram o Remicade® até a data-fim de acompanhamento do estudo, em setembro de 2017.

No período de referência, foram excluídos dois pacientes. Um deles estava recebendo Remicade® por força de liminar judicial para uma indicação *off-label* (doença de Behçet). Como não se tratava de uma patologia prevista na proposição do estudo, esse caso foi excluído. Um segundo paciente iniciou terapia com biológico em agosto de 2016. Das três doses de indução, ele utilizou apenas a primeira dose do Remicade® e as seguintes com Remsima™. E utilizou o Remsima™ até a data-fim de acompanhamento deste estudo. Considerando que o paciente só havia recebido uma única dose do Remicade®, não seria possível avaliar os impactos de uma troca do medicamento de referência pelo seu biossimilar.

O *desfecho secundário* analisado foi o registro de aumento na atividade da doença, representado por aumento dos escores habituais de controle. Os parâmetros utilizados para análise clínica levaram em consideração o protocolo da instituição Planserv (que, por sua vez, leva em consideração

protocolos internacionais). Os escores de avaliação para medir a piora clínica ou indicadores de atividade da doença foram os mesmos utilizados pelo médico assistente [SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), para os pacientes de AR; BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), para a EA; e CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), para a AP].

Todos os pacientes tiveram seus escores de atividade da doença medidos no momento da troca do Remicade® pelo Remsima™. Essa medida foi considerada em nosso estudo como monitoramento zero (M0). Esses pacientes tiveram seus escores recalculados em três vezes ao longo dos 12 meses de monitoramento, de acordo com o médico assistente (e conferidos pela equipe de auditoria técnica do Planserv). O primeiro monitoramento (M1) após a troca dos medicamentos ocorreu com aproximadamente três meses após o M0 (variando de 2 a 6 meses). O segundo monitoramento (M2) ocorreu aproximadamente sete meses após o M0 (variando de 4 a 10 meses). O terceiro monitoramento (M3) ocorreu aproximadamente nove meses após o M0 (variando de 6 a 13 meses).

Foi considerado aumento da atividade da doença todo e qualquer paciente que, em uma das três medidas (M1, M2 ou M3), apresentou elevação do escore em relação ao M0 e cujo valor fosse superior ao limite de remissão da doença. Esse limite foi considerado SDAI 5 para AR e BASDAI 4 para EA. Considerando o aspecto qualitativo do escore de CASPAR para os pacientes de AP, foi considerado aumento da atividade da doença em todo e qualquer paciente que, em uma das três medidas, apresentou elevação do escore em relação ao M0, independentemente do limite de remissão.

Também aqui, para a avaliação do desfecho secundário, a fim de definir uma taxa de referência do estudo para o aumento da atividade da doença, coletamos retroativamente em 12 meses (setembro de 2015 a agosto de 2016 – período

Tabela 1. Índice (em %) de descontinuação da terapia com infliximabe em estudos pivotais, segundo o estudo e o motivo da descontinuação

Estudos	PLANETRA Inicial		PLANETRA Extensão		PLANETRA Inicial		PLANETRA Extensão	
	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®	Remsima™	Remicade®
Motivo da descontinuação↓								
Por todas as causas	22,8	27,0	15,8	11,1	15,2	16,8	8,0	10,5
Evento adverso	11,9	15,8	10,1	5,6	10,4	8,0	3,4	4,7
Suspensão do consentimento	5,3	6,9	2,5	3,5	2,4	4,8	2,3	1,2
Falta de eficácia	3,3	2,0	0,6	0,7	1,6	-	-	-
Violação do protocolo	1,0	1,0	-	-	0,8	-	-	-
Perda de acompanhamento	-	0,7	1,3	1,4	-	1,6	2,3	1,2
Morte	-	0,3	0,6	-	-	1,6	-	-
Decisão do investigador	-	0,3	0,6	-	-	0,8	-	3,5
Todas as causas, menos efeito adverso	10,9	11,2	5,7	5,6	4,8	8,8	4,5	5,8

de referência) os valores dos escores-padrão (SDAI, BASDAI e CASPAR) exclusivamente dos mesmos 78 pacientes enquanto estavam usando o Remicade®.

Os escores registrados 12 meses antes da troca do Remicade® pelo Remsima™ foram considerados controle zero (C0). Da mesma forma, coletamos os escores recalculados três vezes ao longo dos 12 meses (C1, C2 e C3), com a mesma metodologia utilizada para monitorar a atividade da doença após a troca do infliximabe de referência pelo biossimilar.

Essa estratégia (para medir o aumento da atividade da doença) nos pareceu mais adequada e justa, pois o mesmo método foi usado antes e depois da troca do infliximabe, no mesmo grupo de pacientes. As avaliações de aumento de atividade de doença realizadas nos estudos pivotais utilizaram métodos que não estavam disponíveis para nossa equipe (por exemplo, a medida das taxas de ADAs ou anticorpos antimitocondriais (AMAs) contra o medicamento). Por esse motivo, não foram utilizados os indicadores dos estudos pivotais como balizadores de aumento da atividade da doença em nosso estudo.

O instrumento de coleta dos dados foi o formulário de protocolo terapêutico (Planserv. Protocolo Clínico, 2019), documento obrigatório preenchido pelo médico assistente do paciente em tratamento no Programa de Suporte Medicamentoso, encaminhado mensalmente para o Planserv, para que o medicamento possa ser autorizado. Eventualmente, foram realizados contatos da equipe técnica do Planserv com médicos assistentes e pacientes para a coleta de informações e esclarecimentos de dúvidas.

Foi determinado o período mínimo, de 12 meses, de acompanhamento para cada paciente. Contudo, o período completo do estudo foi de 13 meses, pois um pequeno grupo de pacientes (acompanhados pelo prestador que contestou inicialmente nossa medida) realizou a troca do medicamento com um mês de atraso em relação aos demais.

Também foi conduzida ainda uma *análise econômica* de custo-minimização, uma vez que já tínhamos como premissa que os desfechos clínicos eram equivalentes. Por considerarmos que os demais custos de infusão e acompanhamento são igualmente equivalentes – pois utilizam a mesma estrutura e recursos –, a análise de custo-minimização se resumiu à análise comparativa de custo droga a droga.

Resultados e comentários

Foram acompanhados 78 pacientes que estavam utilizando Remicade® e trocaram por Remsima™. Desses, 38 eram portadores de AR, 32, de EA, e 8 de AP (Tabela 2).

Análise do desfecho primário

De toda a amostra acompanhada, 5 (6,4%) pacientes descontinuíam a terapia com o Remsima™. Quatro (5,1%) pacientes tiveram falha da terapia e trocaram o protocolo para outro biológico e 1 (1,3%) descontinuou a terapia sem retorno ao programa (perda de acompanhamento). A análise desses pacientes por subgrupo (patologia) mostrou que 3 (8%) pacientes eram portadores de AR, 1 (3%) era portador de EA e 1 (13%) era portador de AP (Tabela 3).

Considerando o índice limiar de referência estabelecido previamente para o estudo, de 11%, observamos que a taxa de descontinuação do Remsima™ (6,4%) ficou dentro do estimado, atendendo satisfatoriamente às expectativas.

Dos cinco casos que descontinuíam a terapia com Remsima™, quatro foram por falhas terapêuticas, seguidas de troca de protocolo (troca do biológico). Já dos 10 casos que descontinuíam a terapia com o Remicade®, oito foram por falha, seguida de troca de protocolo (troca do biológico). Todos os oito casos que falharam a terapia com o Remicade® eram portadores de AR.

Tabela 2. Número e proporção (%) de pacientes arrolados no estudo segundo, sexo, faixa etária e patologia

	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Todos	78	100	38	49	32	41	8	10
Sexo								
Feminino	46	59	32	84	8	25	6	75
Masculino	32	41	6	16	24	75	2	25
Faixa etária								
20-50 anos	26	33	8	21	17	53	1	13
51-80 anos	51	65	29	76	15	47	7	88
81-100 anos	1	1	1	3	-	-	-	-

Tabela 3. Número e proporção (%) de pacientes total e que descontinuíam a terapia, segundo o medicamento e a patologia

	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Remsima™ – Toda a amostra (09/2016 a 09/2017) Período da Intervenção	78	100	38	49	32	41	8	10
Remsima™ – Descontinuação ou troca de protocolo	5	6	3	8	1	3	1	13
Remicade® – Toda a amostra (09/2015 a 08/2016) Período de Referência	91	100	49	63	34	44	8	10
Remicade® – Descontinuação ou troca de protocolo	10	11	9	18	1	3	-	-

A análise de subgrupo (por patologia) também demonstrou equivalência entre os resultados encontrados do Remsima™ em comparação ao Remicade®. Em AR, a taxa de descontinuidade da terapia com Remsima™ foi de 8%, enquanto com o Remicade® foi de 18%. Em EA, a taxa de descontinuidade da terapia foi exatamente a mesma (3%) entre os pacientes que usaram Remsima™ ou Remicade®. Já em AP, não houve caso que tenha descontinuado a terapia entre os pacientes do Remicade®, enquanto a taxa de descontinuidade entre os pacientes que usaram Remsima™ foi de 13%. Entretanto, é importante lembrar que esses 13% equivalem a apenas um paciente. Acreditamos que o pequeno tamanho da amostra interferiu no julgamento desse subgrupo. Contudo, os resultados obtidos nos parecem suficientes para reconhecer a equivalência de resultados entre Remicade® e Remsima™, também nas análises de subgrupo (por patologia).

Vale comentar que um paciente do subgrupo de AR que foi considerado falha terapêutica vinha utilizando Remicade® e não estava apresentando melhoras satisfatórias. O médico assistente informou que faria uma última tentativa, com mais três meses de Remicade® e, caso não houvesse resposta satisfatória, trocaria para outro biológico. Esse paciente recebeu mais uma dose de Remicade® e, nesse momento, ocorreu a troca pelo Remsima™. O paciente recebeu uma única dose de Remsima™ e, como não estava apresentando melhoras, o médico assistente indicou a troca para golimumabe. Por critérios clínicos, nem nós nem o médico assistente atribuímos a falha terapêutica ao Remsima™. Entretanto, para fins deste estudo, como o desfecho foi medido pela intenção de tratar e como o paciente chegou a receber uma dose do Remsima™, o caso foi contabilizado como falha terapêutica.

Análise do desfecho secundário (aumento de atividade da doença)

De toda a amostra de pacientes que realizaram a troca do Remicade® pelo Remsima™, 92% tiveram as quatro medidas de escores (M0, M1, M2 e M3) calculadas ao longo dos 12 meses (91,4% dos pacientes com AR; 94,5% dos pacientes com EA; 81,3% dos pacientes com AP).

Já no período de referência ou controle (quando os pacientes estavam usando o Remicade®), 96% dos pacientes tiveram as quatro medidas (C0, C1, C2 e C3) de escores calculadas (96,1% dos pacientes com AR; 95,3% dos pacientes com EA; 96,9% dos pacientes com AP) (Tabela 4).

Como pode ser observado, o resultado encontrado de índice de aumento de atividade da doença foi: da amostra total dos pacientes que realizaram a troca do Remicade® por Remsima™, 42% apresentaram registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período de acompanhamento, isto é, durante os 12 meses que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção). Já no período de controle (referência), no qual utilizaram o Remicade®, o percentual de pacientes que apresentaram pelo menos um aumento de atividade da doença foi de 46%.

As análises de subgrupo (por tipo de patologia) indicaram que:

- Dos pacientes portadores de AR, 55% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período de acompanhamento dos 12 meses que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção). Já no período em que utilizaram o Remicade® (referência), o índice de aumento de atividade da doença desse mesmo subgrupo de pacientes foi de 63%;
- Dos pacientes portadores de EA, 25% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período em que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção) – o mesmo índice (25%) que apresentaram os pacientes que utilizaram o Remicade® (período de referência);
- Dos pacientes portadores de AP, 50% apresentaram, em algum momento, registro de pelo menos um aumento da atividade da doença no período em que utilizaram o Remsima™ (período de intervenção) – mesmo índice (50%) que apresentaram os pacientes que utilizaram o Remicade® (período de referência).

Tabela 4. Número e proporção (%) de pacientes segundo o resultado do tratamento, a patologia e o medicamento utilizado

Evolução clínica	Todos		AR		EA		AP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Remsima™								
Todos que fizeram a troca	78	100	38	49	32	41	8	10
Estável	45	58	17	45	24	75	4	50
Registro de aumento na atividade da doença	33	42	21	55	8	25	4	50
Remicade®								
Todos que fizeram a troca	78	100	38	49	32	41	8	10
Estável	42	54	14	37	24	75	4	50
Registro de aumento na atividade da doença	36	46	24	63	8	25	4	50

Os resultados encontrados no índice de aumento de atividade da doença demonstram que é bastante frequente que pacientes portadores dessas patologias, apresentem, ao longo de sua evolução, períodos em que registram alguma elevação dos escores, demonstrando um aumento na atividade da doença. Contudo, essa elevação nem sempre é acompanhada de sintomas relevantes e nem sempre reflete uma real piora clínica. Fatores externos à doença de base (como processos infecciosos, por exemplo) podem elevar esses escores e não guardam relação direta com a piora da doença de base.

Essa afirmação se alicerça no alto índice de aumento de atividade da doença em oposição às baixas taxas de falha terapêutica, pois, a despeito de muitos pacientes terem aumento eventual de seus escores, para a enorme maioria deles, não foi necessária a troca do biológico ou mesmo a realização de ajustes de doses do medicamento.

Contudo, o mais importante desse achado é que os índices de aumento de atividade da doença encontrados no período de utilização do Remsima™ foram equivalentes aos encontrados no período de utilização do Remicade® para a mesma população de pacientes, demonstrando que a troca do infliximabe de referência por seu biossimilar não agravou o índice de aumento de atividade da doença.

Análise econômica (custo-minimização)

Como já mencionado, o Planserv aprovou a incorporação do medicamento Remsima™ em sua tabela de medicamentos, a partir do mês de julho de 2016, com a apresentação “Remsima™ – 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução concentrada de 100 mg, para infusão venosa”. O valor da ampola do Remsima™ representava, na época, R\$ 2.679,66 (ou US\$ 845,96 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Nessa mesma época, o medicamento Remicade® constava em nossa tabela com a apresentação “Remicade® – 1 frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução concentrada de 100 mg, para infusão venosa”, com valor de R\$ 3.715,65 (ou US\$ 1.173,02 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Com a padronização dos valores, ambas as apresentações do infliximabe (de referência e biossimilar) passaram a ter um único preço, de R\$ 2.679,66 (ou US\$ 845,96 – utilizada a cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters) (UOL, 2019).

Durante o período de setembro de 2016 a setembro de 2017, o Planserv aprovou 1.689 ampolas do Remsima™ (uma vez que a indústria farmacêutica/fornecedor do Remicade® não assegurou aos prestadores a redução do valor realizada pelo Planserv).

O impacto (economia) da incorporação do Remsima™ e a padronização de valor do Remicade®, baseado no valor do Remsima™, gerou economia de aproximadamente 28%, ape-

nas com esse produto, equivalente a mais de 1,75 milhão de reais no período avaliado (com economia média mensal de R\$ 134.599,01) (Tabela 5).

Tabela 5. Valores (em R\$ e USD\$) da ampola e do conjunto de ampolas consumidas, segundo o medicamento, e economia obtida com a substituição

	Valor de 1 ampola		Valor de 1.689 ampolas	
	Em R\$	Em USD\$	Em R\$	Em USD\$
Remicade®	3.715,65	1.173,02	6.275.732,85	1.981.226,43
Remsima™	2.679,66	845,96	4.525.945,74	1.428.824,90
Economia	1.035,99	327,06	1.749.787,11	552.401,54

Cotação do dólar comercial para venda de 30/09/2017 – Fonte Thomson Reuters (UOL, 2019).

Conclusão

Esta coorte prospectiva de mundo real demonstrou que a transição do infliximabe de referência Remicade® pelo seu biossimilar Remsima™ nos 78 pacientes do Programa de Suporte Medicamentoso do Planserv se apresentou como uma medida segura e eficaz, com o biossimilar mostrando-se equivalente ao produto de referência, e trouxe economia extremamente significativa para o sistema de saúde.

Entendemos que medidas como esta, que asseguram a mesma eficácia clínica e segurança, associadas a uma importante redução de custo, se traduzem em eficiência alocativa de recursos da saúde. Ações semelhantes a esta devem ser perseguidas por gestores de instituições da saúde, principalmente de instituições públicas, como é o caso do Planserv.

Referências bibliográficas

- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet. [Internet]. 2019 Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. 2019 Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Conessp – Conselho Nacional de Entidades de Saúde dos Servidores Públicos. [Internet]. 2019. Available from: <http://conessp.org.br/estrutura/>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res*. 2017;65(1):419-22.
- Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44(4):257-66.
- Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1426-31.

- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=o-que-e>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
- Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:25.
- Planserv. Protocolo Clínico. [Internet]. 2019. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/prestador/protocolo-clinico/Planserv>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais da Bahia. [Internet]. 2019. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- UOL. Economia. Câmbio. Dólar comercial. [Internet]. 2019. Available from: <https://economia.uol.com.br/cotacoes/cambio/dolar-comercial-estados-unidos/?historico>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramittere E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.

Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro

Budget impact analysis of the adoption of natalizumab as first-line treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis from a Brazilian private payer perspective

Jéssica Rigolon¹, Antônio Artur Alves Silva¹, Ricardo Papaléo Rosim¹

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p128-34

Palavras-chave:

natalizumabe, esclerose múltipla, impacto orçamentário, sistema de saúde suplementar

Keywords:

natalizumab, multiple sclerosis, budget impact, private healthcare system

RESUMO

Objetivos: Os objetivos deste estudo são calcular o custo de um surto de esclerose múltipla sob a perspectiva de uma operadora de saúde privada e o impacto orçamentário da adoção de natalizumabe em primeira linha para esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa (EMRRAA). **Métodos:** Para o cálculo do custo do surto, duas abordagens foram adotadas: para surtos que não levam a hospitalizações, foi aplicada uma pesquisa a 33 médicos neurologistas para identificação do consumo de recursos. Microcusteio foi realizado com base em bases de dados públicas. Para o cálculo do custo de surtos que levam a hospitalizações, foi utilizada uma base de contas médicas. Para o cálculo do impacto orçamentário, foi construído um modelo baseado em prevalência. Foram assumidos os seguintes custos: custo de aquisição de natalizumabe, custo de infusão de natalizumabe e custo de surtos. Taxa de ocorrência de surtos para natalizumabe e para seus comparadores, disponível apenas no sistema público, foi obtida em estudos clínicos e metanálises. O caso-base foi realizado considerando-se uma operadora que atende 100 mil vidas na região Sudeste. Análise de sensibilidade foi realizada. **Resultados:** O custo calculado de um surto foi de R\$ 14.157,21. O impacto orçamentário calculado para adoção de natalizumabe para EMRRAA foi de R\$ 0,64 por beneficiário por ano, ou 0,02% das despesas assistenciais de uma operadora de saúde suplementar, ou 0,02% de suas receitas de contraprestações. A análise de sensibilidade confirma que o impacto não chega a 1 real por beneficiário por ano e atinge, no máximo, 0,03% das despesas assistenciais. **Conclusão:** Dados os altos benefícios clínicos de natalizumabe, o impacto orçamentário de sua adoção para primeira linha de EMRRAA é considerado baixo. O impacto pode estar superestimado, visto que não foram considerados custos de progressão da doença.

ABSTRACT

Objetivos: The goals of this study are to evaluate the cost of a multiple sclerosis relapse and the budget impact of adopting natalizumab as first-line therapy for HARRMS, both from a private payer perspective. **Methods:** For calculating the cost of a relapse, two approaches were adopted: for relapses not resulting in hospitalizations, a research with 33 physicians was made to obtain resource utilization data. Microcosting was performed using public data sources. For calculating costs of relapses leading to hospitalizations, we analyzed a claims database. To calculate the budget impact of adopting natalizumab as per its label indication, we built a prevalence-based model. The following costs were included: drug acquisition, drug infusion and relapses costs. The relapses rates for natalizumab and its comparators present in the public system were calculated based on clinical trials and meta-analysis. The base case was calculated assuming a hypothetical payer covering one hundred lives in the southeastern region of Brazil. Sensitivity analysis was performed. **Results:** The calculated

Recebido em: 28/06/2019. Aprovado para publicação em: 21/07/2019.

¹. Biogen, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Biogen Brasil.

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Biogen Brasil.

Autor correspondente: Ricardo Papaléo Rosim. Rua Funchal, 418, 7º andar, Vila Olímpia, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04551-065. Telefone: +55 (11) 94519-8934. E-mail: ricardo.rosim@biogen.com

relapse cost was R\$ 14,157.21. The calculated budget impact for adopting natalizumab for HARR-MS was R\$ 0.64 per person per year, or 0.02% of the payer's healthcare expenditures, or 0.02% of its revenue. The sensibility analysis confirmed that the budget impact does not reach one real per person per year and does not exceed 0.03% of healthcare expenses. **Conclusion:** Given the high clinical benefits of adopting Tysabri, its budget impact can be considered low. The results might be overestimated, since disability progression costs were not accounted in the calculations.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica, progressiva e incapacitante do sistema nervoso central (SNC). Tem etiologia multifatorial, com influência de fatores tanto ambientais como genéticos (Baecher-Allan *et al.*, 2018; Kamm *et al.*, 2014). A doença é caracterizada pela inflamação do SNC, acompanhada de destruição da bainha de mielina e degeneração axonal (Baecher-Allan *et al.*, 2018; Kamm *et al.*, 2014), sendo mais comum em mulheres, majoritariamente jovens, entre 20 e 40 anos (Baecher-Allan *et al.*, 2018; Kamm *et al.*, 2014).

No mundo, a EM é a principal causa de incapacidade não traumática em jovens, com prevalência média de 33 casos para cada 100 mil, sendo mais prevalente em países e regiões mais afastados dos trópicos (Belbasis *et al.*, 2015; Kamm *et al.*, 2014; Markowitz, 2013; Vidal-Jordana & Montalban, 2017). No Brasil, é menos frequente, com prevalência média de 15 para cada 100 mil habitantes, com um número relativo de casos maior nas regiões Sul e Sudeste do país (da Gama Pereira *et al.*, 2015).

Os pacientes com EM podem apresentar diversos sinais e sintomas, que variam de acordo com a localização das lesões no SNC (Compston & Coles, 2002; Sá, 2012). Entre os principais sintomas, estão fraqueza muscular, fadiga, dificuldade e perda de deambulação, disfunções urinárias, neurite óptica, diplopia e distúrbios cognitivos (Markowitz, 2013).

A EM pode se apresentar em quatro principais fenótipos: (1) síndrome clinicamente isolada (SCI ou CIS, do inglês *clinically isolated syndrome*); (2) EM remitente-recorrente (EMRR); (3) EM secundariamente progressiva (EMSP) ou (4) EM primariamente progressiva (EMPP), de acordo com o início e a evolução do quadro clínico (Baecher-Allan *et al.*, 2018; Vidal-Jordana & Montalban, 2017).

A EMRR é a forma comum da doença, sendo responsável por 80% a 85% dos casos (Steinman, 2014; Vidal-Jordana & Montalban, 2017). É caracterizada por episódios de exacerbação, denominados surtos, provocados pela desmielinização e inflamação do SNC, seguidos de períodos de remissão, causados pela capacidade de remielinização do cérebro e de compensação da perda axonal (Baecher-Allan *et al.*, 2018; Kalincik, 2015). A cada surto, a capacidade de regeneração do SNC é reduzida, o que faz com que as incapacidades adquiridas com a exacerbação acumulem-se com o tempo e com o curso natural da doença (Markowitz, 2013). Para avaliar a progressão da incapacidade causada pela EM,

a metodologia mais utilizada é a Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS, do inglês *Expanded Disability Status Scale*), que consiste em pontuar a avaliação neurológica em uma escala de 20 pontos, de 0 (exame neurológico normal) a 10 (morte em decorrência de EM) (Amato & Portaccio, 2007; Kurtzke, 1983).

A importância de se iniciar precocemente o tratamento da EM é amplamente reconhecida, uma vez que o tratamento precoce reduz expressivamente o risco de progressão da doença e retarda o acúmulo de incapacidades (Bergamaschi *et al.*, 2012; Cocco *et al.*, 2015; Kavaliunas *et al.*, 2017). Atualmente, diversas drogas modificadoras da doença (DMDs) estão disponíveis para o tratamento da EM, em sua maioria para tratar EMRR, visando à redução da inflamação no SNC (Garg & Smith, 2015; Smith *et al.*, 2017). Por tratar-se de uma doença heterogênea, com atividades, velocidades de progressão e localizações de lesões diferentes, o tratamento da EM não é único e deve ser individualizado (Montalban *et al.*, 2018).

Quando se fala em atividade da doença, em seu curso natural, a EM pode ser ativa ou altamente ativa (EMRRAA). As principais características da EMRRAA são surtos frequentes e graves, recuperação incompleta da incapacidade gerada pelos surtos, prejuízo precoce das funções físicas e cognitivas e alta atividade radiológica, com aumento das lesões T2 e gadolínio-positivas (Gd+) (Díaz *et al.*, 2019). Estima-se que 22% dos pacientes com EMRR tenham a forma altamente ativa da doença (Hutchinson *et al.*, 2009).

Considerando os diferentes perfis de atividade da doença, protocolos recentes desenvolvidos por sociedades médicas nacionais e internacionais passaram a considerar o grau de atividade da doença para a definição do tratamento adequado do paciente (Comini-Frota *et al.*, 2017; Limmroth, 2014; Sorensen, 2014).

No Brasil, oito terapias são reembolsadas no âmbito federal, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo três betainterferonas, acetato de glatirâmer e teriflunomida como primeira e segunda linha de tratamento, fumarato de dimetila como segunda linha, fingolimode tanto em segunda como em terceira linha e natalizumabe como opção de tratamento após fingolimode ou em caso de contraindicação ao uso do último (Brasil, 2018). No sistema de saúde suplementar, apenas o natalizumabe tem reembolso obrigatório em âmbito nacional, após falha terapêutica com outras DMDs.

Apesar do grande número de terapias disponíveis, nem o protocolo federal nem a cobertura obrigatória do sistema privado contemplam terapia específica para pacientes

virgens de tratamento com a doença altamente ativa, que requerem um tratamento precoce com terapias de alta eficácia, como natalizumabe (Díaz *et al.*, 2019). Esse medicamento demonstrou ser altamente efetivo na redução de frequência de surtos e de progressão da doença, por meio de estudos clínicos, metanálises e estudos de mundo real (Fogarty *et al.*, 2016; Hutchinson *et al.*, 2009).

Estudos de impacto econômico da doença vêm sendo desenvolvidos no mundo. Essas análises mostram aumento significativo no custo da doença com a progressão dos escores de EDSS (Flachenecker *et al.*, 2017; Karampampa *et al.*, 2012; Kobelt *et al.*, 2017; Sá *et al.*, 2017). Além disso, os custos de tratamento de pacientes com surtos são maiores em relação a pacientes com a doença controlada (da Silva *et al.*, 2016; Kobelt *et al.*, 2018). No Brasil, existem dois estudos de custo da doença, porém ambos sob a perspectiva do SUS. Até onde sabemos não há nenhum estudo para o sistema privado de saúde, tampouco com foco em doença com alta atividade.

Este estudo tem como objetivo calcular o custo médio de um surto de EM, além de demonstrar, sob a perspectiva do sistema privado de saúde, o impacto orçamentário da ampliação da cobertura de natalizumabe para pacientes virgens de tratamento com a doença altamente ativa.

Métodos

Número de pacientes e dinâmica populacional

A análise foi realizada sob a perspectiva de operadoras de saúde privadas no Brasil e o caso-base foi realizado utilizando como parâmetros uma operadora hipotética com 100 mil vidas cobertas operando na região Sudeste do Brasil.

Os pacientes com EMRR dentro dessa operadora hipotética foram estratificados em quatro grupos: pacientes em primeira linha com e sem alta atividade da doença e pacientes em segunda linha ou posterior com e sem alta atividade da doença.

Foram empregados tanto dados epidemiológicos obtidos por meio de busca em literatura quanto dados de mundo real para o cálculo do número de pacientes por segmento, cálculo de crescimento populacional e estimativa de taxa de transição entre os segmentos.

Para o cálculo de pacientes prevalentes, utilizou-se taxa de prevalência de 17 a 18 casos a cada 100 mil habitantes, observada na região Sudeste (Tabela 1). Ao resultado obtido, foi aplicado um fator de 80%, referente à proporção de casos de EMRR entre o total dos casos de EM (Compston & Coles, 2002). A proporção de pacientes com alta atividade de doença é estimada em 22% (Hutchinson *et al.*, 2009). Estimase, com base em dados do Departamento de Tecnologia do SUS (Datasus) e em dados de vendas de medicamentos, que atualmente existam cerca de 17.900 pacientes com EM sendo tratados no SUS, o que representa 57% da prevalência estimada da doença. Portanto, assume-se que 57% do número estimado de pacientes sejam tratados.

Tabela 1. Prevalência de esclerose múltipla por 100 mil habitantes por região do Brasil

Região	Valor mínimo relatado	Valor máximo relatado	Valor utilizado
Centro-Oeste	10	13	11,5
Nordeste	8	10	9,0
Norte	4	5	4,5
Sudeste	17	18	17,5
Sul	26	26	26,0

Fonte: Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla.

Para o crescimento anual da população na saúde suplementar, assumiu-se uma taxa de crescimento similar ao crescimento da população brasileira, estimada em 0,9% e baseada em projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A proporção de pacientes em segunda linha ou posteriores de tratamento foi estimada com base em pesquisa de mercado com médicos especialistas, que demonstrou que 44% dos pacientes já fizeram troca de medicamento.

Não foram assumidas taxas de abandono de tratamento, dada a inexistência de outros medicamentos de cobertura obrigatória na saúde suplementar. Sabe-se que os pacientes inevitavelmente abandonarão o tratamento, seja por escolha do médico, eventos adversos, perda de segurança ou morte, portanto o resultado desta análise pode superestimar o impacto orçamentário.

O horizonte de tempo da análise é de cinco anos.

Custos assumidos

Foram assumidos os custos de aquisição de natalizumabe, único medicamento de cobertura obrigatória na saúde suplementar para o tratamento da EMRR e objeto desta análise, e custos decorrentes da ocorrência de surtos. Assume-se que, mesmo para pacientes com plano de saúde privado, outros medicamentos seriam dispensados no SUS e os surtos seriam tratados na saúde suplementar.

Para o cálculo do custo de natalizumabe, assume-se o seu preço de fábrica com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), alíquota praticada em estados que concentram a maior parte da população brasileira: R\$ 5.413,88 (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED). O regime posológico, previsto em bula, é de uma dose a cada quatro semanas, que resulta em 13 doses anuais. O custo anual de tratamento assumido é de R\$ 70.380,44.

Para o cálculo dos custos relativos à ocorrência de surtos que não levam à hospitalização, foi aplicado um questionário com 33 especialistas com o objetivo de identificar a proporção e a quantidade média de recursos médicos utilizados no tratamento de surtos de EM. O resultado desta pesquisa foi utilizado para calcular os custos de surtos que não requerem hospitalizações. Para determinar o cálculo dos custos rela-

tivos ao tratamento hospitalar dos pacientes em surto, foi utilizada uma base de dados de contas médicas fornecidas pela empresa Orizon, que administra contas de operadoras de saúde suplementar brasileiras, capaz de capturar dados hospitalares mais dificilmente coletáveis por meio de questionário. Para a identificação de surtos de EM que levam a hospitalizações, foram selecionados eventos hospitalares em que houve relato do CID G35 e utilização de corticosteroide endovenoso. Considerou-se que todos os eventos com relato do CID G35 ocorridos em até 30 dias após a hospitalização estariam relacionados ao mesmo surto. Foram excluídos dos cálculos de custo de surtos os custos referentes a medicações modificadoras do curso da doença.

A proporção de surtos que levam à hospitalização também foi coletada na pesquisa com especialistas.

Os custos de infusão de natalizumabe foram obtidos por meio de análise da base de dados da Orizon, sendo estabelecidos em R\$ 364.

A taxa anualizada assumida de ocorrência de surtos para a população em geral com EMRR foi de 0,51 (Einarson *et al.*, 2017). Já para a população com alta atividade da doença, foram assumidas duas diferentes taxas anualizadas: uma para a população em uso de natalizumabe, derivada do estudo AFFIRM (Hutchinson *et al.*, 2009), igual a 0,28, e outra para a população em uso de qualquer medicamento disponível em primeira linha no SUS, conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Para esta, aplicou-se um risco relativo de 0,7, média dos riscos relativos de taxa anualizada de surtos de terapias de plataforma e teriflunomida observados na metanálise de Fogarty *et al.* (Fogarty *et al.*, 2016), à taxa do braço placebo do estudo AFFIRM (Hutchinson *et al.*, 2009), resultando em uma taxa anualizada de surtos de 1,02.

Custos relacionados à progressão da incapacidade não foram contemplados nesta análise.

Métricas de avaliação do impacto orçamentário

O impacto orçamentário da inclusão de natalizumabe para a primeira linha em pacientes com doença altamente ativa foi avaliado de quatro formas diferentes:

- Valor absoluto do impacto orçamentário;
- Impacto por beneficiário por mês;
- Relevância percentual do impacto nas despesas assistenciais *per capita* da operadora;
- Relevância percentual do impacto nas receitas de contraprestação *per capita* da operadora.

As despesas assistenciais e receitas de contraprestação *per capita* referentes ao ano de 2018, último ano completo com dados relatados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), são apresentadas na Tabela 2.

Análise de sensibilidade

Além do caso-base, para uma operadora de 100 mil vidas na região Sudeste, serão simulados os resultados para operadoras nas cinco regiões do país, com os seguintes

portos: até 100 mil beneficiários, de 100 a 300 mil beneficiários, de 300 a 600 mil beneficiários e acima de 600 mil beneficiários.

Resultados

Custo de surto

O custo médio total calculado de um surto foi de R\$ 14.157,21 (Figura 1). Esse valor foi calculado pela média dos custos dos eventos que levam à hospitalização (54%) e daqueles que não levam à hospitalização (46%). Os custos de surtos tratados em ambiente hospitalar têm os seguintes componentes: medicamentos (R\$ 6.745, 31% do valor total), procedimentos (R\$ 5.292, 24% do valor total), materiais (R\$ 4.327, 20% do valor total), diárias (R\$ 3.309, 15% do valor total) e outros (R\$ 2.046 ou 9% do valor total). Já para os surtos tratados em ambiente ambulatorial, os seguintes componentes foram

Tabela 2. Despesas assistenciais e receitas de contraprestação por porte de operadora

Número de beneficiários	Despesas assistenciais médias anuais <i>per capita</i> (em reais)	Receitas médias de contraprestação anuais <i>per capita</i> (em reais)
Cem a duzentos mil	2.789,92	3.325,87
Duzentos a trezentos mil	2.800,89	3.325,98
Trezentos a quinhentos mil	3.276,08	3.872,62
Quinhentos mil a um milhão	3.783,69	4.312,58
Superior a um milhão	3.696,78	4.394,33

Fonte: Tabnet ANS.

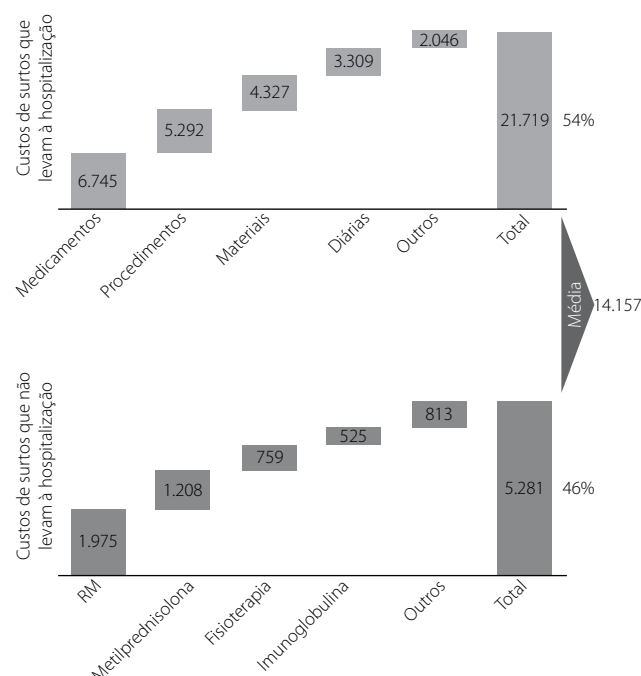


Figura 1. Custo de surto em reais (custos de metilprednisolona e imunoglobulina incluem custos de infusão).

identificados: ressonância magnética (R\$ 1.975, 37% do valor total), metilprednisolona endovenosa (R\$ 1.208, 23% do valor total), fisioterapia (R\$ 759, 14% do valor total), imunoglobulina endovenosa (R\$ 525, 10% do valor total) e outros (R\$ 813, 15% do valor total). Para os itens metilprednisolona e imunoglobulina, o valor considerado contempla também os custos de infusão. Nos casos de surtos que não requerem hospitalizações, foram desconsiderados custos de medicamentos orais, que não são de cobertura obrigatória pelas operadoras de saúde suplementar.

Impacto orçamentário

Projeta-se que, ao fim dos cinco anos, 8,2 pacientes estejam em tratamento com EMRR, sendo 1,0 em primeira linha com doença altamente ativa (Figura 2).

O custo total, por ano, decorrente da aquisição de natalizumabe varia de R\$ 246 mil a R\$ 255 mil no cenário em que a operadora apenas siga apenas a obrigatoriedade de cobertura de natalizumabe, enquanto no cenário em que se cobre

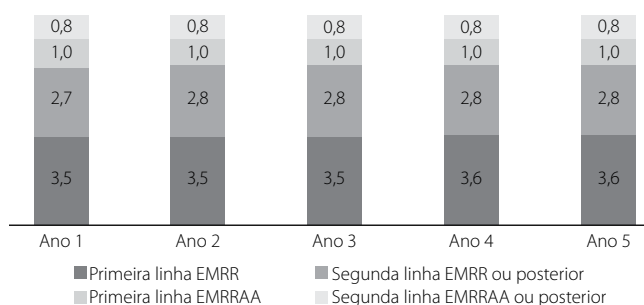


Figura 2. Número projetado de pacientes por ano.

também o tratamento para pacientes virgens de tratamento com doença altamente ativa varia de R\$ 315 mil a R\$ 326 mil.

Por outro lado, a cobertura expandida de natalizumabe reduz em 17% os custos relacionados ao total de surtos dos pacientes da operadora e em 73% os custos de surtos em pacientes em primeira linha com alta atividade da doença.

Por fim, o impacto orçamentário total em cinco anos é de R\$ 321,9 mil, ou R\$ 0,64 por beneficiário por ano, o que representa 0,023% das despesas assistenciais da operadora e 0,019% da mensalidade paga pelos beneficiários.

Análise de sensibilidade

Ao realizar a análise por grupo de operadora, com base em região e porte, observa-se que o custo incremental da ampliação de uso de natalizumabe não passa de 0,03% das despesas assistenciais, podendo chegar a 0,01% em operadoras de grande porte na região Nordeste do país, conforme a Tabela 4.

O impacto orçamentário, em nenhum grupo de operadoras, chega a R\$ 1,00 por beneficiário por ano.

Discussão e conclusões

Este estudo demonstra, de forma fidedigna, que o impacto da utilização de natalizumabe como primeira linha no tratamento da EMRR altamente ativa é irrisório quando comparado às despesas já consumidas com cuidados à saúde dos beneficiários de planos de saúde.

Soma-se a isso a alta necessidade dos pacientes com essa agressiva forma da doença em receber de forma precoce uma terapia altamente eficaz (Bergamaschi *et al.*, 2012; Cocco *et al.*, 2015; Kavaliunas *et al.*, 2017), atualmente dispensada apenas para pacientes que já passaram por outros

Tabela 3. Impacto orçamentário da adoção de natalizumabe em primeira linha de tratamento da EMRRAA (em reais)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Sem adoção de natalizumabe para primeira linha de EMRRAA	324.400,72	327.320,32	330.266,21	333.238,60	336.237,75	1.651.463,60
Natalizumabe	245.956,55	248.170,16	250.403,69	252.657,33	254.931,24	1.252.118,99
Infusão	16.536,79	16.685,62	16.835,79	16.987,31	17.140,20	84.185,71
Surto	61.907,37	62.464,54	63.026,72	63.593,96	64.166,31	315.158,91
Adoção de natalizumabe para EMRRAA para primeira linha de EMRRAA	387.647,67	391.136,50	394.656,73	398.208,64	401.792,52	1.973.442,07
Natalizumabe	314.824,39	317.657,81	320.516,73	323.401,38	326.311,99	1.602.712,30
Infusão	21.167,09	21.357,59	21.549,81	21.743,76	21.939,45	107.757,70
Surto	51.656,19	52.121,10	52.590,19	53.063,50	53.541,07	262.972,06
Impacto orçamentário	63.246,96	63.816,18	64.390,52	64.970,04	65.554,77	321.978,47
Impacto por beneficiário por ano	0,63	0,64	0,64	0,65	0,66	0,64
Impacto como proporção das despesas assistenciais	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Impacto como proporção da receita de contraprestação	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%

Tabela 4. Impacto orçamentário por classificação de operadora

		Região				
		Centro-Oeste	Nordeste	Norte	Sudeste	Sul
Porte	Até cem mil	A: R\$ 0,42	A: R\$ 0,33	A: R\$ 0,17	A: R\$ 0,64	A: R\$ 0,96
		B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,02%	B: 0,03%
		C: 0,01%	C: 0,01%	C: 0,00%	C: 0,02%	C: 0,03%
	Cem a trezentos mil	A: R\$ 0,42	A: R\$ 0,33	A: R\$ 0,17	A: R\$ 0,64	A: R\$ 0,96
		B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,02%	B: 0,03%
		C: 0,01%	C: 0,01%	C: 0,00%	C: 0,02%	C: 0,03%
	Trezentos a seiscentos mil	A: R\$ 0,42	A: R\$ 0,33	A: R\$ 0,17	A: R\$ 0,64	A: R\$ 0,96
		B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,00%	B: 0,02%	B: 0,03%
		C: 0,01%	C: 0,01%	C: 0,00%	C: 0,02%	C: 0,02%
	Seiscentos mil ou mais	A: R\$ 0,42	A: R\$ 0,33	A: R\$ 0,17	A: R\$ 0,64	A: R\$ 0,96
		B: 0,01%	B: 0,01%	B: 0,00%	B: 0,02%	B: 0,02%
		C: 0,01%	C: 0,01%	C: 0,00%	C: 0,01%	C: 0,02%

A: impacto por beneficiário por ano; B: impacto em relação às despesas assistenciais; C: impacto em relação à receita de contraprestação.

tratamentos, tanto no sistema privado quanto no sistema público de saúde.

As limitações do estudo são decorrentes especialmente da falta de dados disponíveis na literatura e, em geral, tendem a superestimar o impacto orçamentário calculado, e não alteram suas conclusões. As limitações incluem: falta de taxa de abandono de tratamento e premissa de troca de linha de tratamento idêntica entre pacientes com doença altamente ativa e população em geral.

Adicionalmente, deve-se ressaltar que a análise não leva em conta custos gerados pela progressão da doença e consequente aumento de incapacidade. O natalizumabe, por ser um medicamento mais efetivo para a população com alta atividade da doença do que os medicamentos de primeira linha presentes no SUS (Prosperini *et al.*, 2017), seria capaz de gerar redução de custos não contemplada nessa análise.

Balanceando a alta eficácia do natalizumabe (Hutchinson *et al.*, 2009; Prosperini *et al.*, 2017), a importante necessidade médica não atendida, os potenciais custos evitados de longo prazo (Kobelt *et al.*, 2019) e o baixo impacto orçamentário, conclui-se que a cobertura expandida de natalizumabe além da determinada pela Diretriz de Utilização da ANS, de forma que os pacientes com alta atividade da doença o recebam em primeira linha, pode trazer alto benefício clínico aos pacientes e profissionais de saúde com baixa carga financeira à fonte pagadora.

Agradecimentos

Agradecemos aos 33 neurologistas que responderam à pesquisa sobre utilização de recursos de saúde em surtos de esclerose múltipla.

Agradecemos, especialmente, à doutora Yara Fragoso pelo envio do questionário aos especialistas e pela consultoria técnica na confecção deste estudo.

Referências bibliográficas

- Amato MP, Portaccio E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2007;259(1-2):118-22.
- Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-68.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):263-73.
- Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;22(13):1732-40.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 02 de abril de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. Brasília; 2018.
- Cocco E, Sardu C, Spinicci G, Musu L, Massa R, Frau J, et al. Influence of treatments in multiple sclerosis disability: a cohort study. *Mult Scler.* 2015;21(4):433-41.
- Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis in Brazil: Consensus from the neuroimmunology Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2017;75(1):57-65.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359(9313):1221-31.
- da Silva NL, Takemoto MLS, Damasceno A, Fragoso YD, Finkelsztejn A, Becker J, et al. Cost analysis of multiple sclerosis in Brazil: a cross-sectional multicenter study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:102.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:215-24.
- Einarson TR, Bereza BG, Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(3):579-93.
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler.* 2017;23(2 Suppl):78-90.
- Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9:23-30.

- Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00362.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al.; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256(3):405-15.
- Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):199-214.
- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72(3-4):132-41.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler.* 2012;18(2 Suppl):7-15.
- Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1233-40.
- Kobelt G, Teich V, Berner S, Canzonieri AM, Cavalcanti M, Gonçalves EM. Burden of Multiple Sclerosis in Brazil. Berlin: ECTRIMS Congress; 2018.
- Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One.* 2019;14(1):e0208837.
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017;23(8):1123-36.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
- Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current and future algorithms. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:35-8.
- Markowitz CE. Multiple sclerosis update. *Am J Manag Care.* 2013;19(16 Suppl):s294-300.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120.
- da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(6):572-9.
- Prosperini L, Saccà F, Cordioli C, Cortese A, Buttari F, Pontecorvo S, et al. Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017;264(2):284-94.
- Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2012;70(9):733-40.
- Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler.* 2017;23(2 Suppl):143-54.
- Smith AL, Cohen JA, Hua LH. Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):952-60.
- Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):246-59.
- Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:257-81.
- Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):195-204.

Vinculação aos planos de saúde de menor abrangência e seu impacto na utilização da rede de serviços do SUS: uma análise a partir da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013

Linkage to health plans of lesser extent and their impact on the use of the SUS service network: an analysis from the National Health Survey of 2013

Carlos Gomide da Silva¹, Ronir Raggio Luiz², Ligia Bahia³

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p135-41

Palavras-chave:

sistemas de saúde privados,
Sistema Único de Saúde,
Pesquisa Nacional de Saúde

Keywords:

private health systems,
Unified Health System,
National Health Survey

RESUMO

Objetivo: Identificar se a vinculação aos referidos planos pode ser considerada como uma causa ou um fator incrementador da utilização do SUS por esses clientes. **Métodos:** Trabalhou-se com os dados fornecidos pela Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013. A técnica utilizada foi a do escore de propensão. **Resultados:** Houve significância estatística quando se avaliou a utilização do Sistema Único de Saúde (SUS) pelos clientes dos planos de menor abrangência tanto em consultas e outros procedimentos quanto para internações, sendo essas utilizações, respectivamente, de 37,9% e 46,4%. **Conclusão:** Pode-se observar que a vinculação aos planos de menor abrangência se constitui em um fator incrementador à utilização da rede de serviços do SUS, reforçando a argumentação de que a oferta desses sistemas protetivos no mercado não contribui para desafogar a rede pública de saúde.

ABSTRACT

Objective: To identify whether the link to these plans can be considered as a cause or an incremental factor of the use of SUS by these clients. **Methods:** Data from the National Health Survey conducted in 2013 were used. The technique used was the propensity score. **Results:** Statistical significance was found when the use of the Unified Health System (SUS) was evaluated by the clients of the plans of lesser extent in consultations and other procedures, as well as hospitalizations, 37.9% and 46.4%, respectively. **Conclusion:** It can be observed that the linkage to the less comprehensive plans is an incremental factor for the use of the SUS service network, reinforcing the argument that the supply of these protective systems in the market does not contribute to the public health network.

Recebido em: 29/05/2019. Aprovado para publicação em: 24/08/2019.

1. Professor do Departamento de Economia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

2. Professor do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Professora do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Programa de Pós-Graduação do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos – congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve auxílio financeiro. Este trabalho é inédito resultante da tese de doutorado em Saúde Coletiva de Carlos Gomide da Silva.

Autor correspondente: Carlos Gomide da Silva. Rua Padre João Silvestre, 455, Centro, Teixeira, MG, Brasil. CEP: 36580-000. Telefone: (31) 99761-2806. E-mail: cgsilva@ufv.br

Introdução

A Constituição da República de 1988 estabeleceu como direito de cidadania o acesso e a utilização dos serviços em saúde a toda a população, que passa, a partir de então, a ter direito de utilizar o novo sistema público de proteção à saúde denominado Sistema Único de Saúde (SUS). A Carta Constitucional também ratificou a permanência dos sistemas privados de proteção à saúde que já existiam anteriormente, bem como possibilitou a entrada de novas empresas atuando nesse mercado (Brasil, 1988).

Apesar dos avanços, o acesso e a utilização dos serviços em saúde ainda não se tornaram equitativos no Brasil. Há diferenças marcantes segundo a classe socioeconômica, e os extratos da população com menor renda ainda apresentam baixas taxas de utilização de serviços especializados, evidenciando as desigualdades entre as classes. Essas desigualdades no acesso e na utilização, além de ocorrerem entre as pessoas vinculadas e não vinculadas aos planos de saúde, também são perceptíveis entre os clientes dos planos, de tal modo que essa clientela, em um contexto de maior renda, se beneficia de melhor acesso aos cuidados em saúde (Viana *et al.*, 2015).

Existem mais de mil operadoras de planos e seguros de saúde, entretanto a maior parte da clientela está concentrada em poucas delas. São disponibilizados diferentes tipos de planos, que abarcam mais de 47 milhões de clientes no país (Brasil-ANS, 2018). Ocorre variação também na distribuição dessa cobertura entre os estados e municípios, concentrando-se em menos de 30% deles, contribuindo para a dificuldade de acesso e de utilização dos serviços em saúde pelas pessoas residentes nos locais onde a oferta é mais escassa ou inexistente (Santos *et al.*, 2008; Bahia *et al.*, 2014).

A vinculação dos clientes aos planos é distribuída em dois grandes grupos de esquemas assistenciais: sistema de proteção à saúde dos servidores municipais, estaduais e militares e o grupo formado pelos sistemas de proteção à saúde ofertados pelas empresas privadas a empresas empregadoras e às famílias. Este último ainda pode ser segmentado em diferentes modalidades de sistemas protetivos, tipificados em: seguradoras especializadas em saúde, cooperativas médicas, medicinas de grupo, sistemas de autogestão e redes de filantropia (Brasil-ANS, 2018).

O modo de adesão ao plano de saúde também varia. Quando o plano é vinculado ao emprego do titular, ele pode ser classificado como sendo um plano coletivo. Nessa modalidade, os valores de mensalidades podem ser divididos entre o titular e o empregador ou totalmente assumidas por esse último (plano coletivo empresarial). Quando o titular paga a mensalidade diretamente ao plano, esse plano é denominado individual ou familiar (Brasil, 2018). Ressalta-se que os planos também podem variar quanto à natureza em função do tipo de cobertura. Essa pode ser ambulatorial, visando ape-

nas a consultas e exames, ou hospitalar, quando inclui a internação. Entretanto, o principal marcador de qualidade dos planos é o seu preço. Ainda que os planos comparados sejam considerados “tecnicamente equivalentes”, haverá grande diferença no tratamento dispensado ao cliente em função do valor da mensalidade. Sendo assim, esse valor pago pode ser considerado uma proxy da abrangência do plano (Bahia *et al.*, 2014).

O valor mensal desembolsado pode comprometer parte expressiva da renda das famílias, mas possibilita que as pessoas tenham o direito de receber atendimento na rede privada de saúde. No entanto, quando esses clientes utilizam o atendimento oferecido pelo SUS, isso evidencia, em qualquer nível de qualidade do plano contratado, a dificuldade de acesso e utilização desses sistemas. Essas dificuldades podem ocorrer por vários motivos, tais como: negações de cobertura por parte das operadoras (especialmente em procedimentos mais caros), fatores geográficos geralmente relacionados ao local de domicílio, além de outras barreiras. Ressalta-se que essa utilização da rede de serviços do SUS vem ocorrendo de modo crescente (Silva *et al.*, 2011) e tem sido observada com maior frequência entre as pessoas que contrataram planos mais acessíveis, os quais são caracterizados principalmente por possuírem valores de mensalidades que são incompatíveis com o custo real dos procedimentos médicos, especialmente os de maior complexidade (Azevedo Junior *et al.*, 2012).

Embora a Lei nº 9.656/98, popularmente conhecida como “Lei dos Planos de Saúde”, obrigue as operadoras a disponibilizarem cobertura total em saúde de acordo com as necessidades de sua clientela, isso constantemente não é observado na prática. A negação de cobertura por parte delas faz com que muitos clientes de planos de saúde sejam obrigados a recorrer à justiça com o intuito de fazer valer os seus direitos. Ressalta-se que um volume considerável desses processos está associado aos planos mais populares (Sestelo *et al.*, 2014).

A pressão sobre os legisladores promovida pelas operadoras no intuito de obter a legalização de planos populares de cobertura limitada, consequentemente fora do alcance jurídico da Lei nº 9.656/98, tem sido constante e intensificada nos períodos de maior recessão econômica. No entanto, os defensores da legalização dessa modalidade de plano argumentam que não há como obter mais recursos para a área da saúde dentro do governo. Além disso, estimativas do próprio governo federal apontam que 85% dos problemas de saúde da população poderiam ser resolvidos na atenção primária e, nesse caso, poderiam ser solucionados por planos que oferecessem basicamente os itens utilizados nesse tipo de atendimento. Sendo assim, esse tipo de plano desafogaria o SUS. Os procedimentos contemplados por esses planos seriam mais baratos e, consequentemente, permitiriam possuir valores de mensalidades mais compatíveis com o poder aquisitivo da maior parte da população, desonerando o SUS (Mendes, 2016).

Em contrapartida, a legalização dessa modalidade de plano, que em verdade já vem sendo ofertada na prática, poderia resultar em piora da situação do SUS. Isso porque, ao se depararem com as limitações impostas pelo plano quando da necessidade de tratamentos de maior complexidade, o paciente seria redirecionado ao SUS, que o retornaria ao início do tratamento, provocando atrasos, já que não poderiam utilizar os encaminhamentos fornecidos pelo plano privado na rede pública. Assim sendo, tais planos não seriam capazes de aliviar a falta de recursos do SUS e nem agilizariam o atendimento para pacientes com doenças mais complexas. Ainda teriam efeito contrário, em virtude da desorganização que ocorreria no sistema de saúde (Scheffer & Bahia, 2015).

Em se considerando o fato de que o vínculo a um plano mais barato, ou menos abrangente, está associado a uma maior utilização da rede de serviços do SUS por parte dos clientes desses planos (Scheffer, 2015), e que, possuindo essa associação um nexo causal, isso reforçaria a hipótese de que a legalização da oferta desses esquemas assistenciais se constituiria em um fator incrementador da utilização da rede de serviços do SUS por essa clientela, essa pesquisa teve por objetivo trazer mais elementos sobre esse cenário, identificando a natureza da associação entre o vínculo aos planos de saúde menos abrangentes e a maior utilização da rede de serviços do SUS por seus clientes.

Métodos

As informações utilizadas neste estudo foram obtidas no banco de dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013. A PNS é um estudo seccional, de base domiciliar, de âmbito nacional, realizada por amostragem probabilística, que utiliza uma amostra selecionada em um plano amostral complexo. A PNS também considera conglomeração das unidades em um, dois ou três estágios de seleção, além da estratificação das unidades definidas separadamente por unidade da federação (Souza-Júnior *et al.*, 2015).

O total de vínculos aos planos de saúde individuais foi dividido em dois grupos. Primeiro, os que buscaram atendimento em saúde nas últimas duas semanas em consultas e outros procedimentos. O segundo grupo foi constituído pelos clientes desses planos que estiveram internados por 24 horas ou mais nos últimos 12 meses. Em cada grupo, foram discriminados os clientes vinculados aos planos de menor abrangência (planos individuais com mensalidades iguais ou inferiores a R\$ 300,00, doravante denominados por PI-B) daqueles vinculados aos planos mais abrangentes (planos com mensalidades superiores a R\$ 300,00, doravante denominados por PI-A).

O valor de R\$ 300,00 (trezentos reais) foi estabelecido considerando-se os custos apresentados na Tabela Única Nacional de Equivalência de Procedimentos (TUNEP) obtidos no site da Agência Nacional de Saúde – ANS (Brasil-ANS, 2018),

que apresenta os valores médios dos procedimentos médicos reembolsados pelo SUS. Também foram considerados para essa estimativa os valores de mensalidades existentes como opções de resposta no questionário da PNS para os planos individuais no ano de 2013 (IBGE, 2014).

Para controlar o viés pelo confundimento, recorrente em estudos seccionais, utilizou-se a técnica do escore de propensão com estratificação pelos quintis. O modelo utilizado neste trabalho para avaliar a existência de uma relação de causa e efeito, baseou-se na lógica do contrafato (Luiz & Struchiner, 2002). A análise contrafactual foi adotada para a exposição, caracterizada pelo vínculo dos clientes a um dos dois tipos de planos de saúde individuais. O desfecho foi definido como sendo a variável binária “utilização (sim ou não) da rede de serviços do SUS”.

Os escores foram determinados utilizando-se o modelo logístico binário, que, devido à configuração matemática adotada, permitiu que a exposição fosse apresentada em termos de probabilidades de vínculo aos dois tipos de planos individuais. Entre essas, optou-se por utilizar a probabilidade de vínculo ao plano individual com mensalidade igual ou inferior a R\$ 300,00 (menor abrangência). A probabilidade de vínculo corresponde ao escore de propensão. A comparação do desfecho com a exposição foi efetuada em cada quintil. Posteriormente, esses resultados ajustados pelos quintis foram ponderados para determinar um percentual global de utilização do SUS, definindo um desfecho para consultas e outros procedimentos e outro para internações. As variáveis que definem os desfechos são encontradas no “Módulo J” do questionário da PNS 2013, que trata da utilização dos serviços de saúde.

O modelo matemático utilizado foi controlado pelas variáveis potencialmente confundidoras, por terem relação tanto com o desfecho quanto com a exposição (Hosmer & Lemeshow, 2002). A escolha dessas variáveis levou em consideração características demográficas, socioeconômicas, geográficas, comportamentais e de saúde, que retratam características individuais e do ambiente em que os indivíduos se encontram inseridos.

Com o intuito de possibilitar a incorporação das informações do plano amostral complexo, além de viabilizar o emprego da técnica do escore de propensão, foi utilizado neste trabalho, em seu módulo complex sample, o software estatístico SPSS para Windows, versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

Resultados

Resultados obtidos na PNS (PNS 2013) apontam que, dos mais de 40 milhões de clientes de planos de saúde maiores de 18 anos, cerca de 9 milhões buscaram atendimento em serviço de saúde nas duas últimas semanas. Entre esses, 15,0% (IC de 95%: 13,1% a 17,1%) afirmaram que esse atendimento foi feito

pelo SUS. No que tange às internações, cerca de 3,6 milhões de pessoas dessa população estiveram internadas por 24 horas ou mais nos últimos 12 meses. Desse montante, 17,0% (IC de 95%: 13,8% a 20,8%) afirmaram que a internação foi feita pelo SUS.

Ao se considerar a população maior de 18 anos vinculada aos planos individuais, contabilizam-se mais de 10 milhões de clientes. Isso representa 24,0% (IC de 95%: 22,6% a 25,5%) do total de vínculos aos planos de saúde privados e particulares. De acordo com os critérios estabelecidos nessa pesquisa, 52,9% (IC de 95%: 49,7% a 56,2%) desse total são vínculos aos planos considerados de menor abrangência (PI-B: mensalidades iguais ou inferiores a R\$ 300,00) e 47,1% (IC de 95%: 43,8% a 50,3%) o são aos planos considerados de maior abrangência (PI-A: mensalidades acima de R\$ 300,00).

Os resultados obtidos em análise bruta para a variável desfecho (utilização da rede de serviços do SUS) mostraram utilização significativamente maior dessa rede pelos clientes vinculados aos planos de menor abrangência.

Ao se proceder às análises utilizando a técnica do ajuste pelos quintis do escore de propensão, utilizaram-se as variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde apresentadas na Tabela 1, na qual são mostrados também os respectivos valores da estatística “F”, antes e após o ajuste pelos quintis.

A viabilidade da utilização da técnica do escore de propensão pôde ser testada por meio da verificação da exis-

tência da sobreposição (overlap) entre os indivíduos com probabilidades (ou escores iguais) de estarem vinculados a um tipo de plano, porém vinculados a planos distintos. Nesta pesquisa, o escore utilizado foi representado pela probabilidade de vínculo ao plano de menor abrangência (PI-B). A Figura 1, mostra a presença dessa faixa comum de clientes com a mesma probabilidade de vínculo ao plano PI-B, porém discriminando os que são vinculados, de fato, ao plano PI-B daqueles que o são aos planos de maior abrangência (PI-A) antes do ajuste pelos quintis. Ao se proceder às comparações utilizando-se a estratificação pelos quintis, o escore de propensão foi categorizado. Desse modo, no primeiro quintil, concentram-se os indivíduos com as mais baixas probabilidades de vínculo a um plano do tipo PI-B. No quinto quintil, em contrapartida, tem-se elevada concentração de indivíduos com grande probabilidade de vínculo a esse tipo de plano. Após o ajuste pelos quintis, pode-se observar, pela Figura 2, o efeito causado pelo balanceamento ocorrido dentro de cada subclasse da probabilidade estimada de vínculo ao plano de menor abrangência.

A comparação entre a variável desfecho – representada pela utilização da rede do SUS – e a exposição – representada pelo tipo de plano individual – em cada um dos quintis, para procedimentos e consultas nos últimos 15 dias e para as internações nos últimos 12 meses por 24 horas ou mais, estão representadas, respectivamente, nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 1. Distribuição e comparação das variáveis socioeconômicas, geográficas, comportamentais e de saúde, dos clientes dos dois tipos de planos individuais e análise de variância (*Estatística-F*) antes e depois do controle pelos quintis dos escores de propensão

Covariáveis	Plano de saúde individual				Estatística-F antes da Estratificação	Estatística-F depois da Estratificação
	PI-B: menor abran. (n = 5.629.940)		PI-A: maior abran. (n = 5.002.997)			
	Média	Erro-padrão	Média	Erro-padrão		
Sexo (masculino = 1)	0,39	0,019	0,47	0,019	8,54*	0,12
Idade (em anos)	46,62	0,007	53,85	0,008	44,45*	0,41
Raça (branca = 1)	0,62	0,018	0,78	0,016	41,81*	0,34
Condição de saúde (boa = 1)	0,71	0,018	0,79	0,015	12,03*	0,03
Regiões (Sudeste = 1)	0,56	0,017	0,68	0,020	5,57*	0,04
Doença crônica (sim = 1)	0,29	0,018	0,31	0,018	1,07	0,04
Estado civil (casado = 1)	0,49	0,019	0,62	0,018	23,49*	0,17
Escolarização (superior = 1)	0,24	0,016	0,51	0,024	39,31*	0,04
Visita ag. endemias (sim = 1)	0,70	0,018	0,64	0,021	5,72	0,02
Dep. não morador (sim = 1)	0,12	0,012	0,09	0,012	3,99	0,17
Seg. saúde (serv. público = 1)	0,10	0,011	0,06	0,009	6,53	0,13
Condição da moradia (boa = 1)	0,77	0,016	0,88	0,013	29,73*	0,52
Renda média <i>per capita</i> (SM)	1,12	0,001	1,37	0,001	10,18*	0,56
Total	0,53	0,016	0,47	0,016	-	-

Estimativas realizadas incorporando-se as características do plano amostral complexo da PNS-2013.

* Significância estatística para $p < 0,05$.

Fonte: elaboração própria a partir dos microdados da PNS-2013.

Tabela 2. Proporção de consultas e procedimentos médicos realizados na rede de serviços do SUS, nas últimas duas semanas, pelos clientes de planos de saúde de menor abrangência (PI-B) e de maior abrangência (PI-A), depois do ajuste pelo quintil (subclasses) do escore de propensão estimado, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS-2013)

Quintis	Tipo de abrangência do plano individual	Número de vínculos	Utilização do SUS em consultas e procedimentos (%)	Erro-padrão
1°	PI-B	31.895	24,0	0,185
	PI-A	7.611	2,1	0,014
2°	PI-B	59.607	27,1	0,083
	PI-A	13.120	3,8	0,009
3°	PI-B	113.170	32,6	0,077
	PI-A	4.481	1,9	0,006
4°	PI-B	103.539	34,6	0,062
	PI-A	6.494	4,6	0,022
5°	PI-B	184.464	48,9	0,051
	PI-A	17.801	9,7	0,029
Total diretamente ajustado entre os quintis	PI-B	492.675	37,9	0,053
	PI-A	49.507	5,6	0,013

Baseado no escore de propensão estimado.

Fonte: elaboração própria a partir dos microdados da PNS-2013.

Tabela 3. Proporção de internações realizadas na rede de serviços do SUS, nos últimos 12 meses por 24 horas ou mais, pelos clientes de planos de saúde de menor abrangência (PI-B) e de maior abrangência (PI-A), depois do ajuste pelo quintil (subclasses) do escore de propensão estimado, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS-2013)

Quintis	Tipo de abrangência do plano individual	Número de vínculos	Utilização do SUS em internações (%)	Erro-padrão
1°	PI-B	2.018	11,4	0,112
	PI-A	2.453	2,7	0,027
2°	PI-B	3.630	5,9	0,027
	PI-A	416	0,2	0,002
3°	PI-B	59.989	50,2	0,054
	PI-A	8.116	9,2	0,055
4°	PI-B	51.013	39,8	0,056
	PI-A	25.176	32,3	0,149
5°	PI-B	81.357	50,3	0,040
	PI-A	750	1,2	0,002
Total diretamente ajustado entre os quintis	PI-B	198.007	46,4	0,042
	PI-A	36.911	24,3	0,075

Baseado no escore de propensão estimado.

Fonte: elaboração própria a partir dos microdados da PNS-2013.

Discussão

Os resultados obtidos mostraram que mais de 60% dos clientes de planos de saúde privados e particulares residem na região sudeste do Brasil, onde se concentra a maior parte da rede privada credenciada pelas operadoras de planos de saúde. Essa falta de abrangência geográfica, por si só, já con-

tribui com as afirmações de Scheffer & Bahia (2015) de que os planos privados estão longe de representar uma solução para desafogar o SUS. Além disso, a ocorrência da utilização do SUS, mesmo entre as pessoas vinculadas aos planos de saúde com maior potencial de cobertura, também reforça essa afirmação dos autores.

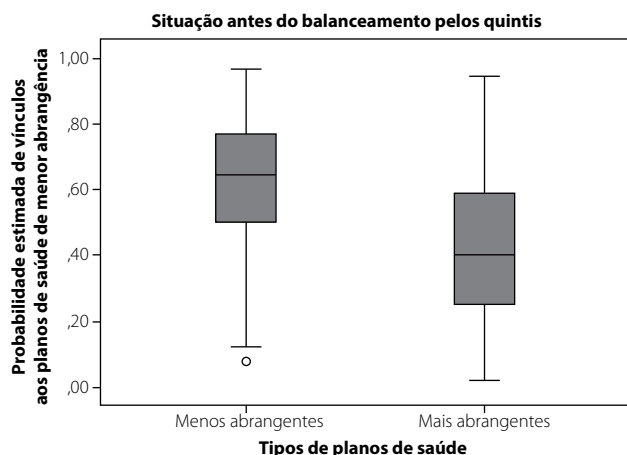


Figura 1. Probabilidade estimada do escore de propensão segundo o vínculo ao tipo de plano, Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), Brasil, 2013.

Fonte: Elaboração própria dos microdados da PNS-2013.

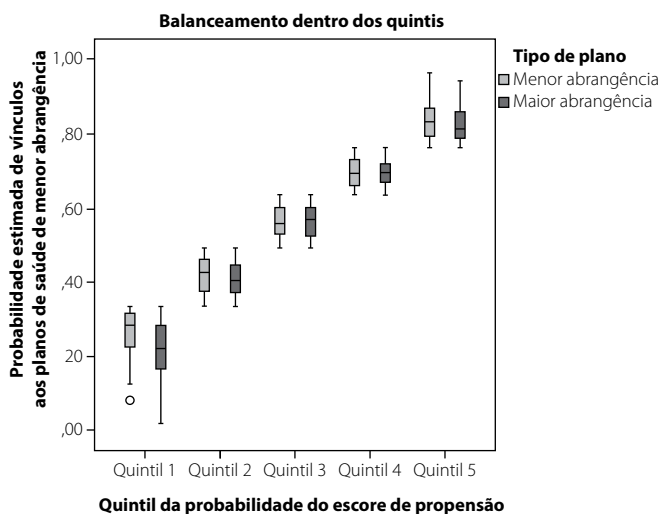


Figura 2. Balanceamento dentro dos quintis da probabilidade estimada do escore de propensão. Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), Brasil, 2013.

Fonte: Elaboração própria dos microdados da PNS-2013.

Embora os clientes de planos de saúde com maior renda já contem com maior facilidade de acesso aos serviços de saúde, em concordância com o que asseverou Viana *et al.* (2015) sobre o melhor acesso aos sistemas a essa parcela da população, era de esperar que não necessitassem recorrer ao SUS, afinal desembolsam quantias mensais relativamente altas, que podem comprometer boa parte de suas rendas, para contar com um serviço em saúde que ofereça melhores cuidados e condições de acesso e utilização. Essa utilização serve para mostrar também que, mesmo entre as classes de maior renda per capita, a potencial utilização da rede de serviços do SUS é uma realidade.

Observou-se nos dados brutos, no que tange à população de estudo, que não houve diferença significativa entre o percentual de utilização do SUS para consultas e outros procedimentos, que foi de 15,0% (IC de 95%: 13,1% a 17,1%), e o percentual de utilização para as internações, que foi de 17,0% (IC de 95%: 13,8% a 20,8%). Esse resultado contrariou um pouco as expectativas, uma vez que existem, entre as várias modalidades de planos de saúde, muitos que não oferecem aos seus clientes a opção de internação em sua cesta de serviços. São planos apenas ambulatoriais que, em caso de necessidade de internação, como asseveram Barros e Sousa (2016), obrigam sua clientela a recorrer ao SUS ou a pagar diretamente pela internação.

Não existe efetivamente, na prática, uma linha divisória nítida que separe o que é um “plano barato” considerado de menor abrangência de um plano dito “caro” com maior abrangência. Embora tenham sido utilizados critérios técnicos, citados na metodologia, com o intuito de nortear essa separação, ainda assim o estabelecimento da “linha de corte” para o valor de R\$ 300,00 utilizada nessa pesquisa foi parcialmente arbitrário.

Estabelecida essa linha, verificou-se que cerca de metade dos planos individuais pertencia à categoria de planos baratos ou considerados de menor abrangência. Especificamente, encontraram-se 52,9% (IC de 95%: 49,7% a 56,2%) de vínculos a esses planos (PI-B) e 47,1% (IC de 95%: 43,8% a 50,3%) de vínculos aos planos ditos “caros” (PI-A).

Ainda que não exista uma localização precisa dessa linha no espaço, é fácil observar, pelas informações contidas no banco de dados da PNS, a existência de uma relação inversa entre a abrangência de um plano de saúde, representada pelo valor da mensalidade, e a busca do atendimento na rede de serviços do SUS por seus respectivos clientes. Esse fato, por já ser esperado, não se constitui propriamente em uma novidade. No entanto, em consonância com essa observação, verificou-se maior utilização da rede de serviços do SUS, tanto para consultas e procedimentos quanto para internações, entre as pessoas vinculadas aos planos cujas mensalidades eram iguais ou inferiores a R\$ 300,00 (PI-B). Isso está de acordo com o que assevera Scheffer (2015) sobre a maior utilização da rede do SUS que ocorre entre os clientes dos planos ditos “mais populares”, ressaltando ainda que, se a justificativa para a legalização da oferta desses tipos de planos no mercado for desafogar o sistema público, eles não seriam capazes de fazê-lo.

Os percentuais brutos de utilização do SUS inicialmente observados ao proceder ao cruzamento de informações da variável desfecho (utilização do SUS) com a variável de exposição (tipo de plano individual), tanto para consultas e outros procedimentos quanto para internações, constituem-se em resultados obtidos baseados nas técnicas tradicionais geralmente empregadas em estudos seccionais. Sendo assim, não se pode descartar a hipótese da ocorrência do confundimen-

to nesse tipo de análise preliminar. Consequentemente, esse resultado não permite que se possa inferir com segurança sobre a natureza dessa associação. Ou seja, não se pode ser categórico ao afirmar que o vínculo a um plano de menor abrangência se constitui em um incremento ou causa à utilização da rede de serviços do SUS por esses clientes.

Essa utilização da metodologia tradicional não permite que se possa contar com a segurança propiciada pelos estudos randomizados. Porém, ao se trabalhar com a técnica do escore de propensão, “simulou-se” uma situação semelhante à randomização. Isso possibilitou a comparação entre os indivíduos da população de estudo quando eles, em média, possuíam a mesma probabilidade de exposição ou, em outras palavras, o mesmo escore de propensão.

Ao se proceder ao ajuste do escore de propensão pelos quintis para consultas e outros procedimentos nos últimos 15 dias, o resultado global obtido por meio da ponderação dos resultados de cada quintil demonstrou a utilização significativamente maior da rede de serviços do SUS pelos clientes de planos individuais de menor abrangência em relação a essa mesma utilização verificada entre os clientes vinculados aos planos de maior abrangência. Do mesmo modo, essa significância foi verificada no que concerne às internações por 24 horas ou mais ocorridas nos últimos 12 meses.

Cabe ainda ressaltar que a carência de dados mais robustos, que poderiam estar disponibilizados, tanto pela PNS quanto pela ANS, fazem muita falta quando se busca maior consistência nos resultados dos trabalhos acadêmicos. No caso da ANS, por exemplo, há muitas informações relacionadas às operadoras, porém não são encontradas informações referentes aos clientes dos planos. A PNS realizada em 2013 resumiu muito a quantidade de informações sobre a utilização dos sistemas de saúde em relação às pesquisas de 2008 e 2003. Isso demonstra a necessidade de maior interação entre a academia, que produzirá trabalhos com os dados fornecidos, e os órgãos governamentais responsáveis pela coleta de informações.

No entanto, este estudo permitiu que se conclua, pelo fato de ter sido constatada a significância estatística em todos os resultados globais após o ajuste pelo escore de propensão, que há boas sinalizações de que o vínculo a um plano de saúde de menor abrangência se constitui em um incremento, ou causa, à utilização da rede de serviços do SUS por essa clientela. Constituindo-se em uma causa, não são relevantes as considerações de quaisquer propostas que objetivem desafogar o sistema público mediante aprovação, legalização ou criação de sistemas de proteção à saúde, com cobertura limitada ou de pouca abrangência, consequentemente de menor custo mensal, a serem ofertados à população.

Referências bibliográficas

- Azevedo Junior R, Scheffer M, Biancarelli A. Os médicos e os planos de saúde: guia de direitos contra os abusos praticados pelas operadoras. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2012.
- Bahia L, Cueto M, Benchimol J, Teixeira LA, Cerqueira RC. Pensar o Sistema Único de Saúde do século XXI: entrevista com Lígia Bahia. *Hist Ciênc Saúde Manguinhos*. 2014;21(1):93-107.
- Barros FP, Sousa MF. Equidade: seus conceitos, significações e implicações para o SUS. *Saude Soc*. 2016;25(1):9-18.
- Brasil-ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sistema de Informações ao Beneficiário; Dados Gerais. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dadosgerais>. Accessed on: Mar 30, 2018.
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília: Senado, 1988. Available from: <http://www.planalto.gov.br/ccivil03/Constituicao/Constituicao.htm>. Accessed on: Nov 2, 2017.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons; 2002.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.
- Luiz RR, Struchiner CJ. Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2002. 112p.
- Mendes SB. Saúde não tem preço, mas medicina tem custo. *Revista JRS. Comunicação*. São Paulo. 2016. Available from: <https://oglobo.globo.com/opiniao/saude-nao-tem-preco-mas-medicina-tem-custo-19889806f>. Accessed on: Dec 15, 2017.
- Santos IS, Ugá MAD, Porto SM. O mix público-privado no sistema de saúde brasileiro: financiamento, oferta e utilização de serviços de saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(5):1431-40.
- Scheffer M, Bahia L. Representação política e interesses particulares na saúde: a participação de empresas de planos de saúde no financiamento de campanhas eleitorais em 2014. Relatório de pesquisa, 2015. Available from: <http://www.abrasco.org.br/site/wp-content/uploads/2015/02/Planos-de-Saude-e-Eleicoes-FEV-2015-1.pdf>. Accessed on: Feb 8, 2015.
- Scheffer M. O capital estrangeiro e a privatização do sistema de saúde brasileiro. *Cad Saude Publica*. 2015;31(4):663-6.
- Sestelo JA, Souza LE, Bahia L. Saúde suplementar no Brasil: revisão crítica da literatura de 2000 a 2010. *Saúde Debate*. 2014;38(102):607-23.
- Silva ZP, Ribeiro MC, Barata RB, Almeida MF. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), 2003- 2008. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(9):3807-16.
- Souza-Júnior PR, Freitas MP, Antonaci GA, Szwarcwald CL. Desenho da amostra da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):207-16.
- Viana KP, Brito AS, Rodrigues CS, Luiz RR. Access to continued-use medication among older adults. *Br Rev. Saúde Publica*. 2015;49:14.

Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Cost of treating castration-resistant prostate cancer by applying the Delphi method to the Brazilian Private Healthcare System

Ligia Fernande Yoshida¹, Adriano Gonçalves e Silva², André Deeke Sasse³, Fabio Eduardo Zola^{4,5}, Fernando Nunes Galvão de Oliveira⁶, Volney Soares Lima^{7,8}, Tiago Costa de Pádua⁹, Bernardo Salustio Pires¹

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p142-52

Palavras-chave:

câncer de próstata, resistente à castração, Sistema de Saúde Suplementar, custos, Brasil, metástase

Keywords:

prostate cancer, castrate resistance, private health system, costs, Brazil, metastasis

RESUMO

Objetivo: Estimar os custos do tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (nmCRPC) e metastático resistente à castração (mCRPC) no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi realizada uma busca na literatura para avaliar os dados já disponíveis do custo do tratamento do câncer de próstata no Brasil. Como os dados são escassos, optou-se por utilizar a técnica Delphi com seis médicos oncologistas para levantamento do uso dos recursos. O painel Delphi contou com três etapas, sendo duas *on-line* e uma presencial, abordando recursos, frequência e porcentagem de uso de exames de imagem e laboratoriais, e dados hospitalares (consultas, pronto-socorro, internações – clínica, cirúrgica e em unidade de terapia intensiva). Também foram solicitados dados de padrões de tratamento do câncer de próstata. Por fim, dados do manejo das metástases foram requeridos. Por meio das informações coletadas, foi desenvolvido o microcusteio do câncer de próstata resistente à castração na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. **Resultados:** O custo total de tratamento da jornada do paciente com câncer de próstata resistente à castração foi igual a 480.497,25 BRL, e o tratamento unicamente da doença não metastática foi de 189.832,79 BRL e o da doença metastática, de 290.664,46 BRL. **Conclusão:** Os custos do tratamento de câncer de próstata metastático são substancialmente superiores aos custos do tratamento do paciente não metastático resistente à castração de alto risco, o que parece justificar economicamente o uso de medidas que previnam ou adiem o surgimento de metástases.

ABSTRACT

Objective: To estimate the treatment costs for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) within the Brazilian private healthcare system. **Methods:** A literature search was performed to obtain currently available data on prostate cancer treatment costs in Brazil. As national data are scarce, a Delphi method with a specialist board was chosen with six oncologists for resource estimations. The Delphi panel had three steps: two online and one in-person, addressing what resources, frequencies, and percentages of use of imaging and laboratory exams, hospital data (including medical appointments, emergency room, hospitalizations - clinical, surgical and Intensive Care Unit). Data on prostate cancer treatment patterns were also requested. Finally, metastasis management data was required. Using the collected data, we developed a micro-costing model of castration-resistant prostate cancer in

Recebido em: 02/08/2019. Aprovado para publicação em: 12/08/2019.

1. Kantar Health, São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto do Câncer e Transplante Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

3. Grupo SONHE, Oncologia, Campinas, SP, Brasil.

4. Centro de Tratamento Oncológico, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

5. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

6. Clínica CLION/Grupo CAM, Salvador, BA, Brasil.

7. Oncocentro Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

8. Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil.

9. Américas Oncologia São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo teve suporte financeiro da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. para a sua realização.

Autor correspondente: Ligia Fernande Yoshida. Edifício iTower Shopping Iguatemi, Alameda Xingu, 350, 4º andar, Alphaville, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 06455-030. Telefone: +55 (11) 4133-9852. E-mail: ligia.yoshida@kantark.com

Brazil. **Results:** The total cost for the entire castration-resistant prostate cancer patient journey was 480.497,25 BRL, with the non-metastatic disease alone costing 189.832,79 BRL and the metastatic disease costing 290.664,46 BRL. **Conclusion:** The costs of treating metastatic prostate cancer are substantially higher than the treatment of high-risk castration-resistant non-metastatic patients, which seems to economically justify the use of measures that prevent or postpone metastasis.

Introdução

O câncer de próstata é responsável por 14.484 mortes anualmente no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (Inca), e é o segundo mais comum entre os homens no país, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. O número estimado de novos casos é de 68.220 anualmente ou cerca de 61,8 a cada 100.000 homens, segundo dados de 2016 e 2017 (Inca, 2015, 2018; Brasil, 2015).

As opções terapêuticas para o câncer de próstata diferem entre os diferentes estágios da doença, assim como pelos sistemas de saúde analisados. Os pacientes com câncer de próstata resistente à castração geralmente apresentam maior risco de mortalidade, perda de qualidade de vida e pior prognóstico (NCCN, 2018; Heidenreich *et al.*, 2014). Os pacientes com câncer de próstata não metastático de alto risco, especialmente se PSADT (PSA *doubling time*) ≤ 10 meses, apresentam como opções de tratamento a terapia de privação androgênica em combinação com apalutamida ou enzalutamida (AUA, 2018; NCCN, 2018; SBOC, 2017). No caso de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, definido como progressão da doença com aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50 ng/dL, as opções de tratamento apresentados pelas Diretrizes e Consenso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) são hormonioterapia, quimioterapia ou radiofármacos (SBOC, 2017; Sasse *et al.*, 2019).

Normalmente, o câncer de próstata tem crescimento lento e se mantém confinado à próstata – nesses casos, o câncer não causa grande impacto ao paciente. Alguns tipos de câncer de próstata, entretanto, são agressivos e podem se espalhar rapidamente (NCCN, 2018; Heidenreich *et al.*, 2014). O aparecimento de metástases pode ocorrer para órgãos próximos, como a bexiga, ou distantes, através de vasos sanguíneos e do sistema linfático, como os ossos. Após a metástase, o câncer dificilmente é curado completamente (NCCN, 2018; Heidenreich *et al.*, 2014).

Entre as metástases apresentadas pelos pacientes com câncer de próstata, a metástase óssea é uma das mais comuns e onerosas: aproximadamente 80% dos homens com doença avançada apresentam metástase óssea. A maioria desses pacientes experimenta dor óssea importante, comumente controlada com analgésicos opioides, radioterapia e radiofármacos, embora com resultados geralmente não satisfatórios. Além disso, pacientes que desenvolvem metástase óssea têm alto risco de apresentar complicações esqueléticas, incluindo fraturas patológicas e compressão do

canal medular, resultando em morbidade significativa e alto custo hospitalar (Ferreira *et al.*, 2004).

A quantificação do custo de tratamento do câncer é de especial interesse a tomadores de decisão na saúde, devido ao alto impacto financeiro que as neoplasias têm sobre os sistemas de saúde. Estudos sugerem que pacientes com câncer de próstata inicialmente diagnosticados com doença localizada, ao passarem para a fase metastática, apresentam aumento substancial dos custos e recursos médicos utilizados. Um estudo de coorte retrospectivo avaliou os custos médicos 12 meses antes da ocorrência da metástase e até 12 meses depois da metástase. Entre os pacientes que não apresentaram metástase, esse custo foi de 2.746 USD por paciente por mês. Esses custos aumentaram para 4.767 USD [intervalo de confiança (IC) de 95%: 4.623 USD a 4.910 USD] um mês antes do diagnóstico de metástase, permanecendo superiores ao custo do paciente sem metástase (4.677 USD em 12 meses; IC de 95%: 4.549 USD a 4.805 USD) (Li *et al.*, 2017).

Um estudo brasileiro avaliou o custo de pacientes com câncer de próstata com metástase óssea no Sistema de Saúde Suplementar. O estudo utilizou a base administrativa da Orizon com um horizonte temporal de 181 dias. Foram registrados os dados de entradas hospitalares ou ambulatoriais de 181 pacientes. Os resultados mostraram que o custo médio de um paciente é de 118.184 BRL. Asano *et al.* concluíram que o câncer de próstata com metástase óssea está associado a um considerável impacto econômico, uma vez que o paciente nessa condição necessita, por exemplo, de maior quantidade e permanência de hospitalizações (Asano *et al.*, 2018). No entanto, dados na literatura sobre o custo do câncer de próstata no Sistema de Saúde Suplementar ainda são escassos. Uma das formas de coletar dados detalhados de quantidade e custo de recursos utilizados para a estimativa de custo de tratamentos é a metodologia Delphi. Esse método é uma fonte poderosa de investigação, uma vez que agrupa a opinião de diferentes especialistas, resultando em consenso de uma temática muitas vezes abrangente e complexa. Uma das principais vantagens é a contribuição de vários especialistas ao invés de um único indivíduo, tornando o processo mais válido do que a opinião de um único especialista (Marques & Freitas, 2018).

A técnica Delphi original envolve quatro rodadas com especialistas: uma rodada de questionário focado em respostas qualitativas, uma rodada de questionário focado em respostas quantitativas e mais duas rodadas baseadas nas respostas anteriores. Versões modificadas da metodologia podem se utilizar de painéis presenciais e pesquisa da literatura em

parte das rodadas (Thangaratinam & Redman, 2005). Por não ser um estudo de base estatística, a metodologia Delphi não necessita de participantes representativos da população geral, mas sim de especialistas no assunto que, idealmente, cooperem e contribuam com ideias. Desse modo, a seleção dos participantes é o fator primário para um estudo Delphi (Gordon, 1994). Assim como outras metodologias que investigam questões complexas a partir da experiência e opinião de um grupo, uma das desvantagens desse método está relacionada aos especialistas que podem optar por simplesmente seguir a resposta do grupo ou então a manipular os resultados (Marques & Freitas, 2018). Apesar disso, o uso desse método é considerado confiável na obtenção de consenso entre especialistas no planejamento e previsão de áreas específicas e uma técnica válida no âmbito da economia da saúde, sendo citada como opção de fonte de dados pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (Brasil, 2014).

Considerando a limitação de dados nacionais em relação ao custo do tratamento do câncer de próstata no país, o objetivo deste estudo é realizar um microcusteio do câncer de próstata resistente à castração utilizando a técnica Delphi sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Métodos

Este estudo avaliou os custos diretos do tratamento de pacientes com câncer de próstata nas seguintes fases da doença: câncer de próstata não metastático resistente à castração (*non-metastatic castration-resistant prostate cancer* – nmCRPC) de alto risco e câncer de próstata metastático resistente à castração (*metastatic castration-resistant prostate cancer* – mCRPC) na terapia de primeira (1L), segunda (2L), terceira (3L) e quarta ou subsequentes linhas (4L+). O desenvolvimento desse microcusteio seguiu as orientações da proposta metodológica de microcusteio para o Brasil (Etges *et al.*, 2019).

Uma busca na literatura por dados dos custos do câncer de próstata no Brasil foi realizada com o objetivo de avaliar dados já disponíveis. A busca foi feita nas bases de dados *Medlars Online* (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) *Scientific Presentations Database*. Não foram encontradas informações específicas do custo do câncer de próstata do paciente com nmCRPC e mCRPC no Brasil, sendo então adotado o método Delphi com especialistas para realizar o levantamento dos recursos utilizados em cada uma dessas fases da doença e, assim, desenvolver o microcusteio.

Painel Delphi

Foram realizadas três etapas para o painel Delphi: nas duas primeiras, os participantes responderam ao questionário *on-line* e, na última etapa, o questionário foi respondido presencialmente. Foi elaborado um questionário com perguntas referentes ao uso dos recursos para o diagnóstico e tratamento das diferentes fases do nmCRPC e mCRPC da 1L até a 4L+ de

tratamento. Os seguintes grupos foram abordados: exames, englobando os exames laboratoriais e de imagem; recursos hospitalares, incluindo consulta, atendimento no pronto-socorro e internações (clínica, cirúrgica e na unidade de terapia intensiva – UTI) devidos ao câncer de próstata. O último grupo abordado foi o dos medicamentos, sendo assim elaboradas questões referentes ao padrão de tratamento de acordo com suas práticas clínicas. No caso do paciente metastático, questionou-se quais eram os principais sítios de metástase, a porcentagem de pacientes com metástase e qual o manejo para o tratamento. Além de quais recursos são utilizados, a porcentagem de uso e a frequência de utilização também foram solicitadas para os exames, drogas e custos hospitalares.

Na primeira etapa, foram enviadas cerca de cem questões aos participantes. As questões foram criadas com base em diretrizes e no consenso de tratamento do câncer de próstata da SBOC (SBOC, 2017; Sasse *et al.*, 2019). Os recursos abordados pelo questionário *on-line* relacionados a exames, custos hospitalares e medicamentos estão descritos na Tabela 1; os que estão declarados como “não solicitado na prática clínica” são aqueles que não foram citados como parte da rotina de tratamento dos pacientes pelos especialistas durante o painel Delphi. Em seguida, as respostas foram compiladas e analisadas para verificar seu padrão. Na segunda etapa, foi enviado um novo questionário com as mesmas perguntas do primeiro; no entanto, dessa vez foi dada visibilidade do padrão de respostas da etapa anterior aos participantes, porém mantendo-se o anonimato, o objetivo foi avaliar se, baseados nessa informação, eles chegariam mais próximo a um consenso, conforme a metodologia do painel Delphi (Thangaratinam & Redman, 2005).

Após a segunda etapa *on-line*, as respostas foram novamente compiladas e analisadas. Na terceira etapa, presencial, o moderador apresentou as respostas da segunda etapa de forma anônima e perguntou novamente as mesmas perguntas dos questionários prévios na intenção de que os participantes discutissem o tema e chegassem mais próximo a um consenso. As perguntas que chegaram a um consenso com todos os participantes na primeira e na segunda etapa não foram novamente questionadas na terceira etapa, uma vez que as respostas das etapas anteriores já apresentavam um consenso do grupo atingido. A Figura 1 mostra o fluxograma da metodologia utilizada no painel Delphi.

O painel Delphi contou com seis médicos oncologistas que possuem especialização na área geniturinária, especialmente no tratamento de pacientes com câncer de próstata, e que atuam no Sistema de Saúde Suplementar.

Microcusteio

Com base nas informações coletadas no painel Delphi, foi realizado um modelo de microcusteio do nmCRPC e mCRPC da 1L até 4L+. Os custos dos medicamentos foram retirados da lista de preço máximo regulado pela Câmara de Regu-

Tabela 1. Exames laboratoriais, exames de imagem, medicamentos e recursos hospitalares considerados para o questionário *on-line*

Recurso	Custos unitários	Referência
Exames		
Hemograma	71,27 BRL	AMB 2016
Ureia	61,92 BRL	AMB 2016
TGO	68,36 BRL	AMB 2016
TGP	64,70 BRL	AMB 2016
Bilirrubina	64,70 BRL	AMB 2016
Albumina	64,70 BRL	AMB 2016
Fosfatase alcalina	61,92 BRL	AMB 2016
Coagulograma	68,36 BRL	AMB 2016
PSA	59,13 BRL	AMB 2016
Testosterona	113,08 BRL	AMB 2016
Cálcio iônico	75,33 BRL	AMB 2016
DHL	68,36 BRL	AMB 2016
Exames de imagem		
Cintilografia óssea	393,20 BRL	AMB 2016
Tomografia computadorizada do abdome, pelve e tórax	Não solicitado na prática clínica	-
Ressonância magnética do abdome, pelve e tórax	682,75 BRL	AMB 2016
Ressonância magnética de corpo inteiro com protocolo de difusão	Não solicitado na prática clínica	-
Tomografia computadorizada direcionada aos sintomas do paciente	Não solicitado na prática clínica	-
Ressonância magnética de coluna	1.218,00 BRL	AMB 2016
PET/CT	Não solicitado na prática clínica	-
PET-CT PSMA	<i>Out-of-pocket</i>	-
Medicamentos – Custo de tratamento		
Apalutamida + ADT	12.095,18 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Enzalutamida + ADT	12.095,19 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Bicalutamida + ADT	1.856,47 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Gosserrelina	440,20 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Leuprolide	121,79 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Triptorrelina	329,31 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Docetaxel	7.006,71 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Cabazitaxel	15.191,01 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Mitoxantrona	Não solicitado na prática clínica	-
Ciclofosfamida	Não solicitado na prática clínica	-
Radium-223	20.125,95 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Samário e estrôncio	Não solicitado na prática clínica	-
Abiraterona	8.722,13 BRL	Média das apresentações – CMED junho, 2019
Cetoconazol	Não solicitado na prática clínica	-
Recursos Hospitalares		
Diária de internação em UTI	4.023,11 BRL	
Diária de internação na clínica cirúrgica	1.882,12 BRL	
Diária de internação na clínica médica	1.882,12 BRL	
Consulta	91,65 BRL	
Pronto-socorro	91,65 BRL	

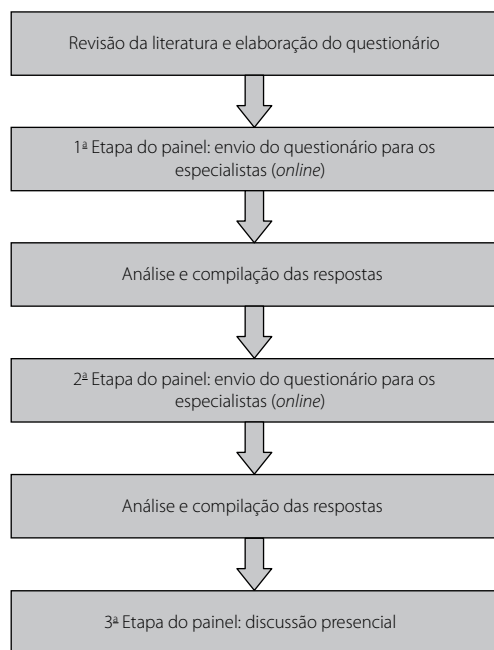


Figura 1. Fluxograma do painel Delphi.

lação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram utilizados os preços de fábrica acrescidos de alíquota de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18% (porcentagem aplicável aos estados AM, AP, BA, CE, MA, MG, PB, PE, PI, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ) e consultados em junho de 2019. O preço dos medicamentos foi calculado com base na média das apresentações com o mesmo princípio ativo. Os custos de materiais de uso hospitalar foram retirados da Simpro de julho de 2019 e os honorários médicos e procedimentos, da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2016 (AMB, 2016). A quantidade de materiais, medicamentos e honorários médicos necessários em cada cirurgia ou internação foi estimada por uma enfermeira auditora especialista com experiência no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. Os custos foram apresentados em reais (BRL).

A técnica utilizada foi a de *bottom-up* (baixo para cima), ou seja, foram coletados os custos unitários dos recursos, porcentagem e frequência de uso para chegar ao custo individual do paciente. Os dados utilizados foram majoritariamente baseados nas informações coletadas durante o painel Delphi, com alguns dados baseados em opinião individual de especialista, como a porcentagem de distribuição de uso da metadona, buprenorfina e morfina e a porcentagem de uso da ressecção transuretral de próstata entre pacientes metastáticos e não metastáticos, uma vez que foram tópicos adicionais que surgiram como comentários durante o painel. Em momentos nos quais não houve consenso dos participantes, foi coletada a opinião individual de todos os seis par-

ticipantes e realizada uma média das respostas. Caso fosse necessário arredondar o valor médio, por exemplo, 7,5 dias de internação, sempre se optou por arredondar para cima (para o valor mais conservador), com o intuito de evitar subestimar os custos do tratamento.

Tempo de tratamento

Durante o painel, foram questionados para cada linha de tratamento (de nmCRPC até o mCRPC 4L+): o percentual de pacientes que utilizam hormonioterapia de primeira e segunda geração, quimioterapia e radiofármaco, e o tempo médio de cada tratamento, uma vez que dados de mundo real no país com essa informação são escassos. Para a obtenção do tempo de tratamento utilizado nos cálculos para as linhas avaliadas, foi feita uma média ponderada do tempo de cada tratamento (hormonioterapia de primeira e segunda geração, quimioterapia e radiofármaco) pelo seu percentual de uso.

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a influência da incerteza e a variabilidade dos parâmetros utilizados nos resultados do microcusteio. Os valores máximos e mínimos utilizados se basearam nos dados informados durante o próprio painel Delphi, por exemplo, variação dos dias de internação. Para parâmetros nos quais não se aplica essa variação, foi utilizada uma variação de $\pm 10\%$ do valor-padrão (Tabela 2).

Resultados

O padrão de tratamento e uso de recursos no tratamento do paciente diagnosticado com câncer de próstata resistente à castração apresentou pequena variação por especialista/instituição, e os resultados mostraram uma tendência de maior utilização de recursos em pacientes em linhas mais tardias. Foi possível observar um aumento na frequência de recursos hospitalares, como consultas, internações e idas ao pronto-socorro, em pacientes metastáticos em relação aos não metastáticos. O mesmo foi observado na realização de exames de acompanhamento, laboratoriais ou de imagem. A porcentagem de uso dos recursos hospitalares e o número de diárias em cada uma das linhas de tratamento são descritos na Tabela 3. As porcentagens de pacientes que utilizam os exames laboratoriais e de imagem em cada linha de tratamento estão apresentadas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente.

Padrão de tratamento

O padrão de tratamento discutido pelo grupo apresentou poucas alterações em relação à conduta de tratamento nos diferentes cenários da doença. Foi estimado que 100% dos pacientes, tanto na fase de nmCRPC quanto na de mCRPC 1L, são tratados por uma linha de tratamento; 90% em mCRPC 2L, 65% em mCRPC 3L e, por último, 45% em mCRPC recebem uma 4L de tratamento. Na Tabela 6 constam os resultados do padrão de tratamento.

Tabela 2. Parâmetros da análise de sensibilidade e variações considerando os 16 parâmetros mais sensíveis

Parâmetro	Valor utilizado	Valor mínimo	Valor máximo
Custo de tratamento com inibidor seletivo de androgênico (abiraterona)	8.722,13	7.849,92	9.594,35
Custo de tratamento com ADT	891,30	802,17	980,43
Custo de tratamento com cabazitaxel	15.191,01	13.671,91	16.710,12
Custo de tratamento com docetaxel	7.006,71	6.306,04	7.707,38
Custo de tratamento com hormonioterapia antiandrogênica de 2ª geração	12.095,18	10.885,67	13.304,71
Custo de tratamento com Radium – 223	20.125,95	18.113,36	22.138,55
Porcentagem de pacientes com metástases	0,35	0,32	0,39
Progressão para mCRPC 2L	0,90	0,81	0,99
Progressão para mCRPC 3L	0,65	0,59	0,72
Progressão para mCRPC 4L+	0,45	0,41	0,50
Tempo em quimioterapia mCRPC 3L	4,00	3,60	4,40
Tempo em hormonioterapia antiandrogênica de 2ª geração nmCRPC	24,00	21,60	26,40
Tempo em internação clínica mCRPC 2L	5,00	3,00	7,00
Tempo em internação clínica mCRPC 3L	8,00	5,00	10,00
Tempo em internação clínica mCRPC 4L+	8,00	5,00	10,00
Valor diário de internação em clínica médica	1.882,12	1.693,91	2.070,33

Tabela 3. Recursos hospitalares – diárias e porcentagem de utilização

Recurso	nmCRPC	Diárias	% de uso mCRPC 1L	Diárias	% de uso mCRPC 2L	Diárias	% de uso mCRPC 3L	Diárias	% de uso mCRPC 4L+	Diárias
Consulta ambulatorial	100%	-	100%	-	100%	-	100%	-	100%	-
Pronto-socorro	20%	-	40%	-	50%	-	83%	-	80%	-
Internação clínica	1%	3	5%	5	25%	5	50%	8	100%	8
Clínica Cirúrgica	10%	3	10%	8	10%	8	10%	8	10%	10
Internação na UTI	0%	-	2%	2	5%	3	0%	2	0%	-

Tabela 4. Exames laboratoriais de seguimento – frequência e porcentagem de uso

Nome do exame	Porcentagem de uso	Frequência de solicitação
Câncer de próstata não metastático resistente à castração de alto risco		
PSA	100%	Trimestral
Testosterona	100%	Trimestral
Câncer de próstata metastático resistente castração 1L, 2L, 3L ou 4L+		
PSA	100%	Mensal
Testosterona	100%	Mensal

Metástase

Durante o painel, foi reportado pelos médicos que em torno de 35% dos pacientes desenvolvem metástase. Desses pacientes, cerca de 90% apresentarão metástase óssea, cujo tra-

tamento inclui opioides para manejo da dor, como buprenorfina, metadona e morfina, com porcentagem de uso de 30%, 30% e 40%, respectivamente. Dos pacientes com metástase óssea, 30% sofrem fraturas e, desses, apenas 10% seriam elegíveis para a cirurgia. A cirurgia de coluna foi apontada como uma das mais comuns em caso de fraturas, enquanto a necessidade de descompressão medular foi estimada em 15% dos casos de metástase óssea. Outro tipo de tratamento específico citado foi para a metástase leptomeníngea (em cerca de 7% dos pacientes), na qual é utilizada a radioterapia em aproximadamente 20% dos casos. Foi ainda indicado o uso de denosumabe em cerca de 55% dos pacientes com metástase óssea e do ácido zoledrônico para o restante.

Cirurgias

Foram apontadas durante o painel e consideradas na análise as seguintes cirurgias: duplo J em 5% dos pacientes no cenário nmCRPC e ressecção transuretral de próstata em 9% e 10% dos pacientes mCRPC e nmCRPC, respectivamente.

Custos

Considerando o padrão de uso de recurso e frequência, o custo total do tratamento do paciente com câncer de próstata resistente à castração foi de 480.497,25 BRL. Na estratificação pela existência ou não de metástase, foi encontrado o valor de R\$ 189.832,79 para o tratamento do paciente nmCRPC, enquanto no mCRPC o valor total foi de 290.664,46 BRL. O custo por linha de tratamento do paciente mCRPC foi de 132.841,82 BRL na 1L, 54.437,47 BRL na 2L, 57.405,25 BRL na 3L e 34.810,29 BRL na 4L+. Esses dados foram calculados levando-se em conta a porcentagem de pacientes em tratamento em cada fase da doença. Os custos totais com cirurgias e/ou manejo de metástases, considerando a porcentagem de utilização,

foram de 5.461,10 BRL na fase nmCRPC e de 11.169,63 BRL na fase metastática. A descrição dos custos divididos por tipo de recurso e com base na porcentagem de pacientes tratando em cada linha e também o tempo médio de tratamento está descrita na Tabela 7.

O custo da cirurgia de coluna foi estimado em 47.916,32 BRL, incluindo honorários médicos, materiais e medicamentos. A descompressão medular, necessária em cerca de 15% dos casos de metástase óssea, apresenta custo associado de 57.179,54 BRL. O custo de tratamento com denosumabe foi de BRL 735,26 e de BRL 667,68 com o ácido zoledrônico. Considerando os percentuais informados de utilização de denosumabe ou ácido zoledrônico, obteve-se um

Tabela 5. Exames de imagem de seguimento – frequência e porcentagem de uso

Nome do exame	Cintilografia óssea	Tomografia do tórax, abdome e pelve	Ressonância da coluna
Porcentagem de uso para nmCRPC	100%	100%	0%
Frequência de solicitação para nmCRPC	Semestral	Semestral	Não solicitado
Porcentagem de uso para mCRPC 1L	100%	50%	10%
Frequência de solicitação para mCRPC 1L	Semestral	Semestral	1 vez
Porcentagem de uso para mCRPC 2L	100%	50%	25%
Frequência de solicitação para mCRPC 2L	Semestral	Semestral	1 vez
Porcentagem de uso para mCRPC 3L	100%	100%	67%
Frequência de solicitação para mCRPC 3L	Trimestral	Trimestral	1 vez
Porcentagem de uso para mCRPC 4L+	100%	100%	100%
Frequência de solicitação para mCRPC 4L+	Trimestral	Trimestral	1 vez

Tabela 6. Porcentagem de uso de cada terapia

Terapia	% de uso para nmCRPC	% de uso para mCRPC 1L	% de uso para mCRPC 2L	% de uso para mCRPC 3L	% de uso para mCRPC 4L+
Hormonioterapia de 2ª geração	58%	90%	20%	58%	39%
Hormonioterapia de 1ª geração	7%	0%	0%	0%	0%
Quimioterapia	0%	10%	70%	28%	50%
Radiofármaco	0%	0%	10%	14%	11%
ADT	30%	-	-	-	-
Vigilância ativa	5%	0%	0%	0%	0%

Tabela 7. Custo global em cada linha de tratamento e por categoria

Tipo de custo	nmCRPC	mCRPC 1L	mCRPC 2L	mCRPC 3L	mCRPC 4L+	Total por categoria
Hospitalares	R\$ 1.863,94	R\$3.229,81	R\$4.732,42	R\$6.274,26	R\$7.805,66	R\$23.906,10
Medicamentos	R\$ 175.921,30	R\$124.062,59	R\$45.912,46	R\$48.078,53	R\$24.876,86	R\$418.851,74
Exames	R\$ 6.586,44	R\$5.549,42	R\$3.792,59	R\$3.052,46	R\$2.127,76	R\$21.108,68
Total por linha de tratamento	R\$ 184.371,69	R\$132.841,82	R\$54.437,47	R\$57.405,25	R\$34.810,29	-
Cirurgias e/ou manejo de metástases	R\$ 5.461,10		R\$ 11.169,63			-
Total por nmCRPC e mCRPCo	R\$ 189.832,79		R\$ 290.664,46			

custo total de 127,38 BRL e de 94,64 BRL por paciente, respectivamente. Outro tipo de tratamento específico foi para a metástase leptomeningea, no qual é utilizada a radioterapia com valor unitário de 15.900,00 BRL. Quanto ao custo relacionado ao manejo da dor, o valor médio foi de 676,05 BRL por 60 dias de tratamento com opioides.

Em relação às demais cirurgias apontadas durante o painel, a ressecção transuretral de próstata apresentou custo total de 37.033,84 BRL; implantação do port-a-cath em caso de infusão de drogas injetáveis, custando 10.154,33 BRL; orquiectomia, de 5.997,77 BRL e duplo J, de 35.154,39 BRL.

O custo mensal do tratamento de nmCRPC, somando os medicamentos, exames e recursos hospitalares, foi igual a 9.311,70 BRL. No tratamento do paciente mCRPC, tais custos mensais de tratamento de mCRPC por paciente foram iguais a 11.210,28 BRL para a 1L, 7.457,19 BRL para a 2L, 11.153,87 BRL para a 3L, e 11.603,43 BRL para a 4L+. Os custos mensais com medicamentos, exames e gastos hospitalares estão descritos na Figura 2. Conforme o cálculo do tempo médio de tratamento, foram considerados 20, 12, 7, 5 e 3 meses nas linhas de tratamento nmCRPC, mCRPC 1L, mCRPC 2L, mCRPC 3L e mCRPC 4L+, respectivamente.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade evidenciou que os parâmetros mais sensíveis foram o custo de tratamento com hormonioterapia antiandrogênica de segunda geração e o tempo médio de tratamento com hormonioterapia de segunda geração do nmCRPC (Figura 3). O custo do tratamento do câncer de próstata resistente à castração variou entre 455 mil BRL e 505 mil BRL. Em uma análise de cenários com base nesses parâmetros, caso o custo mínimo do tratamento com hormonioterapia antiandrogênica de segunda geração fosse de 10.885,67 BRL, o custo de tratamento do câncer de próstata seria de 455.586,50 BRL, mas se o custo máximo fosse de 13.304,71 BRL, o custo do câncer de próstata seria de 505.408,00 BRL. Para o segundo parâmetro mais sensível caso o tempo de tratamento com hormonioterapia antiandrogênica de segunda geração para nmCRPC em vez de 24 meses, como apontado pelos especialistas, fosse de 26,4 meses, o custo de tratamento seria de 499.048,05 BRL. Se esse tempo variasse para 21,6 meses, o custo de tratamento seria de 463.022,40 BRL.

Discussão

Os resultados da avaliação do uso de recursos mostraram que o câncer de próstata resistente à castração no país está relacionado a uma maior utilização de recursos hospitalares e de medicamentos em pacientes que apresentam metástase, sendo o custo de um paciente sem metástase potencialmente inferior ao custo de um paciente metastático. O custo de um paciente com nmCRPC correspondeu a 40% dos custos totais do tratamento do câncer de próstata resistente à castração, se comparado a 60% de um paciente com mCRPC.

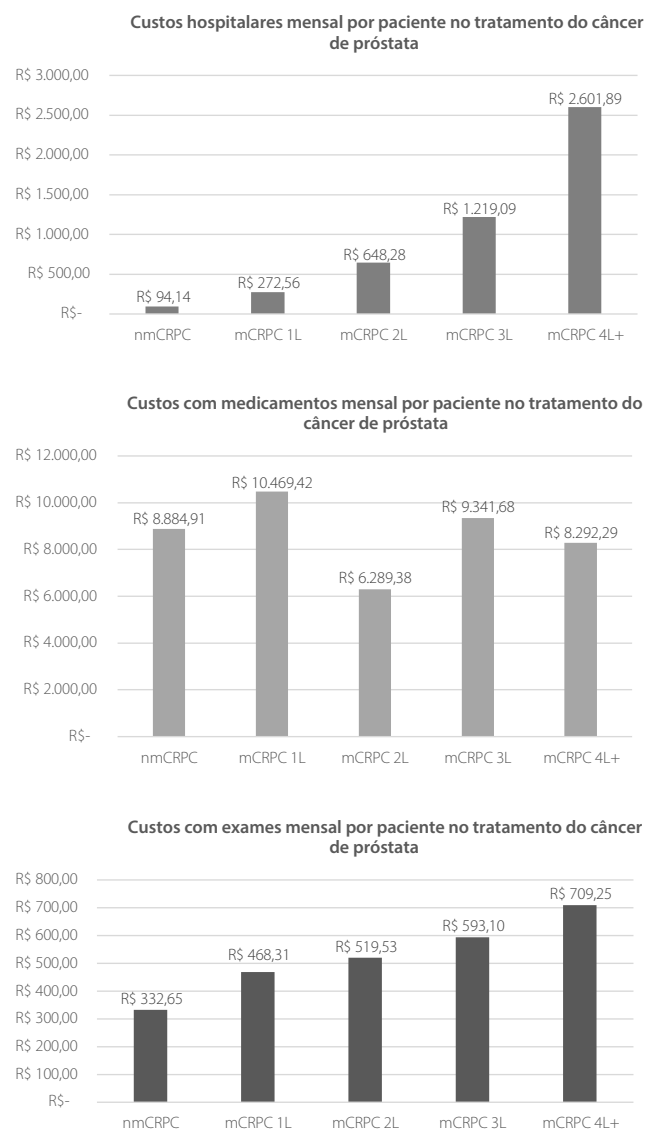


Figura 2. Custo mensal com gastos hospitalares, medicamentos e exames por paciente.

Os principais custos se referem aos medicamentos, ou seja, o custo de aquisição do medicamento, infusão no caso dos injetáveis, honorários médicos e taxas, seguidos dos custos hospitalares, que englobam as consultas médicas, pronto-socorro, cirurgia e internação (clínica, cirúrgica e UTI), e, por fim, aos exames de imagem e laboratoriais.

Sem considerar custos com manejo de metástase ou demais cirurgias, a soma dos tratamentos da mCRPC 1L e mCRPC 2L é de cerca de 187.279,29 BRL, valor superior ao custo do tratamento do nmCRPC de 184.371,69 BRL para praticamente o mesmo tempo de tratamento. Os principais custos que influenciam esse resultado são os custos dos medicamentos: de 124.062,59 BRL em mCRPC 1L e de 45.912,46 BRL em mCRPC 2L, 48.078,53 BRL em mCRPC 3L, 24.876,86 BRL em mCRPC 4L, totalizando, apenas nessa categoria, 242.930,44 BRL (vs. 175.921 BRL em nmCRPC). Além disso, es-

tamos considerando o custo do tratamento com a taxa de pacientes que chegam em cada linha de terapia, sendo no cenário não metastático e mCRPC 1L de 100% de pacientes tratados, no mCRPC 2L de 90%, na 3L de 65% e na 4L+ de 45%. Ainda assim, mesmo com uma menor porcentagem de pacientes passando para linhas subsequentes de tratamento na fase metastática, o custo do paciente metastático é superior ao de um paciente não metastático. Vale ressaltar que o paciente com nmCRPC nesse contexto já é tratado com hormonioterápicos de última geração (58% dos pacientes tratados com hormonioterapia antiandrogênica de segunda geração), enquanto na fase metastática a quimioterapia apresenta custo muito menor e alta porcentagem de utilização, chegando a 70% no mCRPC 2L, por exemplo. Isso reforça a efetividade dos tratamentos hormonioterápicos de última geração no cenário do nmCRPC, que conseguem reproduzir um benefício superior para o paciente a um custo menor que as demais terapias no cenário metastático.

O custo mensal do tratamento do câncer de próstata resistente à castração aumenta do paciente com nmCRPC até o paciente com mCRPC 4L+ em relação aos gastos hospitalares iniciando com custo de 94,14 BRL até 2.601,89 BRL para o paciente mCRPC 4L+. Para a categoria de exames, o custo inicia com 332,65 BRL dos pacientes nmCRPC até 709,25 BRL – logo os custos relacionados a exames e recursos hospitalares são crescentes ao longo das linhas de tratamento. Na categoria medicamentos, os custos mensais iniciam com 8.884,91 BRL

em pacientes nmCRPC, variando de 10.469,42 BRL em mCRPC 1L e 6.289,38 BRL em mCRPC 2L+.

Os custos hospitalares aumentaram ao longo das linhas de tratamento do nmCRPC até mCRPC 4L+, uma vez que a porcentagem de pacientes que utilizam, por exemplo, internação clínica variaram de 1% no nmCRPC até 100% dos pacientes sendo internados pelo menos uma vez no mCRPC 4L+. Da mesma forma, o pronto-socorro iniciou com cerca de 20% dos pacientes com nmCRPC necessitando desse recurso e atingindo até 80% dos pacientes com mCRPC 4L+. O recurso que mais difere desse padrão de aumento ao longo das linhas de tratamento é a utilização da UTI, na qual os especialistas apontaram como utilização nula no nmCRPC, utilização rara durante as mCRPC 1L e 2L e novamente com utilização nula pelos pacientes em linhas posteriores, mCRPC 3L e 4L+, uma vez que seriam mais apropriados cuidados paliativos para essas fases da doença, e não a internação em UTI.

Há aumento dos custos mensais com os exames de imagem e laboratoriais ao longo das linhas de tratamento. Por exemplo, a solicitação do exame PSA se inicia com frequência trimestral para o nmCRPC, e os especialistas relatam ser mensal a partir do momento que o paciente apresenta metástases. Exames de cintilografia óssea e tomografia do tórax, abdome e pelve são realizados semestralmente do nmCRPC até o mCRPC 2L e, de acordo com os especialistas, passam a ser trimestrais a partir da mCRPC 3L. A ressonância de coluna, direcionada para a avaliação da existência de compressão medular por conta da metástase óssea, é

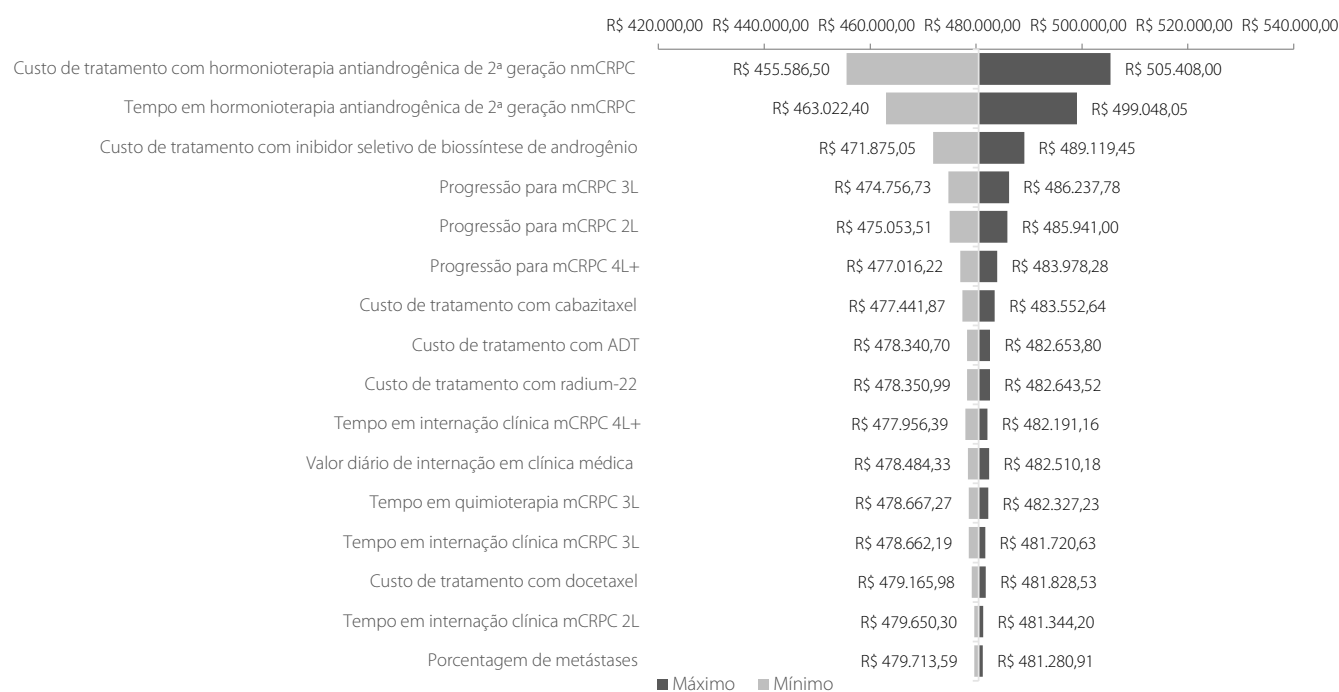


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística.

utilizada a partir da mCRPC 1L, com 10% realizando o exame até um total de 100% que realizam quando estão na mCRPC 4L+.

O uso de recursos gerais principalmente relacionados a cirurgias também foi potencialmente maior no quadro metastático. Por exemplo, nessa fase da doença, cerca de 90% das metástases são ósseas e acarretam fraturas, compressão da medula, manejo da dor, entre outros. Nesse cenário, os custos das cirurgias relacionadas a fratura, descompressão medular e/ou manejo da dor com opioides aumentam ainda mais os custos do paciente com metástase. Os especialistas apontaram também para casos de metástase leptomeníngea. Nesse caso, alguns pacientes são elegíveis para a radioterapia, que possui um custo unitário relativamente alto (aproximadamente 16.000 BRL). Por outro lado, o paciente com nmCRPC também requer alguns procedimentos, como desobstrução prostática e duplo J, porém esses custos ainda são inferiores a todos os manejos de um paciente com metástase.

Os resultados desse estudo corroboram as conclusões de estudos que utilizaram outras metodologias, porém chegaram às mesmas conclusões em relação ao custo considerável de um paciente metastático. Li *et al.*, em um estudo com dados de mundo real englobando 7.482 casos de pacientes com câncer de próstata com metástase e 25.709 pacientes sem metástase, avaliaram que os custos médicos são substancialmente maiores no cenário metastático (Li *et al.*, 2017). Asano *et al.* utilizaram um banco de dados administrativo para avaliar os custos dos pacientes com câncer de próstata com metástase óssea no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. Da mesma forma, chegaram à conclusão de que os custos de um paciente com câncer de próstata metastático são elevados, e uma das principais causas é a maior quantidade de hospitalizações com maior duração de permanência (Asano *et al.*, 2018). De fato, na mCRPC 4L+, os especialistas estimaram que 100% dos pacientes fariam uma internação clínica *versus* 1% no nmCRPC.

Embora nas primeiras fases da doença (nmCRPC) o tempo de tratamento e o número de pacientes sejam superiores em comparação aos estágios mais tardios de tratamento (mCRPC 3L e 4L), provavelmente devido à progressão mais rápida da doença ou mortalidade, ainda assim o custo global do paciente mCRPC é superior ao do paciente nmCRPC. Além disso, mais do que uma questão de custos, a fase metastática está associada ao aparecimento de novos sintomas, que são mais agressivos e pioram a qualidade de vida do paciente, ocasionando impacto não só físico, mas também emocional. A progressão da doença é uma preocupação constante na vida do paciente que chega ao estágio metastático, uma vez que é muito rara a possibilidade de cura (NCCN, 2018; Eliasson *et al.*, 2017; Herr & O'Sullivan, 2000). Logo, são importantes tratamentos adequados para que se tente evitar ou prorrogar o tempo até a metástase, auxiliando não só do ponto de vista econômico, mas principalmente relativamente ao impacto social e físico no paciente.

As limitações desse estudo foram principalmente aquelas relacionadas à metodologia de um painel Delphi. Entre essas, a possibilidade de ocorrer um falso consenso, no qual os especialistas podem em alguns momentos apenas seguir a opinião de um dos membros. Além disso, o método tem que lidar com vieses de memória, como tendência de lembrar dos casos mais graves e dificuldade em lembrar de pacientes com menor número de complicações. Além disso, a formação do painel com especialistas na área de oncologia levou à dificuldade de obtenção de dados que não fazem parte da rotina de atendimento deles, por exemplo, os dados relacionados à utilização do pronto-socorro.

A referência dos custos foi retirada da CBHPM 2016, Simpro 2018 e CMED, mas os custos podem estar subestimados ou superestimados, já que variam dependendo de cada estabelecimento. Recursos como o PET-CT PSMA não foram englobados, pois os especialistas consideraram que não são reembolsados pelo Sistema de Saúde Suplementar, e sim *out-of-pocket*. Além disso, custos indiretos não foram incluídos, logo o custo do tratamento do câncer de próstata nesse aspecto possivelmente está subestimado.

Conclusão

Os custos do tratamento com medicamentos, exames, recursos hospitalares do câncer de próstata metastático são substancialmente superiores aos custos do tratamento do paciente não metastático resistente à castração de alto risco. Portanto, medidas que previnam ou adiem o surgimento de metástases podem ser economicamente importantes, além de ser fundamental diminuir os impactos da doença metastática no paciente.

Agradecimentos

A Simony Dantas, pelo trabalho de identificação de materiais necessários e custos associados aos recursos na Saúde Suplementar, e a Renata Eiras, pela moderação da fase presencial do painel Delphi.

Referências bibliográficas

- Asano EW, Kim HSJ, del Aguila MC, Navarro S, Fernandes RA. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10 (2):157-64.
- AUA – American Urological Association. Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM. Barueri, SP: Manole; 2016. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/>. Accessed on: Jun 17, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
- Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Clin Ther*. 2017;39(4):723-37.
- Etges APBS, Schlatter RP, Neyeloff JL, Araújo DV, Bahia L, Cruz L, et al. Estudos de Microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2019;11(1):87-95.
- Ferreira U, Netto Jr NR, Koff W, Pompeo AC, Sadi MV, Bretas FF, et al. Treatment of metastatic prostate cancer. 3rd Meeting of the Brazilian Committee of Uro-oncology Studies (COBEU). Curitiba, Brazil; 2004.
- Gordon TJ. The Delphi method. *Futures Research Methodology*. 1994;2(3):1-30.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-79.
- Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2000;163(6): 743-6.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer. Atlas de Mortalidade por Câncer. 2015. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Accessed on: Jul 10, 2019.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer. Câncer de próstata. 2018. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>. Accessed on: Jul 10, 2019.
- Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. *Cancer*. 2017;123(18):3591-601.
- Marques JBV, Freitas D. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. *Pro-Posições*. 2018;29(2):389-415. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73072018000200389&nrm=iso. Accessed on: Jun 17, 2019.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 4.2018. 2018. Available from: <https://www.nccn.org>. Accessed on: Jul 17, 2019.
- Sasse AD, Reis RB, Nogueira LM, Maluf FC, Herchenhorn D, Smaletz O, et al. Second Brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer: a SBOC-SBU-SBRT panel review. *Int Braz J Urol*. 2019;45(3):449-58.
- SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Recomendações para o Tratamento do Câncer de Próstata. 2017.
- Thangaratnam S, Redman CWE. The Delphi technique. *Obstet Gynaecol*. 2005;7:120-5.

Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective

Revelando a dermatite atópica no Brasil: um relato da perspectiva da assistência clínica

Kleyton Mesquita¹, Mariana Colombini², Gleison Duarte³, Sineida Berbert Ferreira⁴, Ariana Yang⁵, Marcia Mallozi⁶, Omar Lupi⁷, Marta Guidacci⁸, Daniel Abreu⁹, Helder Paiva¹⁰

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p153-60

Keywords:

atopic dermatitis, atopic eczema, burden, quality of life, costs, treatment

Palavras-chave:

dermatite atópica, eczema atópico, carga, qualidade de vida, tratamento

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis (AD) or atopic eczema is a chronic skin inflammatory disease that involves the interaction between immune, genetic and environmental triggers. AD affects 15%-20% of infants and 1%-4% of adults worldwide although prevalence varies per country. The main objective is to raise the awareness of AD impact on patients' quality of life (QoL) in Brazil. **Methods:** Interviews were carried out with key Therapeutic Area Experts (TAEs) throughout the country to gain information about disease management, treatment efficacy and patient's QoL. For disease cost estimation, private health costs from public sources was used. **Results:** AD prevalence in adults was estimated at 7% in Brazil, of which 35% was moderate and 30% severe AD. Overall, 41% of patients have undergone 5 or more different treatments. However, 17% and 29% of patients with moderate and severe AD, respectively, fail to control their disease. Emollients and topical steroids are the main first-line (1L) treatments for all AD patients, although in the case of moderate and severe AD, a rapid 2-week treatment transition from 1L to 2L has been reported. In terms of economic burden, for severe and moderate AD patients, direct medical costs (medical appointments, treatments, hospitalizations and others) are between 94% and 93%. Regarding indirect costs, absenteeism was estimated to be responsible for 6% and 7% of total cost in moderate and severe AD patients, respectively. **Conclusion:** There is a need for AD treatments that can be used in the long term without severe side effects and with a positive impact on QoL.

RESUMO

Objetivo: A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença inflamatória que envolve a interação entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais. A DA afeta 15% a 20% das crianças e 1% a 4% dos adultos. O objetivo é conscientizar sobre o impacto da DA na qualidade de vida (QdV) dos pacientes no Brasil. **Métodos:** Entrevistas foram conduzidas com Especialistas dessa Área Terapêutica (EATs) em todo o país para obter informações sobre o manejo da doença, eficácia do tratamento e QdV dos pacientes. Para estimativa dos custos da doença, utilizamos custos da saúde privada de fontes públicas. **Resultados:** A prevalência de DA em adultos foi estimada em 7% no Brasil, dos quais 35% possuem DA moderada e 30%, severa. No geral, 41% dos pacientes foram submetidos a cinco ou mais tratamentos diferentes. No entanto, 17% e 29% dos pacientes com DA moderada/grave, respectivamente, não conseguem controlar sua doença. Emolientes e esteroides tópicos são

Received on: 08/05/2019. Approved for publication on: 08/23/2019.

1. Advanced Institute on Plastic Surgery and Dermatology (IACD), Brasília, DF, Brazil.

2. Dermatologist member of the Scientific Committee of Association of Support to Atopic Dermatitis, São Paulo, SP, Brazil.

3. Member of Brazilian Dermatology Society (SBD) and Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), Salvador, BA, Brazil.

4. Center for Dermatology Studies in Paraná and Member of Brazilian Dermatology Society, International fellow at American Academy of Dermatology, Maringá, PR, Brazil.

5. Hospital das Clínicas, Universidade de Campinas (Unicamp), Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI), Campinas Allergy Institute (IAC), Campinas, SP, Brazil.

6. Immunologist/Allergologist member of Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI), São Paulo, SP, Brazil.

7. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF); Former SBD (Brazilian Dermatology Society) president, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

8. MD, Hospital de Base, Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI), Brasília, DF, Brazil.

9. MD, Medical Affairs, Sanofi Genzyme, São Paulo, SP, Brazil.

10. Phd Immunology, Market Access, Sanofi, São Paulo, SP, Brazil.

Location where study was done: LSC Consulting and Sanofi, São Paulo/Brazil.

Conflict of interests: Sanofi supported in the funding of the study, but the authors and contributors did not receive honoraria in conjunction with authorship and are not employees of Sanofi.

Corresponding author: Helder Paiva. Av. das Nações Unidas, 14401, Brooklin, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04794-000. Telephone: +55 (11) 94506-9575. E-mail: helder.paiva@sanofi.com

os principais tratamentos de primeira linha (1L) para todos os pacientes. No caso de DA moderada/grave, a transição rápida do tratamento de 1L para 2L em duas semanas é relatada. Em termos de carga econômica, para pacientes com DA grave e moderada, entre 94% e 93% são custos médicos diretos (consultas médicas, tratamentos, hospitalizações e outros). Considerando custos indiretos, o absenteísmo é responsável por 6% e 7% do custo total em pacientes com DA moderada e grave, respectivamente. **Conclusão:** Em conclusão, há necessidade de tratamentos de DA que possam ser usados a longo prazo sem efeitos colaterais graves e com impacto positivo na qualidade de vida.

Introduction

Atopic dermatitis (AD) or atopic eczema is a chronic inflammatory disease common to the skin. It involves a form of interaction between the immune-mediated, genetic and environmental triggers (Arkwright *et al.*, 2013, Eichenfield 2004, Eichenfield *et al.*, 2003, Eichenfield *et al.*, 2014a, Eichenfield *et al.*, 2014b). AD affects between 15% and 20% of children and 1% to 4% of adults worldwide (Barbarot *et al.*, 2018, Eichenfield *et al.*, 2014b, Nutten, 2015) although the prevalence per country can vary significantly. Even in patients in whom the clinical presentation is mild, the burden of the disease can be considerable (Ellis *et al.*, 2012).

As in other regions, the incidence of atopic dermatitis in Latin America has been increasing in recent years (Sánchez *et al.*, 2014). In Brazil, AD prevalence is estimated based on the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaire (Yamada *et al.*, 2002), suggesting a cumulative prevalence between 11.7% and 13.8% for children (6-12 years) (Yamada *et al.*, 2002). Another study indicated a mean prevalence of 8.9% for eczema and 4.4% for severe eczema (Solé *et al.*, 2006).

AD is a common condition in infancy but reduces around age 3 in a significant proportion of children (Illi *et al.*, 2004). The prognosis is mostly determined by severity and presence of atopic sensitization. Patients generally outgrow the disease in the last stage of childhood, and about 70% of patients who had AD since their childhood have a spontaneous remission of the disease before adolescence (Abuabara *et al.*, 2018; Illi *et al.*, 2004). However, for adults, AD can be a much more serious condition characterized by chronic, thick, red and lichenified lesions (Eichenfield *et al.*, 2014b). Patients may experience acute, vesicular or suppurating outbreaks. Pruritus is intense and strongly affects daily life, sleep and activity of adult patients (Arkwright *et al.*, 2013). AD affects different parts of the body in adults compared to children, commonly the hands and face. Even when AD is a mild clinical disease in adults, the psychosocial and economic burden of the disease can be profound (Ellis *et al.*, 2012). In cases of atypical presentations or unresponsiveness to treatments, alternative diagnoses should be considered (Arkwright *et al.*, 2013).

Relatively little has been published on adult AD compared to the body of literature devoted to AD in children, even though adults with severe AD are greatly affected by the disease (Ellis *et al.*, 2012). Due to the prevalence and its high burden on the quality of life, it is important that

patients treat this disease adequately (Nutten, 2015). One of the biggest challenges is the management of patients with moderate-to-severe AD because, although there are few treatment options currently available, most patients remain inadequately controlled and, therefore, must endure difficulties that undermine their quality of life.

Objective

The main objective of this paper is to raise awareness of the frequency and impact of AD on the quality of life of patients in Brazil.

Methods

Data was collected through interviews with key Therapeutic Area Experts (TAEs) throughout Brazil to obtain information about their management of the disease, their perception of the efficacy of current treatments and how AD affects the patient's Quality of Life (QoL). We invited 10 experts with much experience in the treatment of AD, some of them, members of the Association of Support to Atopic Dermatitis, Brazilian Society of Dermatology or developers of local guidelines for AD. All invited TAEs agreed to participate.

A standardized survey was developed with specific questions about the diagnosis of the disease, the treatment algorithm, the TAEs perception about the implications of AD on quality of life (QoL) of patients and the unmet needs related to the treatment of the disease. The questionnaire was endorsed by the external experts and finalized in an iterative process.

Each TAE separately participated in a structured face-to-face interview of 60-80 minutes. The questions considered required quantitative responses in 80% of the cases and qualitative responses in the remaining 20%. The quantitative responses were analyzed to reach consensus in the different topics addressed, while the qualitative responses were examined, in terms of words or phrases most commonly used, to identify the main causes of the differences found in the data. The results shown in this study are mainly the weighted average of TAEs responses to quantitative questions.

Interviewees were informed that their names would not be used in any report or dissemination of results without their consent. Each section was reviewed by at least two authors, and then a final version was approved by all participants, using the Delphi methodology to achieve consensus.

For the cost estimation, we used private costs taken from public sources: Classificação Brasileira Hierarquizada de

Procedimentos Médicos (CBHPM) (AMB, 2016), Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Anvisa, 2016) and Mean Daily Wage in Brazil (IBGE, 2016).

Results

Atopic dermatitis in Brazil

AD prevalence is estimated at 7% in Brazil for adults regardless of the severity, according to the experts interviewed. Moreover, TAEs estimate that, in 2017 alone, 181 new cases of AD were diagnosed in adults. AD is diagnosed mainly through clinical symptoms and, in the case of Brazil, standardized criteria are also used. There is a consensus among the experts about the best criteria; 82% use Hanifin and Rajka (Hanifin & Reed, 2007). In only 8% of the cases, other criteria are used, and in the remaining 10% of the cases, there are no criteria being used. The level of severity of the disease is methodologically classified as well. In 82% of the cases, experts assess AD severity based on the SCORing Atopic Dermatitis index (SCORAD), 16% TAEs use Eczema Area and Severity Index (EASI), and in 2% of the cases, severity is not classified using standardized criteria. From the universe of patients treated by the TAEs interviewed, it is estimated that 35% present mild AD, 35% moderate AD and 30% severe AD.

Treatment schemes

Emollients and topical steroids are the main first-line (1L) treatments for all AD patients. Although in the case of moderate and severe AD a rapid 2-week treatment transition from 1L to 2L has been reported due to topical corticosteroids (CT), there is a lack of efficacy to improve and maintain symptoms. Furthermore, in 74% of severe AD patients, systemic treatments, such as oral steroids, cyclosporine, and methotrexate are prescribed as 2L treatments (second line) (Figure 1).

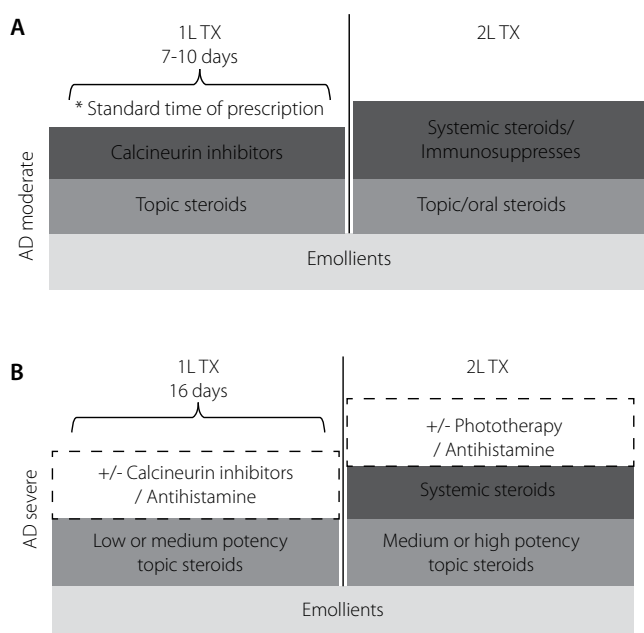
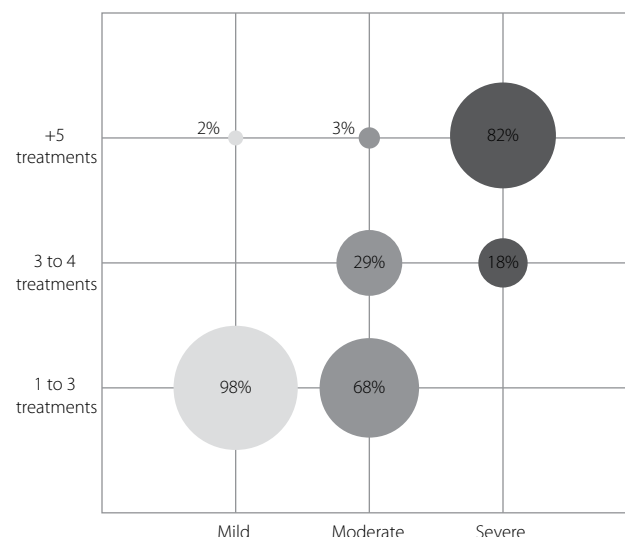


Figure 1. Duration of treatment in patients whose first-line treatment was topical steroids.

Overall, 41% of patients have undergone 5 or more different treatments. For severe diagnosed AD patients, 5 or more treatments were reported in 82% for this subpopulation (Figure 2A). Disease evolution and treatment failure to previous therapies were the most commonly reported causes of different treatment lines (Figure 2B).

A) Treatments used by severity



B) Main reasons for the use of different treatments

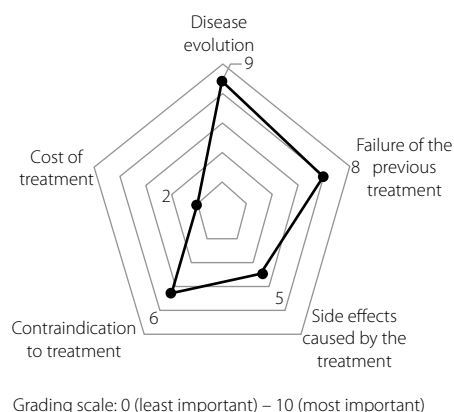


Figure 2. Number of different treatments used by AD severity (A) and its causes (B).

Despite the availability of diverse treatment options, several patients fail to control their disease. The TAEs estimate that 8% of patients with mild AD are not under control, while this percentage rises to 17% and 29% for patients with moderate and severe AD, respectively (Figure 3A). Altogether the intake of higher CT dosage than prescribed by the treating physician was reported in 27% of moderate AD patients and up to 42% for severe AD patients (Figure 3B).

Flares are an important factor to be taken under consideration for AD patients. It impacts treatment lines and disease control management. In one year, 42% of severe AD patients have more than 10 flares per year, with a median duration of 12 days or more (Figure 4). Patients who experience

flares need long-term disease control treatments. Experts reported off-label methotrexate as the most prescribed treatment for long-term use (3-6 months) for patients with moderate and severe AD. On average, TAEs reported that flares are controlled in 3 days. All TAEs interviewed prescribe topical steroids alone or in combination during the flare-free periods, in 43% of the cases, TAEs use a combination of topical steroids and topical calcineurin inhibitors.

Considering currently available pharmacological treatments, TAEs agree that, for moderate AD patients, 2L and third line (3L) treatments are barely sufficient to cover the clinical needs of their patients, while for severe patients the available treatments are considered not sufficient in any of the treatment lines. The treatment efficacy listed in order of importance are reduction in pruritus severity, reduction in the score of the tests (SCORAD, EASI, POEM) and reduction in the extent of the affected area (Figure 5).

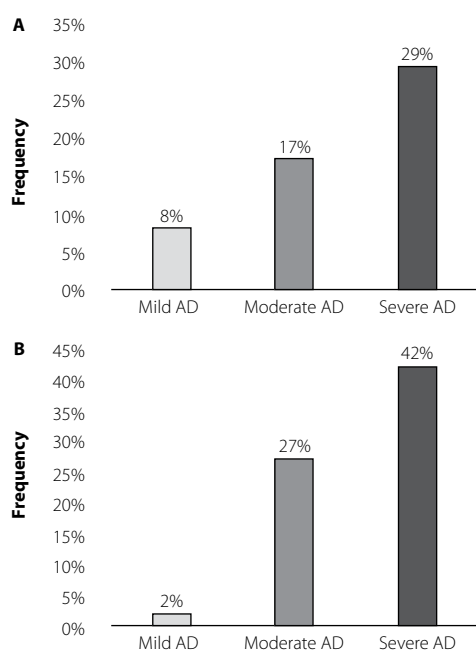


Figure 3. Failures of treatments. A) Percentage of uncontrolled patients by severity. B) Patients' topical corticosteroids higher dosage intake reported by treating physicians.

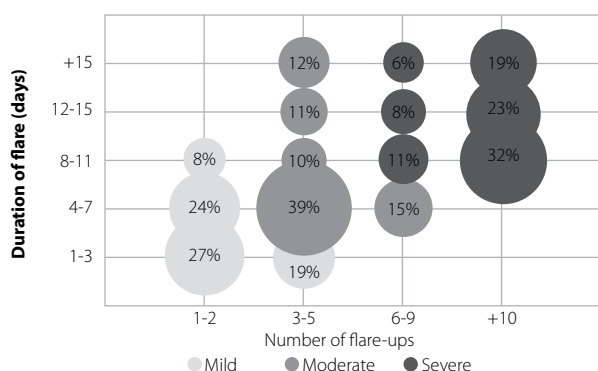


Figure 4. Distribution of patients (%) by number and duration of flares during a 1-year period.

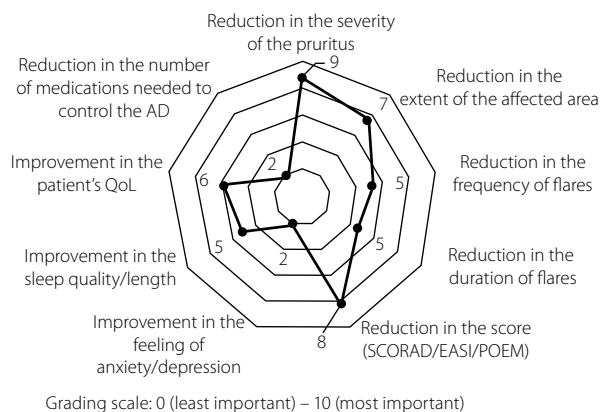


Figure 5. Weight of key elements to consider a pharmacological treatment efficient.

Impact on Quality of Life (QoL)

Given all the unmet medical needs reported above and especially the need to address new treatment options to target moderate-to-severe AD, the expert panel reinforces AD has a strong impact on patient QoL. QoL is also the most important factor along with pain related to symptom severity (Figure 6). AD affects the patient's quality of life mainly by interfering with their daily activities and generating shame or low self-esteem, as perceived by TAEs interviewed. In 1% of the cases, AD condition can even lead patients up to suicidal ideation. Additionally, TAEs agree that current pharmacological treatments are not enough to address a better QoL for the AD patient, as described below.

Burden of AD

In terms of economic burden, it is undeniable that treatment, general measures, hospitalization and absenteeism, among other factors, imply a great expense for patients and society. It is not an easy task to estimate the costs associated with the disease; therefore, there is a lack of reliable information about the economic burden of AD. Nevertheless, an analysis was performed to assess such costs, based on the treatment and usage of resources described by TAEs using private publicly available information. There is no consensus on the treatment algorithm to be followed; therefore, a weighted average of the treatment cost is calculated in order to estimate the average annual cost to treat AD by severity as shown for mild Patients. Cost of treatment is indicated as the main barrier faced by patients with AD in following their treatment, along with the fear of side effects.

Our analysis indicates that, for severe and moderate AD patients, between 94% and 93% of the cost is due to direct medical costs (diagnosis tests, physician's scheduled and unscheduled visits, treatment, hospitalizations, side effects monitoring and complications) (Table 1). Treatment cost represents the greatest proportion of total direct medical costs; it represents 48%, 57% and 82% for severe, moderate and mild patients, respectively.

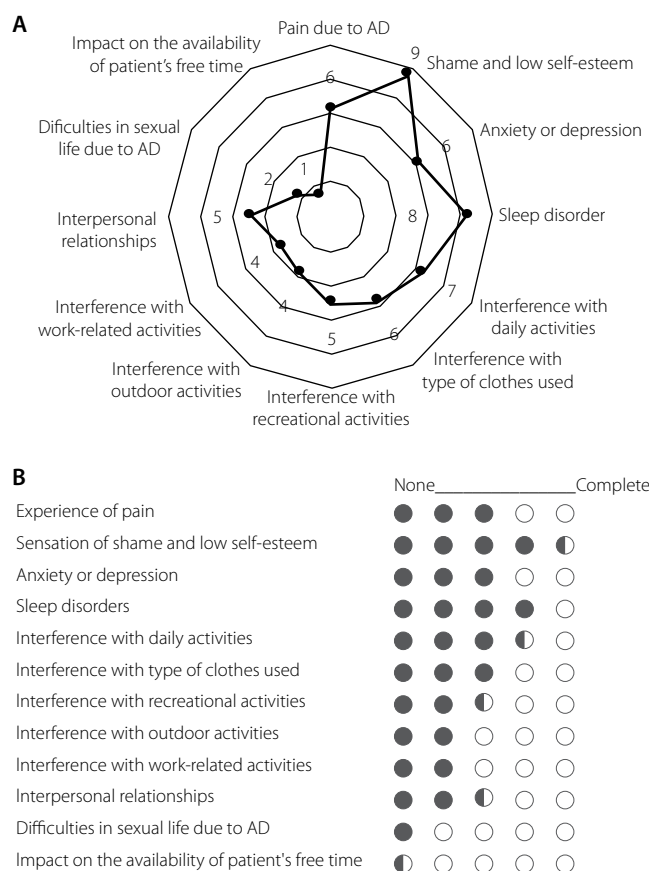


Figure 6. A) Main QoL factors impacted by AD according to TAEs perception. B) If current available pharmacological treatments are enough to ensure the improvement of the patient's QoL.

Table 1. Economic burden by AD severity

Average annual costs per patient		Mild AD	Moderate AD	Severe AD
Total		4,436.4	5,697.9	13,027.2
Direct costs	Diagnostic tests	21.7	21.7	21.7
	Medical appointments with dermatologists	663.8	1,029.5	1,155.1
	Medical appointments with other specialties	0.0	40.1	53.5
	Treatments	3,624.5	3,229.5	6,258.6
	Hospitalization	0.0	29.9	3,914.3
	Side effects	0.0	957.4	957.4
	Complications/ infections	126.3	389.8	666.6
Indirect cost	Absenteeism	6.6	414.1	880.9
Total costs		4,443.0	6,112.0	13,908.1

For social burden, absenteeism from work or daily activities among AD patients was estimated (Figure 7A) to be 21% and 32% for those with moderate AD and severe AD, respectively. Altogether with the economic burden described previously, AD patients face comorbidities that are not included in the cost analysis but, in the case of rhinitis, affect up to 57% of the patients, with asthma affecting 34% (Figure 7B), while non-food allergies, such as contact allergies, happen in 23% of the patients. Additionally, to the use of emollients or moisturizers, general counseling about the use of non-allergenic soaps and special care while bathing is also recommended by the TAE considered. Thus, an AD patient has not only the burden of the cost of the pharmacological treatment but also the cost and time associated with correctly following such general measures.

Discussion

Atopic dermatitis is a complex disorder caused by the interplay between multiple genetic and environmental factors (Arkwright *et al.*, 2013; Eichenfield *et al.*, 2014). Particularly in patients with severe disease, the effect is not just an itchy rash but also the secondary effects on the psychological well-being of the patient and their caregivers, particularly disturbed sleep (Arkwright *et al.*, 2013).

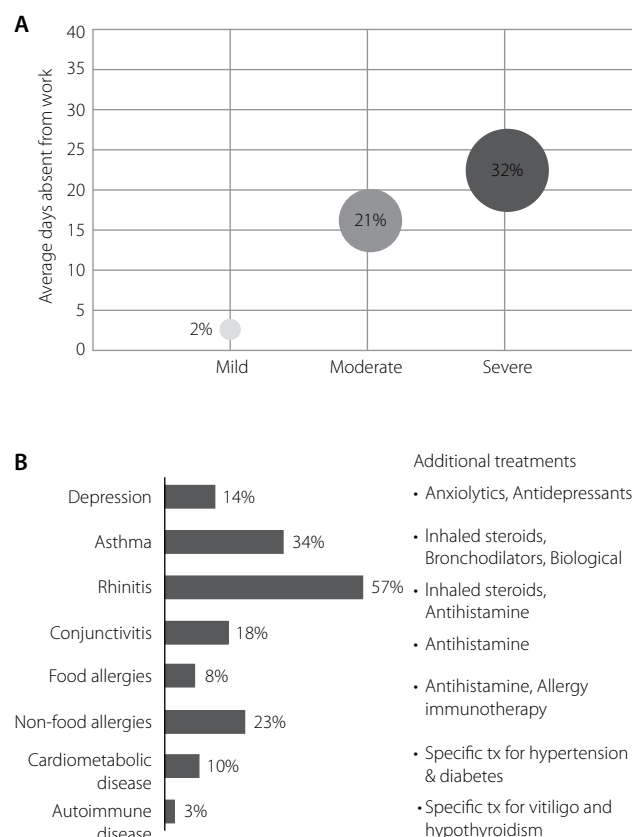


Figure 7. A) Percentage of patients absent from their work. B) Percentage of patients facing comorbidities.

As in other regions, the incidence of atopic dermatitis in Latin America has been increasing in recent years (Sánchez *et al.*, 2014). There is limited information about AD in Brazil and prior research studies are mostly limited to the pediatric population (Alvarenga & Caldeira, 2009; Bertanha *et al.*, 2016). Worldwide, there are also limited reported data in AD for Latin America (Sánchez *et al.*, 2014); therefore, this report aims to create awareness of AD management in the country and the impact on patient's QoL. Also, this study aims to provide suggestions for future research that specifically overcome the limitations of the current document.

This project is limited to therapeutic area experts' impressions based on their clinical practice and experience from all over the country. The results of the project may be biased by the location (Salvador, Rio de Janeiro, Brasília, Maringá, São Paulo and Ribeirão Preto) of the selected experts. TAEs were selected based on their expertise in disease management and research experience. TAEs responses during interviews are subject to bias, considering that the form used was not previously validated. Experts may have a biased perception of AD distribution by severity; their patients may consist of a higher proportion of AD moderate-to-severe patients than the overall AD population.

Economic burden, as analyzed in this project, considers direct costs such as treatment cost, laboratory tests, monitoring of complications and also indirect costs such as absenteeism. The economic burden faced by AD patients may differ from the results presented in this project as other elements are considered.

While much is known about the diagnosis and evaluation of AD, much has yet to be learned since there are significant gaps in the validation of AD diagnostic criteria, development, severity and quality of life measurements (Eichenfield *et al.*, 2014b). Before embarking on AD treatment regimes, the diagnosis should be confirmed. Also, AD severity should be recorded at each visit to provide an objective assessment of response to treatment schemes (Arkwright *et al.*, 2013). None of the systemic treatment schemes have on label indications for AD, but they have long clinical usage and application in international guidelines and consensus. Although there are several clinical guidelines, many of their recommendations cannot be universal since they depend on the characteristics of each region (Sánchez *et al.*, 2014).

Previous studies demonstrated that AD harms the quality of life of pediatric patients and their families (Alvarenga & Caldeira, 2009). Eczema is a major health problem worldwide, mainly in developed countries where its higher prevalence is influenced by socioeconomic and environmental factors. It is also associated with the prevalence of atopic dermatitis (Bertanha *et al.*, 2016). Data obtained in studies of quality of life in AD should be used to guide clinical practice in order to identify individual treatment strategies and should lead to the adoption of measures to reduce the impact of the disease on

patients and their families (Alvarenga & Caldeira, 2009). Also, understanding the incidence of skin diseases is fundamental in making decisions regarding allocating resources for clinical care and research (Bertanha *et al.*, 2016).

Conclusion

Throughout this study, unmet needs have been identified. First, there have been no major studies on the economic burden of the disease for AD in the country. There is a lack of awareness about the implications of AD in the patients QoL by service providers and public and private payers. Finally, there is a need for safe long-term treatments for AD that can provide disease control, minimizing disease burden and with a positive impact on QoL.

SUPPLEMENTARY MATERIAL:

Study Guideline and Therapeutic Area Experts (TAE)

LSC designed a Discussion Guideline, for further review with Sanofi's team, focusing on AD management, with thematic relative to:

- Patients journey by disease severity (i.e. referral process, lines of treatment, etc.);
- The use of medical resources needed to treat moderate-to-severe AD patients;
- The utilization of off-label therapies for patients inadequately controlled and reimbursement policies.

Physicians were asked to estimate possible issues faced by the patient regarding:

- Economic burden by disease severity:
 - Direct costs (i.e. prescriptions, physician visits, emergency, hospital costs, over-the-counter pharmacy costs, caregivers, tests, etc.);
 - Indirect costs (i.e. absenteeism).
- Quality of life, using an adaptation of the Dermatology Life Quality Index to be answered by physicians to estimate:
 - Painfulness experience;
 - Sensation of embarrassment or self-consciousness;
 - Interference with daily activities such as shopping or gardening;
 - Influence of the disease on the clothes worn;
 - Influence of the disease on social or leisure activities;
 - Repercussion of the disease on the abilities to exercise;
 - Repercussion of the disease on the regular working or studying schedule;
 - Problem faced with partner, friends or relatives due to the disease;
 - Difficulties faced in sex life because of the disease;
 - Repercussion of the treatment on the free time available.

Regional Sanofi's Compliance Team validated the Discussion Guidelines and QoL assessment tools before performing the interviews.

Target Centers and TAEs

LSC relied on the Regional/Local Sanofi team to introduce us to desired TAEs in accordance with:

- TAEs participation on national and international published papers and guidelines;
- The participation of the Center/TAE in AD or Dupilumab clinical trials;
- Major collaborators in related medical associations (ex: *Sociedade Latinoamericana de Alergia, Asma e Imunologia*).
- Current Sanofi's medical panel.

It was highly desirable to include Physicians and Payers with direct experience in Patients Associations or previous Market Researches in the interviewee sample in order to guarantee proper awareness and sensitization about AD burden for the patients in the national/LatAm context.

Physicians and payers were approached to explain the purpose of the study: understand current AD management, disease burden and unmet needs in LatAm. Sanofi's close participation with LSC was required to ease initial contact

and communication, engagement, and proper participation in all the scheduling and assessment phases.

Understanding of the LatAm overview for the Atopic Dermatitis management

Objective:

During the third step, LSC's Consultants performed interviews with physicians from selected centers to obtain information on:

- The current treatment pathways, medical resources and treatment availability;
- The access and utilization of off-label therapies;
- The financial burden associated with the disease (direct and indirect costs);
- Quality of life offered by current therapies and unmet needs;
- Limitations and potential improvements in the current treatment.

Process:

Physicians and payers accepting to participate received an invitation for the interview. Interviews lasted around 1 hour and were conducted face-to-face.

No phone interviews were performed. The list of the TAEs interviewed is presented in Table A.

Table A. Therapeutic Area Expert for Brazil

Name	Location	Specialty	Institution
Dra. Mariana Zaniboni Colombini	São Paulo	Dermatologist	Dermatologist member of the Scientific Committee of Association of Support to Atopic Dermatitis
Dr. Regis Campos	Salvador	Immunologist	Psoriasis expert
Dr. Omar Lupi	Rio de Janeiro	Dermatologist	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF); Former SBD (Brazilian Dermatology Society) president
Dr. Kleyton de Carvalho Mesquita	Brasília	Dermatologist	AD-related papers Advanced Institute on Plastic Surgery and Dermatology (IACD)
Dra. Sineida Berbert Ferreira	Maringá	Dermatologist	Center for Dermatology Studies in Parana and Member of Brazilian Dermatology Society, International fellow at American Academy of Dermatology
Dr. Gleison Duarte	Salvador	Dermatologist	Member of SBD (Brazilian Dermatology Society) and GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)
Dra. Marta de Fatima Rodrigues da Cunha Guidacci	Brasília	Immunologist	MD – Hospital de Base – DF, ASBAI (Brazilian Association of Allergy and Immunology)
Dra. Karla de P. Arruda	Ribeirão Preto	Immunologist/ Allergologist	Medical School of Ribeirão Preto (FMRP-USP)
Dra. Marcia Carvalho Mallozi	São Paulo	Immunologist/ Allergologist	Immunologist/Allergologist member of ASBAI (Brazilian Association of Allergy and Immunology)
Dra. Ariana Campos	São Paulo	Immunologist/ Allergologist	Hospital das Clínicas (HC), Unicamp (Universidade de Campinas), ASBAI (Brazilian Association of Allergy and Immunology), Campinas Allergy Institute (IAC)

Identification of opportunities of the current AD's environment for the LatAm context, and National manuscript preparation

Objective:

The last stream of work is the writing of the full report identifying the burden, unmet needs and opportunities of the current AD's environment in each country.

This final report aims to be used as a ground for the preparation of a manuscript for further publication in a scientific journal.

Process:

Based on the information collected during the interviews, the report will underline:

- The treatment algorithm by disease severity;
- The burden of the disease (direct cost and indirect costs faced by patients);
- Real-life issues faced by patients from physicians' point of view;
- Payers priorities over AD therapies costs, QoL burden and other unmet needs;

After validation of the findings with the local experts, the process of manuscript preparation started.

Acknowledgments

We thank Javier Pico from LifeSciences Consultants, and the physicians: Dr. Mariana Zaniboni Colombini, Dr. Regis Campos, Dr. Omar Lupi, Dr. Kleyton de Carvalho, Dr. Sineida Berbert Ferreira, Dr. Gleison Duarte, Dr. Marta de Fatima Rodrigues da Cunha Guidacci, Dr. Karla de P. Arruda, Dr. Marcia Carvalho Mallozi and Dr. Ariana Campos for the contribution to this study as experts. We also thank Cecilia Toledo and Roberta Monteiro from Sanofi for their editorial assistance on the manuscript.

References

- Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73(3):696-704.
- Alvarenga TM, Caldeira AP. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):415-20.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo: AMB; 2016.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2016. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>.
- Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A; Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(2):142-51.
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-93.
- Bertanha F, Nelumba EJ, Freiberg AK, Samorano LP, Festa CN. Profile of patients admitted to a triage dermatology clinic at a tertiary hospital in São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):318-25.
- Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2004;59 Suppl 78:86-92.
- Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: Parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608-16.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014a;71(1):116-32.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014b;70(2):338-51.
- Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(3 Suppl):S18-22.
- Hanifin JM, Reed ML; Eczema Prevalence and Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007;18(2):82-91.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2016. Available from: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/trabalhoerendimento/pme_nova/pme_201602tm_02.shtm.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16.
- Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(3):178-211.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Nasipitz CK. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
- Yamada E, Vanna AT, Nasipitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):34-41.

Os efeitos do memorando de entendimento nas Unidades Locais de Saúde: o caso da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

The effects of the memorandum of understanding in the Local Health Units: the case of the Local Health Unit of Castelo Branco

Sérgio Farias¹, Alexandre Morais Nunes²

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p161-9

Palavras-chave:

austeridade, gestão hospitalar, Análise Envolvória de Dados, eficiência

Keywords:

austerity, hospital management, Data Envelopment Analysis, efficiency

RESUMO

Objetivo: Verificar se o Memorando de Entendimento sobre Condicionalismos Específicos de Política Económica (MECPE), imposto em Portugal em período de crise pelo Fundo Monetário Internacional, Banco Central Europeu e Comissão Europeia, gerou melhoria nos resultados de eficiência no sector da Saúde. **Métodos:** Foi realizado um estudo de caso para avaliação dos resultados de eficiência nos departamentos clínicos da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), localizada em uma das áreas economicamente mais desfavorecidas. Recorreu-se à técnica da Análise Envolvória de Dados, levando em consideração como insumos os custos e como resultados a produção registada de cada departamento clínico em três períodos de tempo antes (2002-2010), durante (2011-2014) e após a austeridade (2015-2017). Os dados referentes ao custo e produção foram fornecidos pelo Gabinete de Apoio à Gestão e pelo Gabinete de Contabilidade do hospital. Em complemento da análise quantitativa, utilizou-se o método qualitativo de análise do conteúdo das entrevistas semiestruturadas, aos diretores e administradores do hospital, que permitiu avaliar a informação que detém e que é resultado do seu treinamento e sua experiência. **Resultados:** Durante o período de austeridade e execução do MECPE, a unidade hospitalar estudada obteve eficiência técnica média de 0,84, que significou um aumento de 16% em relação ao período anterior. Em particular, apenas um departamento clínico (neurologia) não registou essa melhoria em sua eficiência técnica. Na análise qualitativa do estudo, a maioria dos entrevistados sentiu que a austeridade teve impacto negativo na eficiência de seus departamentos e de seu hospital, o que não se confirma pelos resultados obtidos. **Conclusões:** O MECPE não apenas aumentou a eficiência técnica, mas também incentivou medidas inovadoras para aumentar os ganhos nos anos subsequentes.

ABSTRACT

Objective: To verify that the Memorandum of Understanding (MoU), imposed on Portugal in the period of crisis by the International Monetary Fund, the European Central Bank and the European Commission, generated an improvement in the efficiency results in the Health area. **Methods:** To evaluate the results of efficiency carried out a case study in the hospital clinical services Local Health Unit Castelo Branco (ULSCB), located in one of the areas with more economic constraints. Resorted to the technique of Data Envelopment Analysis, considering as input costs and as a result the recorded production of each clinical service in three time periods before (2002-2010) during (2011-2014) and after the crisis (2015-2017). The data relating to cost and production were provided by the Office of Support and the Hospital Accountability Office. In addition to the quantitative analysis, the qualitative method of content analysis of the semi-structured interviews was used, to the directors and administrators of the hospital, which allowed the evaluation of the information that it holds and which is the result of its training and experience. **Results:** During the period of austerity and execution of the MoU, the hospital unit under study obtained a technical efficiency average of 0.84, which meant an increase of 16% over the previous period. In particular, only one clinical service has failed

Recebido em: 24/05/2019. Aprovado para publicação em: 12/08/2019.

1. Doutorando em Gestão na Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

2. Universidade de Lisboa, Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas (ISCSP-ULisboa), Centro de Administração e Políticas Públicas (CAPP); professor auxiliar do ISCSP-ULisboa; coordenador adjunto da Escola de Administração e Gestão de Saúde ISCSP-U-Lisboa, Lisboa, Portugal.

Auxílio: Não houve recebimentos de financiamento ou equipamento.

Autor correspondente: Sérgio Farias. Telefone: 00351 963158647. E-mail: fariassergio1@hotmail.com

to record this improvement in its technical efficiency. In the qualitative analysis of the study, most interviewees felt that austerity had a negative impact on the efficiency of their departments and their hospital, which is not confirmed by the results obtained. **Conclusions:** The Memorandum of Understanding not only increased technical efficiency but also promoted innovative measures that allowed for increased gains in subsequent years.

Introdução

Em 2008, nos Estados Unidos da América (EUA), uma crise econômica conhecida como a crise do *subprime* foi desencadeada pela política monetária do *Federal Reserve Bank*, que estabeleceu taxas de juros muito baixas. Isso resultou em um aumento da oferta de crédito, nomeadamente a clientes de risco que anteriormente não tinham critérios para aprovação. O efeito de contágio fez com que a crise, num processo global, rapidamente se disseminasse para outros países (Cechin & Montoya, 2017).

Devido à globalização da crise econômica dos EUA, a União Europeia foi contagiada, devido a um conjunto de fatores, nomeadamente: i) a valorização do euro em relação ao dólar; ii) o papel limitado do Banco Central Europeu; iii) a descoordenação econômica; iv) a heterogeneidade fiscal; e v) pelo fato de existirem economias de natureza muito diferente dentro da Zona Euro com facilidade de obtenção de crédito (OPSS, 2012).

Portugal, como membro da União Europeia, foi um dos países que menos cresceu economicamente desde a sua integração no Euro, não permitindo, assim, a convergência com as economias desenvolvidas da Zona Euro, ficando, dessa forma, muito vulnerável à crise (OPSS, 2011).

Em 2011, Portugal esteve no centro da crise e foi forçado a procurar um resgate financeiro na Comissão Europeia (UE), Banco Central Europeu e Fundo Monetário Internacional, com os quais assinou o Memorando de Entendimento sobre Condicionalismos Específicos de Política Económica (MECPE). Nesse momento começou a austeridade que durou até 2014; nesse período houve uma contenção e limitação

financeira, que repercutiu na sociedade em geral. O governo lançou uma série de medidas destinadas a reduzir os rendimentos laborais, como a redução de vencimentos, abonos e pensões acima de 1.000 euros, e outras medidas para reduzir as despesas na administração pública (Nunes, 2016a). Em Portugal, durante o período de austeridade, o desemprego e o empobrecimento aumentou, o que teve impacto negativo na saúde da população (OPSS, 2016).

No sector da saúde, o sistema de saúde português enfrentou um aumento constante nos gastos com o fornecimento de cuidados de saúde, em decorrência do aumento da população com idade avançada, do crescente número de doenças crônicas e dos avanços tecnológicos e científicos (Farias & Nunes, 2019). Essa situação conduziu a uma sobrecarga orçamental (ver Figura 1), o MECPE estabeleceu como objectivo geral aumentar a eficiência e a eficácia dos serviços de saúde, de modo a que exista uma optimização dos serviços e controlando as despesas (Portugal, 2011).

Fez parte do objetivo geral gerar uma redução de custos adicionais na área de medicamentos de modo a diminuir os gastos públicos com medicamentos para 1,25% do produto interno bruto (PIB) até o final de 2012 e cerca de 1% do PIB em 2013. Além de reduzir os gastos públicos com o medicamento, pretendeu-se gerar economias adicionais nos custos operacionais dos hospitais (Portugal, 2011).

O MECPE para a saúde incidiu nas seguintes áreas:

- Financiamento;
- Definição de preços e comparticipação de medicamentos;
- Prescrição e monitorização da prescrição;

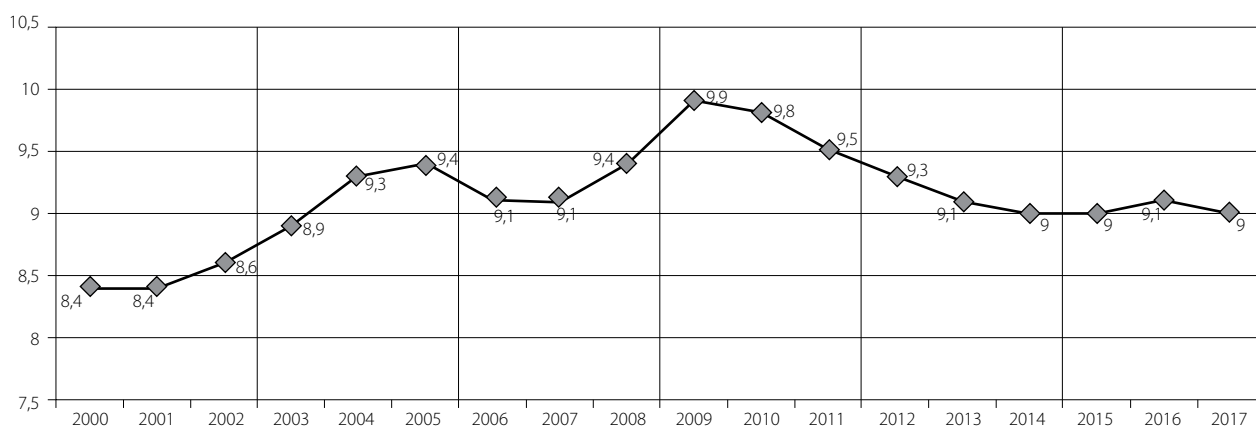


Figura 1. Despesa corrente em cuidados de saúde em % do PIB, no período de 2000-2015.

Fonte: INE (2018).

- Sector farmacêutico;
- Compras e aprovisionamento centralizado;
- Cuidados de saúde primários;
- Serviços hospitalares;
- Serviços transversais.

Além do objetivo geral, o MECPE teve como objetivos o controle e a racionalização de gastos e o crescimento da receita no Serviço Nacional de Saúde (SNS) (OPSS, 2012).

Dentro do SNS, os hospitais são uma grande fonte de consumo de recursos, e essa situação pode ser explicada porque os usuários usam essas unidades centrais como uma primeira linha para atenderem as suas necessidades (Nunes, 2017a).

No caso dos serviços hospitalares, o MECPE estabeleceu metas específicas (ver Tabela 1), devido a um rápido aumento nos gastos públicos com a assistência hospitalar, que ultrapassaram 40% do total de gastos com a assistência em saúde (INE, 2018).

O objeto de estudo deste estudo de caso é a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), que abrange uma população de 108.395 habitantes. A opção por essa unidade deveu-se principalmente ao fato de estar localizada em uma região com recursos limitados e muito envelhecida e também porque, durante o período de austeridade, havia sido penalizada por grandes cortes, como se pode verificar nos valores dos contratos: a) antes da crise, a ULSCB tinha um contrato programa¹ no valor médio de 74.710.217,35 €; b) durante o período de austeridade (2011-2014), o valor médio dos contratos programa foi de 66.107.837,26 €, ou seja, registou-se um corte superior a 8,6 milhões de euros. Depois da crise (2015-2017), o valor médio do contrato foi de 63.191.264,15 €, o que significou que os ajustes continuaram mesmo depois da crise (ACSS, 2011; ACSS, 2013).

Neste artigo, realizou-se uma análise da eficiência da assistência hospitalar ULSCB e de cada departamento clínico com recurso a técnica da Análise Envolvória de Dados (*Data Envelopment Analysis* – DEA). Para essa análise, utilizaram-se elementos financeiros e da produção registrada em três períodos: pré-MECPE (2002-2010), durante MECPE (2011-2014) e pós-MECPE (2015-2017). A fim de uma análise mais exaustiva dos resultados obtidos e aprofundar o verdadeiro impacto do período de austeridade sentido no hospital pelos respectivos diretores de departamento e administradores, surgiu a questão: “Sentiu alguma limitação na aquisição de recursos (técnicos, humanos) derivada da política de austeridade vivida em todo o sector da saúde entre 2011 e 2014?”.

Tabela 1. Objetivos específicos do MECPE para os serviços hospitalares

Secção	Medida proposta
3.71.	Liquidação de todos os pagamentos em atraso (pagamentos devidos a fornecedores nacionais com atraso superior a 90 dias).
3.72.	Definir medidas para a redução dos custos operacionais dos hospitais (200 milhões de euros), que incluem a redução de cargos dirigentes como consequência da concentração e racionalização das unidades.
3.73.	Implementação de um sistema de auditoria e publicação de normas de orientação clínica.
3.74.	Selecionar, de forma mais transparente, o presidente e os membros da administração dos hospitais (por lei, deviam ser pessoas de reconhecido mérito na saúde, gestão e administração hospitalar).
3.75.	Desenvolver um sistema de <i>benchmarking</i> que permita estabelecer uma comparação entre o desempenho das unidades hospitalares, a ser publicado, de forma regular, anualmente.
3.76.	Desenvolvimento e interação entre os sistemas de tecnologias de informação de forma a que a ACSS tenha em tempo real a informação sobre as atividades, por forma a publicar relatórios mensais para os Ministérios da Saúde, das Finanças e Administração Pública; alcançar a plena interoperabilidade dos sistemas de informação nos hospitais.
3.77.	Reorganização e racionalização da rede de hospitais, através da especialização e concentração de serviços de urgência, numa gestão conjunta (Decreto-Lei nº 30/2011, de 2 de março). “Um plano de acção detalhado será publicado em 30 de novembro de 2012 e a sua implementação será finalizada no primeiro trimestre de 2013”.
3.78.	Transferência de serviços hospitalares em ambulatório para as Unidades de Saúde Familiares (USF).
3.79.	Realização de um levantamento atual dos médicos a exercer (por especialidade, idade, região, unidade, sector público/privado), de forma a identificar as necessidades atuais e futuras.
3.80.	Publicação de um relatório (até março de 2012) que contenha os planos de afectação de recursos humanos até 2014.
3.81.	Aplicação de regras para incrementar a mobilidade de profissionais de saúde dentro e entre cada ARS (horário flexível, controlo rigoroso das horas de trabalho e de atividade de cada profissional de saúde).

Fonte: Nunes (2016a).

Métodos

Para concretizar o objetivo de avaliar o impacto da austeridade em um hospital público, o presente estudo recorreu à

¹ Processo de relacionamento entre financiadores e prestadores assente numa filosofia contratual envolvendo uma ligação entre financiamento atribuído e resultados esperados, considerando metas de produção, acessibilidade e qualidade.

análise da evolução dos escores de eficiência técnica² dos departamentos clínicos, de imagiologia e patologia clínica, com recurso à técnica da DEA.

A DEA é um método não paramétrico que utiliza um algoritmo matemático para determinar a fronteira de eficiência. Dessa forma, permite avaliar os escores de eficiência de acordo com a razão entre o somatório ponderado dos produtos (*outputs*) e o somatório ponderado dos insumos (*inputs*) (Cooper *et al.*, 2007; Hollingsworth *et al.*, 1999).

Na revisão da literatura realizada, verificou-se que a DEA é o método mais comum de análise da eficiência no sector saúde (Cylus *et al.*, 2016). A escolha desse método teve em conta a sua aplicação em estudos nacionais e internacionais relacionados com a temática, como é o caso do estudo de Nunes (2016a), realizado em Portugal sobre as reformas da gestão hospitalar, ou o de Chen *et al.* (2005), sobre as fontes de ineficiência nos serviços hospitalares dos Estados Unidos da América.

Por meio desse método, consegue-se definir a orientação do estudo, para os insumos (*inputs*) (representa o valor mínimo dos recursos para cada *Decision Making Unit* – DMU) e para os resultados (*outputs*) (maximização da produção, partindo de um conjunto determinado de recursos iniciais) (Cooper *et al.*, 2007).

Os modelos clássicos de DEA podem ser segundo os retornos constantes de escala CRS (*Constant Returns to Scale*) ou CCR (Charnes, Cooper e Rhodes), ou segundo os retornos variáveis de escala VRS (*Variable Returns to Scale*) ou BCC (Banker, Charnes e Cooper). No primeiro caso, espera-se uma variação proporcional de produtos a partir da mudança de recursos em todos os níveis de escala. No segundo caso, para certos volumes de recursos gastos, a variação dos produtos perde a proporcionalidade (Lobo & Lins, 2011). Para avaliar a eficiência total, pode-se utilizar o modelo CRS, o qual permite identificar as unidades eficientes e ineficientes e determinar qual a distância da fronteira de eficiência as unidades efetivas (Azevedo & Mateus, 2014).

O método da DEA permite avaliar a eficiência técnica das DMUs sem estabelecer valores únicos às ponderações (pesos) para cada variável de *input* ou *output* e sem que seja necessário converter todas as variáveis em valores económicos comparáveis (Pereira & Mello, 2015).

Na DEA, verificou-se uma limitação para os casos em que várias DMUs estão no limiar de eficiência, obtendo um escore igual a 1. Assim, de forma a suprimir essa limitação, Andersen & Petersen (1993) criaram um modelo capaz de medir a supereficiência, de modo a classificar unidades eficientes para modelos radiais (por exemplo, CCR, BCC). (Anderson & Petersen, 1993; Cooper *et al.*, 2007). Com esse novo modelo, foi possível diferenciar as unidades com escore de eficiência igual a 1 e estabelecer um *raking* (Cooper *et al.*, 2007; Zhu, 2001).

Segundo a programação fracionária, a ponderação dada às variáveis de *inputs* (x_{mo}) é (v_i) $\{i = 1, \dots, m\}$ e de *outputs*, de (y_{so}) é (u_r) $\{r = 1, \dots, s\}$

$$\max \theta(v, u) = \frac{u_1 y_{1o} + u_2 y_{2o} + \dots + u_s y_{so}}{v_1 x_{1o} + v_2 x_{2o} + \dots + v_m x_{mo}}$$

tal que

$$\frac{u_1 y_{1j} + \dots + u_s y_{sj}}{v_1 x_{1o} + \dots + v_m x_{mj}} \leq 1 \quad (j = 1, \dots, n)$$

$$v_1, v_2, \dots, v_m \geq 0$$

$$u_1, u_2, \dots, u_s \geq 0$$

Com a fórmula anterior, obtêm-se infinitas soluções, assim Charnes *et al.* (1978) propuseram uma resolução de programação linear (dual):

$$\max \theta(\mu, v) = \mu_1 y_{1o} + \dots + \mu_s y_{so}$$

tal que

$$v_1 x_{1o} + \dots + v_m x_{mo} = 1$$

$$\mu_1 y_{1j} + \dots + \mu_s y_{sj} \leq v_1 x_{1j} + \dots + v_m x_{mj} \quad (j = 1, \dots, n)$$

$$v_1, v_2, \dots, v_m \geq 0$$

$$\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_s \geq 0$$

Para os objetivos propostos, recorreu-se ao modelo de CCR orientado para o *output*.

$$\max(n, \mu) \quad n$$

tal que

$$x_o - X\mu \geq 0$$

$$ny_o - Y\mu \leq 0$$

$$\mu \geq 0$$

Confrontados com a homogeneidade dos resultados, optou-se pelo conceito de supereficiência de Andersen & Petersen (1993).

$$\theta^* = \min(\theta, \lambda, s^-, s^+) \quad \theta - \epsilon s^+$$

tal que

$$\theta x_o = \sum_{j=1, \neq 0}^n \lambda_j x_j + s^-$$

$$y_o = \sum_{j=1, \neq 0}^n \lambda_j y_j + s^+$$

Para avaliação da eficiência hospitalar, durante os três períodos em estudo, utilizaram-se, como:

- *Inputs*, os custos totais (diretos e indiretos) efetuados em cada departamento do Hospital Amato Lusitano;
- *Outputs*, o número de pacientes saídos do internamento, o número total de consultas, o número total de cirurgias e o número total de sessões de hospital de dia. Para o departamento

² O conceito de eficiência técnica é definido como a situação em que é impossível que uma unidade de produção produza mais produtos com insumos que está a usar no *know-how* atual e na tecnologia existente (Cooper *et al.*, 2007).

de imagiologia os resultados considerados foram radiografias convencionais, tomografia axial computadorizada, mamografia e ultrassonografia; no departamento de patologia clínica, utilizou-se o número de análises realizadas de bioquímica, hematologia, microbiologia e imunologia/virologia.

Os departamentos clínicos do hospital que serviram de amostra ao estudo encontram-se representados na tabela 2.

A fonte para os dados necessários para este estudo foi o Serviço de Gestão Financeira e Gabinete de Apoio à Gestão da ULSCB.

Tabela 2. Departamentos clínicos incluídos no estudo

Área médica	Cardiologia Gastroenterologia Medicina Interna Nefrologia Neurologia Pediatria/Neonatologia Pneumologia Psiquiatria (agudos) Dermatovenerologia
Área cirúrgica	Cirurgia Geral Oftalmologia Ginecologia/Obstetrícia Otorrinolaringologia Ortopedia Urologia
Áreas complementares	Imagiologia Patologia Clínica

Fonte: Elaboração própria.

Outro aspecto do estudo foi o recurso às entrevistas com os sucessivos responsáveis pelos departamentos visados e administradores do hospital, de modo a complementar a análise realizada em termos quantitativos aos efeitos do memorando de entendimento no hospital em questão.

O recurso às entrevistas semiestruturadas possibilitou avaliar a percepção dos entrevistados sobre o problema em estudo, tendo por base a sua formação e experiência.

A análise de conteúdo foi realizada com base em uma categorização prévia, possibilitando, assim, dar sentido a todas as verbalizações coletadas. Essa técnica permite analisar de melhor forma a mensagem transmitida por cada um dos entrevistados (Bardin, 2006).

O objetivo da análise qualitativa, foi trazer mais detalhes para completar os dados, abundância interpretativa, contextualização do meio envolvente e experiências pessoais (Nunes, 2016b).

Resultados

Nas variáveis utilizadas, realizou-se em primeiro lugar uma análise estatística descritiva, como se pode observar nas tabelas 3 e 4.

A fim de verificar o impacto da MECPE na eficiência técnica do Hospital Amato Lusitano e nos seus departamentos, recorreu-se à DEA, considerando-se uma avaliação global em termos de variação média na eficiência técnica, registada durante os períodos de 2002-2010, 2011-2014 e 2014-2017.

Tabela 3. Valores médios e coeficiente de dispersão das variáveis dos departamentos

Departamentos	Varíaveis	Custo total (média)	Coeficiente de dispersão	Nº de doentes saídos do internamento (média)	Coeficiente de dispersão	Nº total de consultas (média)	Coeficiente de dispersão	Nº total de cirurgias (média)	Coeficiente de dispersão
Cardiologia		1423927	0,26	695,56	0,16	4095,56	0,10	144,06	0,43
Medicina Interna		3707513	0,11	1480,19	0,10	3446,00	0,31	-	-
Dermatologia		214335	0,34	21,19	0,59	3019,00	0,16	75,94	0,46
Gastroenterologia		1528778	0,11	438,81	0,12	2795,00	0,17	-	-
Nefrologia		1517383	0,14	531,88	0,22	2026,19	0,34	94,31	1,06
Neurologia		369339	0,16	141,31	0,42	1703,19	0,19	-	-
Pneumologia		278943	0,45	126,88	0,43	1538,81	0,42	100,75	1,61
Psiquiatria		1343792	0,26	275,81	0,11	5450,50	0,34	-	-
Cirurgia Geral		4671390	0,11	1936,38	0,16	7031,19	0,22	1945,75	0,12
Ortopedia		2361911	0,13	936,38	0,12	4672,81	0,27	901,94	0,18
Otorrinolaringologia		686054	0,11	251,25	0,57	4670,69	0,17	408,50	0,28
Urologia		1427489	0,21	591,13	0,29	2954,56	0,28	358,88	0,27
Obstetrícia/Ginecologia		1894473	0,25	842,81	0,34	4325,88	0,17	447,44	0,14
Pediatria/Neonatologia		1697122	0,24	816,56	0,24	3527,94	0,12	183,06	1,12

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Valores médios e coeficiente de dispersão das variáveis dos departamentos das áreas complementares

Variáveis	Custo total (média)	Nº total de análises bioquímica (média)	Nº total de análises hematologia (média)	Nº total de análises microbiologia (média)	Nº total de análises imunologia/virologia (média)	
Departamentos						
Patologia Clínica	1592998	451515,80	94826,56	36100,44	6767,13	
	0,14	0,26	0,18	0,18	1,11	Coeficiente de dispersão
	Custo total (média)	Nº total de RX (média)	Nº total de TAC (média)	Nº total de mamografia (média)	Nº total de ecografia (média)	
Imagiologia	1399765	51065,94	16887,00	329,50	5894,06	
	0,27	0,07	0,35	0,41	0,38	Coeficiente de dispersão

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Frequência das verbalizações relativamente ao impacto do período de austeridade nos departamentos do Hospital Amato Lusitano

Categoria	Subcategorias	Unidade de registo	n	%
Percepção sobre as implicações na eficiência resultantes das medidas de contenção de custos impostas pelo memorando de entendimento	Contenções de custos – implicações em nível da eficiência na prestação de cuidados	Impacto positivo (aumento de eficiência)	2	11,8
		Impacto negativo (baixou eficiência)	8	47,0
		Impacto neutro (sem implicações em nível da eficiência)	7	41,2

Fonte: Elaboração própria.

No período pré-MECPE, 2002-2010, a eficiência técnica média do Hospital Amato Lusitano foi de 0,68. Durante o período 2011-2014, em que Portugal teve de aplicar o MECPE, o Hospital Amato Lusitano obteve uma eficiência técnica média de 0,84. No período pós-MECPE, 2015-2017, o Hospital Amato Lusitano obteve eficiência técnica média de 0,88.

Os resultados de eficiência técnica média registada em cada departamento apresentam-se na figura 2.

Na análise qualitativa suplementar, obtiveram-se, por parte dos respetivos diretores e administradores, 17 verbalizações e, por meio da técnica da análise de conteúdo, apuraram-se três unidades de registo (*vide* Tabela 5).

Discussão

No geral, os resultados são consistentes com um estudo nacional conduzido por Nunes (2016a), que, ao analisar as resoluções da MECPE aplicadas aos hospitais, concluiu que a eficiência técnica foi aumentada pela redução de custos, e não pela redução assistencial.

Com relação ao caso específico dos departamentos da ULSCB, verificou-se que os diferentes departamentos se comportaram de modo desigual no que se refere aos resultados de eficiência técnica, em termos médios, quando comparados o período do MECPE (2011-2014) com o período pré-MECPE (2002-2010):

- Departamentos que melhoraram a sua eficiência: Cardiologia, Nefrologia, Medicina Interna, Psiquiatria, Gastroenterologia, Pneumologia, Cirurgia Geral, Oftalmologia, Ortopedia, Otorrinolaringologia, Dermatovenerologia, Urologia, Obstetrícia/Ginecologia, Pediatria/Neonatologia, Imagiologia e Patologia Clínica;
- Departamento que agravou os seus resultados de eficiência: Neurologia.

Esses resultados podem ter tido origem em vários fatores como: cortes nos custos dos hospitais com pessoal (nos vencimentos superiores a 1.500€ e nas horas extraordinárias), maior pressão para reduzir custos com doentes e reduzir a prescrição de medicamentos e o aumento de recusa de tratamentos inovadores.

Em análise complementar, verificou-se que, após o MECPE (2015-2017), seis departamentos: Pediatria/Neonatologia, Cirurgia Geral, Pneumologia, Gastroenterologia, Cardiologia e Nefrologia agravaram os seus resultados de eficiência em relação ao período do MECPE. Por outro lado, os departamentos de Dermatovenerologia, Psiquiatria, Oftalmologia, Urologia, Obstetrícia/Ginecologia, Imagiologia e Patologia Clínica atingiram um resultado de supereficiência.

Quando comparados os períodos pré-MECPE e pós-MECPE, constatou-se que os serviços de Cardiologia, Neurologia e Cirurgia Geral voltaram a valores de eficiência semelhantes ao

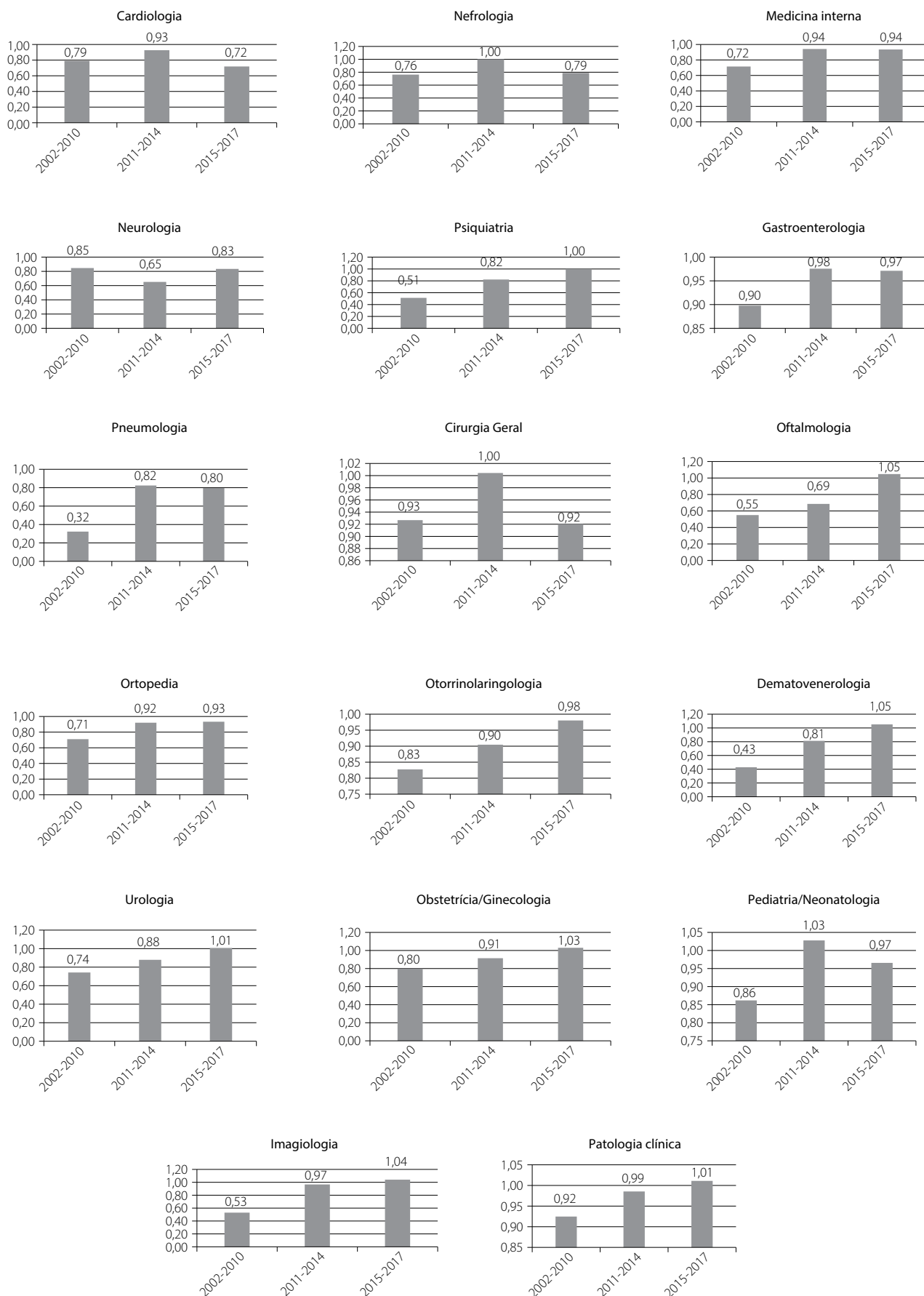


Figura 2. Escores de eficiência técnica média por departamento, antes, durante e após austeridade.

Fonte: Elaboração própria.

período pré-MECPE. Todos os outros serviços melhoraram os seus escores de eficiência.

No pós-MECPE, a maioria dos departamentos clínicos manteve os escores de eficiência elevados devido à manutenção de alguns compromissos assumidos no MECPE, como os pagamentos em atraso.

Na análise qualitativa do estudo, em termos de resposta, a maioria dos diretores de departamento e administradores entrevistados (47,0%) sentiu que o período de austeridade, devido ao MECPE, teve impacto negativo na eficiência nos seus departamentos e hospital. No entanto, 41,2% dos entrevistados acham que o período de austeridade não teve impacto. E apenas dois entrevistados (11,8%) referiram que a austeridade teve impacto positivo para a melhoria dos resultados de eficiência hospitalar. Esses resultados são corroborados pelo estudo de Nunes (2016a), que concluiu que os departamentos hospitalares, devido à redução de custos, foram alvo de desinvestimento e de resistência dos profissionais (desmotivados).

É importante mencionar que dois entrevistados relatam que, após a MECPE, permaneceu alguma falta de autonomia na gestão. Essas duas afirmações são consistentes com a realidade, pois, por um lado, grande parte dos termos de referência para a contratualização iniciados em 2013 permaneceu nos atuais contratos. Por outro lado, também existe legislação que limita a autonomia da gestão, por exemplo, os casos de aprovação de despesa segundo o Despacho nº 10.220/2014, de 8 de agosto³, e a continuidade da vigência da Lei dos Compromissos e dos Pagamentos em Atraso⁴.

Conclusões

Na análise dos escores de eficiência, concluiu-se que houve aumento na eficiência técnica média durante a austeridade. Embora essa não seja a percepção dos entrevistados, que estão divididos entre um impacto neutro ou negativo, nunca verbalizando uma percepção positiva associada a um incremento de eficiência no período de aplicação das medidas do MECPE.

Relativamente ao efeito pós-MECPE, a maioria dos departamentos registou uma tendência de aumento da eficiência técnica.

Estas conclusões estão em consonância com a bibliografia existente em Portugal, como é o estudo realizado por Nunes (2017b), que concluiu que a austeridade introduzida pelo memorando de entendimento por meio de corte no financiamento atribuído aos hospitais e mantendo o movimento assistencial só poderia resultar numa melhoria da eficiência.

³ Determina que o conselho de administração das entidades do SNS podem autorizar os investimentos que tenham valor inferior a 1.000.000€, desde que as entidades não tenham acumulado pagamentos em atraso no ano anterior ao da realização do investimento.

⁴ Aprova as regras aplicáveis à assunção de compromissos e aos pagamentos em atraso das entidades públicas.

Farrel (1957) também previu esse resultado, quando em seu trabalho sobre a definição de eficiência falou nos ganhos de eficiência por meio da minimização dos insumos. Em Portugal, até ao momento, não se realizaram mais estudos que relacionem o MECPE com avaliação da eficiência com recurso à DEA.

Em conclusão, o MECPE conferiu um aumento da eficiência técnica ao Hospital Amato Lusitano.

Referências bibliográficas

- ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde. Contrato Programa 2011. 2011.
- ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde. Contrato Programa 2013-2015. 2013.
- Andersen P, Petersen N. A procedure for ranking efficient units in data envelopment analyses. *Management Science*. 1993;39(10):1261-4.
- Azevedo H, Mateus C. Economias de escala e de diversificação: uma análise da bibliografia no contexto das fusões hospitalares. *Rev Port Saúde Pública*. 2014;32(1):106-17.
- Bardin L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 2006.
- Cechin A, Montoya MA. Origem, causas e impactos da crise financeira de 2008. *Teoria e Evidência Econômica*. 2017;23(48):150-71.
- Charnes A, Cooper W, Rhodes E. Measuring the efficiency of decision making units. *Eur J Operat Res*. 1978;2:429-44.
- Chen A, Hwang Y, Shao B. Measurement and sources of overall and input inefficiencies: Evidences and implications in hospital services. *Eur J Operat Res*. 2005;161(2):447-68.
- Cooper W, Seiford L, Tone K. Data envelopment analysis: a comprehensive text with models, applications, references and DEA-solver software. 2nd ed. Reino Unido: Springer; 2007.
- Cylus J, Papanicolas I, Smith PC. Health system efficiency – How to make measurement matter for policy and management. Copenhagen: Organização Mundial da Saúde; 2016.
- Farias S, Nunes AM. A integração vertical de cuidados de saúde: resultados de eficiência de um hospital integrado numa unidade local de saúde. *Rev Port Gestão Saúde*. 2019;25:17-21.
- Farrel MJ. The measurement of productive efficiency. *J Royal Stat Soc*. 1957;120(3):253-81.
- Hollingsworth B, Dawson P, Maniadakis N. Efficiency measurement of health care: a review of non-parametric methods and applications. *Health Care Manag Sci*. 1999;2:161-72.
- INE – Instituto Nacional Estatística. 2018. Available from: <http://smi.ine.pt/Conceito>.
- Lobo MC, Lins ME. Avaliação da eficiência dos serviços de saúde por meio da análise envoltória de dados. *Cad Saúde Coletiva*. 2011;19(1):93-102.
- Nunes AM. Análise da produtividade da política de fusão de unidades hospitalares em Portugal integradas no Serviço Nacional de Saúde. *JBES*. 2017a;9(1):93-9.
- Nunes AM. Crise e volume de internações hospitalares em Portugal. *Saúde em Redes*. 2017b;3(3):264-72.
- Nunes AM. Efeitos da Aplicação do Memorando de Entendimento sobre Condicionamentos Específicos de Política Económica na Prestação de Cuidados Hospitalares. *Rev Port Gestão Saúde*. 2016a;18:30-3.
- Nunes AM. Reformas na gestão hospitalar: análise dos efeitos da empresarialização [tese]. Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas: Lisboa; 2016b.
- OPSS – Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Crise & Saúde: um país em sofrimento. Relatório Primavera. 2012.

- OPSS – Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Da depressão da crise para a governação prospectiva da saúde. Relatório Primavera. 2011.
- OPSS – Observatório Português dos Sistemas de Saúde. Saúde – Procuram-se novos caminhos. Relatório Primavera. 2016.
- Pereira E, Mello J. Uso da suavização da fronteira na determinação de pesos únicos em modelos DEA CCR. Production. 2015;25(3):585-97.
- Portal Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB). 2019. Available from: <http://www.ulscb.min-saude.pt/institucional/orcamentos-contratos-programa-e-planos-de-desempenho/>.
- Portugal. Memorando de Entendimento sobre as Condicionalidades de Política Económica. Programa de Assistência Financeira UE/FMI/BCE. Request for a Three-Year Arrangement Under the Extended Fund Facility, IMF Country Report No. 11/127, June 2011. Available from: https://www.portugal.gov.pt/media/371372/mou_pt_20110517.pdf.
- Zhu J. Super-Efficiency and DEA Sensitivity Analysis. Eur J Operat Res. 2001;129(2):443-55.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para cálculos no ducto biliar comum: *overview* de revisões sistemáticas e estudos econômicos

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for common bile duct calculi: overview of systematic reviews and economic assessments

André Soares Santos^{1,2}, Ananda Jessyla Felix Oliveira^{1,3}, José Luiz dos Santos Nogueira¹, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha², Mônica Viegas Andrade²

DOI: 10.21115/JBES.v11.n2.p170-210

Palavras-chave:

ducto colédoco, cirurgia, laparoscopia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, revisão, cálculos biliares

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) comparada à exploração laparoscópica do ducto biliar comum (ELDBC) para coledocolitíase. **Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Medline, The Cochrane Library, Lilacs e *Center for Reviews and Dissemination* por revisões sistemáticas e estudos econômicos que reportassem dados sobre a comparação entre a CPRE e a ELDBC em pacientes com coledocolitíase. Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos incluídos, periódicos, resumos de congresso e Google Acadêmico. A seleção foi realizada por dois pesquisadores independentes. Além da síntese qualitativa, uma ressíntese quantitativa para os desfechos primários foi conduzida em Review Manager® 5.3 utilizando um modelo de efeitos randômicos. **Resultados:** Foram incluídos 15 estudos (9 revisões sistemáticas e 6 estudos econômicos). Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre a colecistectomia laparoscópica (CL)+CPRE e a CL+ELDBC em termos de remoção dos cálculos do colédoco (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, valor-p = 0,08; N = 1.881), morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, valor-p = 0,88; N = 1.469), mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, valor-p = 0,33; N = 1.471), cálculos retidos (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, valor-p = 0,40; N = 1.731), conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, valor-p = 0,55; N = 1.287), duração do procedimento (MD = 10,91, valor-p = 0,61; N = 717) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31, valor-p = 0,10; N = 757). A literatura de custo-efetividade é dividida, com alguns estudos favorecendo a CL+CPRE e outros, a CL+ELDBC. **Conclusão:** Não é possível concluir sobre a superioridade da ELDBC sobre a CPRE ou vice-versa para a remoção de cálculos no colédoco.

Recebido em: 26/04/2019. **Aprovado para publicação em:** 26/07/2019.

1. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Departamento de Ciências Econômicas, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Departamento de Enfermagem Aplicada, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos – congressos onde o estudo foi apresentado: Este estudo foi financiado pelas organizações de promoção à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). Nenhuma indústria participou de nenhuma etapa da condução deste estudo. Este estudo ainda não foi apresentado em nenhum evento, é original e não foi submetido a nenhum outro periódico. Todos os autores contribuíram para a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesses que possam influenciar os resultados.

Autor correspondente: André Soares Santos. Departamento de Ciências Econômicas da Faculdade de Ciências Econômicas – Sala 2064 – da Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270-901. Telefone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andresantos111@ufmg.br

Keywords:

common bile duct,
surgery, laparoscopy,
cholangiopancreatography,
endoscopic retrograde,
review, gallstones

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared to laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE) for choledocholithiasis. **Methods:** An electronic search was conducted in the Medline, The Cochrane Library, Lilacs and Center for Reviews and Dissemination databases for systematic reviews and economic studies that reported data on the comparison between ERCP and LCBDE in patients with choledocholithiasis. A complementary search was conducted on references of included studies, journals, conference abstracts and Google Scholar. The selection was performed by two independent reviewers. In addition to the qualitative synthesis, a quantitative re-synthesis for primary outcomes was conducted in Review Manager® 5.3 using a random effects model. **Results:** Fifteen studies (9 systematic reviews and 6 economic studies) were included. There was no statistically significant difference between laparoscopic cholecystectomy (LC)+ERCP and LC+LCBDE in terms of removal of choledochal stones (88.5% vs. 92.8%, RR = 0.97, p-value = 0.08; N = 1,881), morbidity (14.1% vs. 13.8%, RR = 0.98, p-value = 0.88; N = 1,469), mortality (0.8% vs. 0.2%; RR = 2.13, p-value = 0.33, N = 1,471), retained stones (7.3% vs. 5.8%, RR = 1.17, p-value = 0.40; N = 1,731), conversion to other procedures (8.7% vs. 6.7%, RR = 1.20, p-value = 0.55, N = 1,287), duration of the procedure (MD = 10.91, p = 0.61, N = 717) or hospital stay (MD = 1.31, p-value = 0.10, N = 757). The cost-effectiveness literature is divided. Some studies favor LC+ERCP and others LC+LCBDE. **Conclusion:** It is not possible to conclude on the superiority of the LCBDE on ERCP or vice-versa for choledocholithiasis.

Introdução

A colelitíase é caracterizada por cálculos biliares – massas na vesícula biliar ou trato biliar causadas por níveis anormais de colesterol ou bilirrubina na bile. Ela ocorre em aproximadamente 15% a 20% da população e pode causar dor e infecções. Alguns dos fatores de risco para a colelitíase são sexo feminino, idade, gravidez, sedentarismo, obesidade e histórico familiar (Lammert *et al.*, 2016; Stinton & Shaffer, 2012; Zhu *et al.*, 2014). Esses cálculos podem migrar da vesícula biliar e ficar presos no ducto biliar comum (DBC), em um acometimento conhecido como coledocolitíase, obstruindo o fluxo da bile entre o fígado ou a vesícula biliar e o intestino delgado. Essa obstrução causa dor, icterícia e colangite. Quando crônica, pode causar abscesso hepático, cirrose biliar secundária e hipertensão portal (Dasari *et al.*, 2013). A coledocolitíase está presente em 5% a 20% dos pacientes que possuem colelitíase (Rai & Kumar, 2017; Tamrakar *et al.*, 2018; Tozatti *et al.*, 2015).

Cálculos no DBC são diagnosticados no pré-operatório por sintomas ou sinais de icterícia, pancreatite ou colangite, por desarranjo em testes de função hepática ou exames de imagem mostrando dilatação do ducto ou cálculos ductais (Dasari *et al.*, 2013). O tratamento envolve a remoção da vesícula biliar (colecistectomia), por meio de cirurgia, assim como a remoção dos cálculos desse ducto. Por muitos anos a colecistectomia associada a coledocotomia e/ou esfínterectomia cirúrgica, realizadas por meio de uma grande incisão feita na região abdominal, foram as alternativas predominantes no tratamento da colelitíase. Mais recentemente, a colecistectomia laparoscópica (CL) é a intervenção de escolha na maioria dos casos. Os cálculos presos no DBC eram retirados durante a cirurgia por meio da exploração do DBC. O desenvolvimento da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e da exploração laparoscópica do ducto biliar comum

(ELDBC) influenciaram novas abordagens no tratamento da coledocolitíase. O CPRE se tornou largamente disponível nas últimas décadas, enquanto a cirurgia aberta foi substituída pela laparoscópica (Alghamdi *et al.*, 2017; Dasari *et al.*, 2013).

Os procedimentos associados à remoção de cálculos do DBC consomem recursos expressivos do sistema de saúde. Rogers *et al.* (2010) calcularam o custo mediano de 24.399 USD para a CL associada à ELDBC e de 26.656 USD para a CL associada à CPRE. Eles demonstraram que existe uma diferença significativa nos honorários profissionais favorecendo o procedimento em estágio único (5.054 USD vs. 6.191 USD; valor-p = 0,001). Esse estudo tem número de participantes relativamente pequeno (N = 122), portanto muitos dos desfechos estudados não apresentaram significância estatística, porém indicam uma tendência a ser explorada (Rogers *et al.*, 2010). Na Índia, Bansal *et al.* (2014) observaram que a CL+CPRE teve custo significativamente maior de tratamento que a CL+ELDBC (394,10 USD vs. 506,50 USD; valor-p < 0,001). Também na Bélgica, foi observado menor custo para o procedimento de CL+ELDBC em relação à CL+CPRE (2.636 EUR vs. 4.608 EUR; valor-p < 0,0001). O custo incorrido somente durante CPRE foi de 2.648 EUR, durante a CL sem ELDBC foi de 2.101 EUR e durante a CL+ELDBC foi de 2.636 EUR (Topal *et al.*, 2010).

O tratamento da coledocolitíase evoluiu da exploração aberta do ducto biliar comum (EADBC), para a CPRE e posteriormente para a ELDBC (Alghamdi *et al.*, 2017). No entanto, o método preferencial para o tratamento da colelitíase associada a coledocolitíase é discutível (Bansal *et al.*, 2014). Existem dados na literatura que demonstram a eficácia e a segurança da ELDBC e sugerem vantagens como menor tempo de internação e menor número de procedimentos no paciente (Dasari *et al.*, 2013; Mattila *et al.*, 2017). Mesmo assim, a CPRE pré ou pós-operatória continua sendo a técnica

ca de escolha para tratar pacientes com cálculos retidos no DBC na maior parte dos centros. A CPRE, no entanto, está potencialmente associada a complicações como pancreatite, colangite, hemorragia, perfuração duodenal e morte (Dasari *et al.*, 2013). O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da CPRE comparada à ELDBC para a retirada de cálculos retidos no DBC, por meio de uma avaliação sistemática da literatura.

Métodos

Uma *overview* de revisões sistemáticas com ou sem metanálise e estudos econômicos foi conduzida para avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade da CPRE comparada à ELDBC para tratamento da coledocolitíase. Este relato seguiu os princípios do consenso *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Aromataris *et al.*, 2015; Liberati *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2009).

Pergunta de pesquisa

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é segura, eficaz e eficiente para o tratamento da coledocolitíase quando comparada à exploração laparoscópica do ducto biliar comum? A pergunta de pesquisa no formato PICO está disponível em Materiais Suplementares – Apêndice A.

Intervenções

Colecistectomia laparoscópica associada a exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC)

A CL é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, indicado para pacientes com cálculos biliares. A CL consiste na realização de quatro pequenos cortes na parede do abdome do paciente, sob anestesia geral, para a introdução de uma câmera de visualização interna e instrumentos cirúrgicos para a retirada da vesícula biliar (Kim & Donahue, 2018). A ELDBC, que tem por objetivo a retirada de pedras no DBC, é geralmente realizada com a CL devido ao deslocamento dos cálculos (Darkahi *et al.*, 2016). Assim, a CL associada a ELDBC se torna uma boa opção para pacientes com cálculos biliares, por evitar a realização de dois procedimentos em momentos distintos que expõem o paciente duas vezes à internação e aos riscos da anestesia (Zhu *et al.*, 2015).

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

A CPRE combina um endoscópio com um aparelho de raios X para tratar problemas do ducto biliar e pancreático. Com o paciente sob sedação, um endoscópio é passado pelo esôfago até o duodeno, onde a abertura do ducto biliar e pancreático (ampola) é localizada. Um cateter é inserido através do endoscópio até o ducto biliar e um contraste é injetado. Se forem encontrados cálculos, um balão ou cesta podem ser utilizados para a extração (Tse & Yuan, 2012). A litotripsia mecânica pode ser usada para a extração de cálculos maiores. Esse procedimento pode ser realizado antes, durante ou após a cirurgia laparoscópica (Dasari *et al.*, 2013). Com isso,

são definidas duas fases distintas – a endoscópica e a cirúrgica –, que são realizadas com dias ou até semanas de separação. O paciente precisa ser admitido duas vezes, ser exposto duas vezes a anestesia/sedação e corre o risco que sua condição de saúde se deteriore entre os procedimentos. Existe uma predileção dos cirurgiões pela técnica pré-operatória para evitar que o paciente tenha que passar por outro procedimento caso a CPRE pós-operatória falhe (Zhu *et al.*, 2015).

Desfechos avaliados

Os desfechos primários avaliados foram: remoção dos cálculos do DBC; mortalidade; morbidade, definida como complicações cirúrgicas e não cirúrgicas como sangramentos, perfuração, colangite, vazamento da bile, infecções nos locais de cirurgia, infarto do miocárdio e embolismo pulmonar (Zhu *et al.*, 2015); conversão para outros procedimentos; tempo de internação; e duração do procedimento. Adicionalmente, reportaram-se dados sobre falha em completar o procedimento, número de procedimentos necessários e necessidade de procedimentos adicionais, como desfechos secundários.

Busca na literatura

Foi realizada uma busca sistemática, nas bases de dados Medline (via PubMed), The Cochrane Library, Lilacs e *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), por revisões sistemáticas e estudos econômicos que reportassem dados sobre a comparação entre a CPRE e a ELDBC em pacientes com coledocolitíase. Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos incluídos, periódicos específicos da área, resumos de congresso e Google Acadêmico. As buscas foram conduzidas em 28 de fevereiro de 2019. As referências foram importadas para o EndNote® 7.5 para a remoção das duplicatas e, posteriormente, transportadas para o Microsoft Excel® 2013 para o processo de seleção. As estratégias de busca e resultados por base de dados estão disponíveis em Materiais Suplementares – Apêndice B.

Seleção dos estudos

Foram incluídas revisões sistemáticas de literatura e avaliações econômicas completas que fizeram a comparação direta (*head-to-head*) da CPRE com a ELDBC para o tratamento da coledocolitíase. Não foram selecionados ensaios clínicos randomizados, coortes, estudos de caso-controle, estudos de caso ou opiniões de especialista. Revisões sistemáticas em rede também foram excluídas. Não foram feitas restrições de data, idioma ou localidade. Foram excluídos estudos para os quais não haviam relatos reportando métodos e resultados de forma completa. Na fase 1, as referências foram avaliadas quanto ao título e resumo. Na fase 2, os textos completos das referências que passaram pela fase 1 foram recuperados e avaliados para inclusão. Na fase 3, foi feita a coleta de dados referentes aos desfechos de interesse. As fases 1, 2 e 3 foram realizadas por dois pesquisadores (A. S. e A. O.) independentes e as divergências resolvidas por consenso.

Análise dos dados

Uma síntese qualitativa dos resultados foi realizada agregando dados de diferentes estudos por desfecho. Uma res síntese quantitativa para os desfechos primários – remoção de cálculos, mortalidade, morbidade, pedras retidas, tempo de internação, duração do procedimento e conversão para outros procedimentos – foi realizada no Review Manager® 5.3 para agregar os dados dos ensaios clínicos incluídos em diferentes metanálises utilizando um modelo de efeitos randômicos por meio do método de Mantel-Haenszel, para adotar uma perspectiva conservadora. Foram apresentados dados de risco relativo (RR) ou diferença média (MD) com os intervalos de confiança de 95% como medidas de associação dos resultados. Resultados com valor- $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Análises com $I^2 > 30\%$ foram consideradas como tendo heterogeneidade moderada e com $I^2 > 75\%$ como tendo heterogeneidade alta. Os dados de heterogeneidade com valor- p do teste $\chi^2 < 0,10$ foram considerados estatisticamente significativos (Higgins & Green, 2011). Os estudos econômicos que não reportaram dados de razão de custo-efetividade incremental (ICER) foram avaliados quanto aos custos e desfechos reportados. Quando houve possibilidade, o ICER foi calculado utilizando a taxa de sucesso como desfecho por meio da equação: $(C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$.

Avaliação da qualidade metodológica, nível de evidência e força de recomendação

A avaliação da qualidade de revisões sistemáticas foi realizada por meio da escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), um *checklist* de 11 itens desenvolvido de acordo com ferramentas previamente publicadas e opiniões de especialistas. Ela proporciona boa concordância interavaliador, confiabilidade e viabilidade. As respostas positivas nos 11 itens são somadas para gerar um escore (Shea *et al.*, 2007a, 2007b, 2009). A qualidade de avaliações econômicas foi estimada a partir do *checklist* proposto por Drummond *et al.* (2015). É um questionário composto por 35 itens, separados em 10 domínios, desenvolvido como um consenso sobre o relato de avaliações econômicas. Ele não provê escore (Drummond *et al.*, 2015). Para avaliação do nível de evidência e força de recomendação, foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A qualidade da evidência foi classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (Brasil, 2014; Guyatt *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c, 2008d; Higgins & Green, 2011; Toma *et al.*, 2017). De forma geral, dados de estudos prospectivos, com controle contemporâneo, randomizados, com maior número de participantes e mascaramento geram maiores níveis de evidência (Brasil, 2009).

Resultados

Seleção dos estudos

A busca da literatura identificou 603 referências. Foram excluídas 23 duplicatas, totalizando 580 referências incluídas no

processo de seleção. Na fase 1, 522 referências foram excluídas principalmente por tipo de estudo, população, intervenção e comparador e algumas duplicatas que permaneceram após a remoção com EndNote® 7.5. Cinquenta e oito referências entraram para a fase 2. Não foi possível encontrar o texto completo referente a 12 registros (Materiais Suplementares – Apêndice C). Das 46 referências avaliadas para inclusão na fase 2, 31 foram excluídas (Materiais Suplementares – Apêndice D). Foram incluídos 15 estudos na avaliação final (Figura 1).

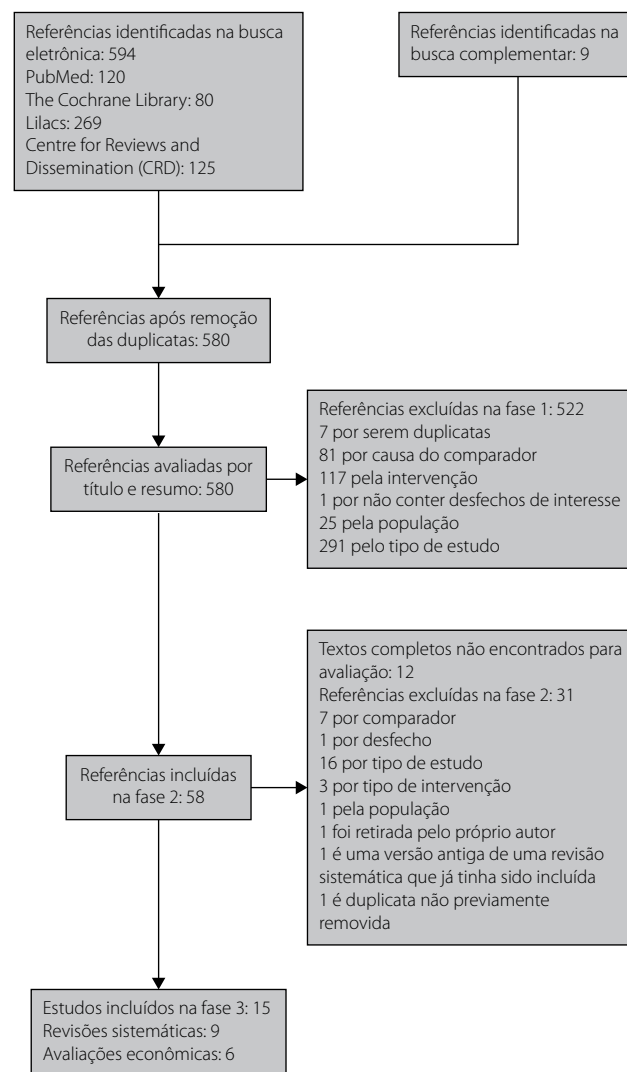


Figura 1. Diagrama de seleção de estudos.

Características dos estudos incluídos

Foram incluídas nove revisões sistemáticas na análise dos dados (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Nagaraja *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Tranter & Thompson, 2002; Zhu *et al.*, 2015). A primeira foi publicada em 2006 (Clayton *et al.*, 2006) e a última em 2019 (Li *et al.*, 2019). As revisões sistemáticas em

conjunto incluíram dados de 35 estudos, que avaliaram, no total, 4.080 pacientes (Materiais Suplementares – Apêndice E). Onze bases de dados de literatura médica foram utilizadas pelos autores dos estudos incluídos na busca. As bases utilizadas foram Medline (9 estudos), Embase (7), Science Citation Index (7), Web of Science (3), Google Scholar (2), The Cochrane Library ou bases relacionadas (6), Chinese Biomedical Literature (1), China National Knowledge Infrastructure (1), Current Contents Connect (1), Science Direct (1) e Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (1) (Materiais Suplementares – Apêndice F).

Foram incluídas seis avaliações econômicas na análise dos dados (Bansal *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2011; Mattila *et al.*, 2017; Poulouse *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2010; Urbach *et al.*, 2001). Quanto ao desenho, um dos estudos é retrospectivo (Mattila *et al.*, 2017), dois são ensaios clínicos randomizados (Bansal *et al.*, 2014; Rogers *et al.*, 2010) e três são modelos de análise de decisão (Brown *et al.*, 2011; Poulouse *et al.*, 2007; Urbach *et al.*, 2001). Os estudos de Rogers *et al.* (2010), Bansal *et al.* (2014) e Mattila *et al.* (2017) não se propuseram especificamente a realizar uma avaliação de custo-efetividade. No entanto, como calcularam custos e desfechos do tratamento com CL+ELDBC e CL+CPRE, foram incluídos por meio da busca complementar. Um quadro com as características gerais dos estudos incluídos está disponível em Materiais Suplementares – Apêndice G e H.

Análise dos resultados dos estudos por desfecho **Remoção dos cálculos do ducto biliar comum**

Com relação à remoção dos cálculos do DBC (*clearance*) após o procedimento, não foi demonstrada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015). Ambas as alternativas terapêuticas apresentaram taxas altas de sucesso em todos os estudos. A CL+ELDBC obteve resultados próximos a 90% (70,8% a 92,7%) e a CPRE obteve resultados próximos a 85% (66,8% a 89,1%) na maioria das revisões sistemáticas. Um estudo especificamente encontrou resultados mais baixos para a CPRE e para a ELDBC (70,8% vs. 66,8%; OR = 1,23, IC 95% = 0,55 a 2,75, valor-p = 0,61; I^2 = 71%, valor-p = 0,002) (Ajayi *et al.*, 2015). Essa diferença se deve aos dados utilizados na metanálise. O estudo de Rogers *et al.* (2010), por exemplo, avaliou 57 pacientes no grupo da ELDBC e 55 no grupo da CPRE. Houve remoção de pedras no DBC em 15 e 30 pacientes respectivamente. No entanto, só foram detectados cálculos no colédoco em 17 e 31 pacientes, respectivamente, questão que não foi considerada. Dessa forma, os dados coletados por Ajayi *et al.* (2015) acabaram por subestimar a eficácia das alternativas terapêuticas. Também, apesar de ter sido publicado em 2015, só foram incluídos estudos até 2012, deixando outros estudos que poderiam ter sido considerados fora da análise. Um estudo que avaliou a CPRE pré-operatória e pós-operatória em comparação com

a ELDBC separadamente não observou diferença significativa em termos de remoção dos cálculos entre os dois grupos (CL+CPRE pré-operatória vs. CL+ELDBC: OR = 0,76, IC 95% = 0,29 a 1,99; I^2 = 59%, valor-p = 0,03; 6 estudos, N = 741; CL+CPRE pós-operatória vs. CL+ELDBC: 73,1% vs. 86,3%; OR = 0,29, IC 95% = 0,02 a 4,42; I^2 = 82%, valor-p = 0,02; 2 estudos, N = 166) (Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC quanto à remoção de cálculos do DBC (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, IC 95% = 0,93 a 1,00, valor-p = 0,08; I^2 = 50%, valor-p = 0,008; 18 estudos, N = 1.881). Os dados possuem heterogeneidade moderada e estatisticamente significativa (Figura 2). Em uma análise de sensibilidade, a remoção de dois *outliers* (Nathanson *et al.*, 2005; Noble *et al.*, 2009) faz com que a heterogeneidade desapareça, mas o resultado não se modifica significativamente (90,8% vs. 92,2%; RR = 0,98, IC 95% = 0,96 a 1,01, valor-p = 0,18; I^2 = 0%, valor-p = 0,97; 16 estudos, N = 1.721). A análise visual do gráfico de funil sugere que existe viés de publicação (Materiais Suplementares – Apêndice I). O nível de evidência para esse desfecho foi considerado baixo, devido à retirada de pontos por inconsistência e imprecisão. Independentemente da significância estatística, o RR de 0,97 também não possui grande importância clínica. A redução do risco relativo (RRR) de 3% não justificaria o argumento de que a ELDBC é melhor do que a CPRE para a remoção de cálculos do colédoco.

Morbidade pós-operatória

Não foi demonstrada diferença significativa em termos de morbidade pós-operatória entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC. Ambas as alternativas apresentaram taxas de morbidade pós-operatória em torno de 14% a 20% (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). No entanto, foram observados mais casos de pancreatite no grupo da CL+CPRE (3,50% vs. 0,47%; OR = 0,23, IC 95% = 0,08 a 0,69, valor-p = 0,008; I^2 = 0%, valor-p = 0,96; 5 estudos, N = 857), e mais casos de vazamento de bile foram observados no grupo da CL+ELDBC (1,29% vs. 8,06%; OR = 5,27, IC 95% = 2,06 a 13,47, valor-p = 0,0005; I^2 = 0%, valor-p = 0,74; 5 estudos, N = 619) (Zhu *et al.*, 2015). Também não foi demonstrada diferença significativa entre o subgrupo CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014) ou o subgrupo CL+CPRE pós-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, IC 95% = 0,76 a 1,26, valor-p = 0,88; I^2 = 0%, valor-p = 0,76; 13 estudos, N = 1.469). A heterogeneidade foi considerada baixa (Figura 3). Não foi observada diferença importante entre o modelo de efeitos aleatórios, anteriormente reportado, e o modelo de efeitos fixos (RR = 1,02, IC 95% = 0,80 a 1,31, valor-p = 0,87). A análise

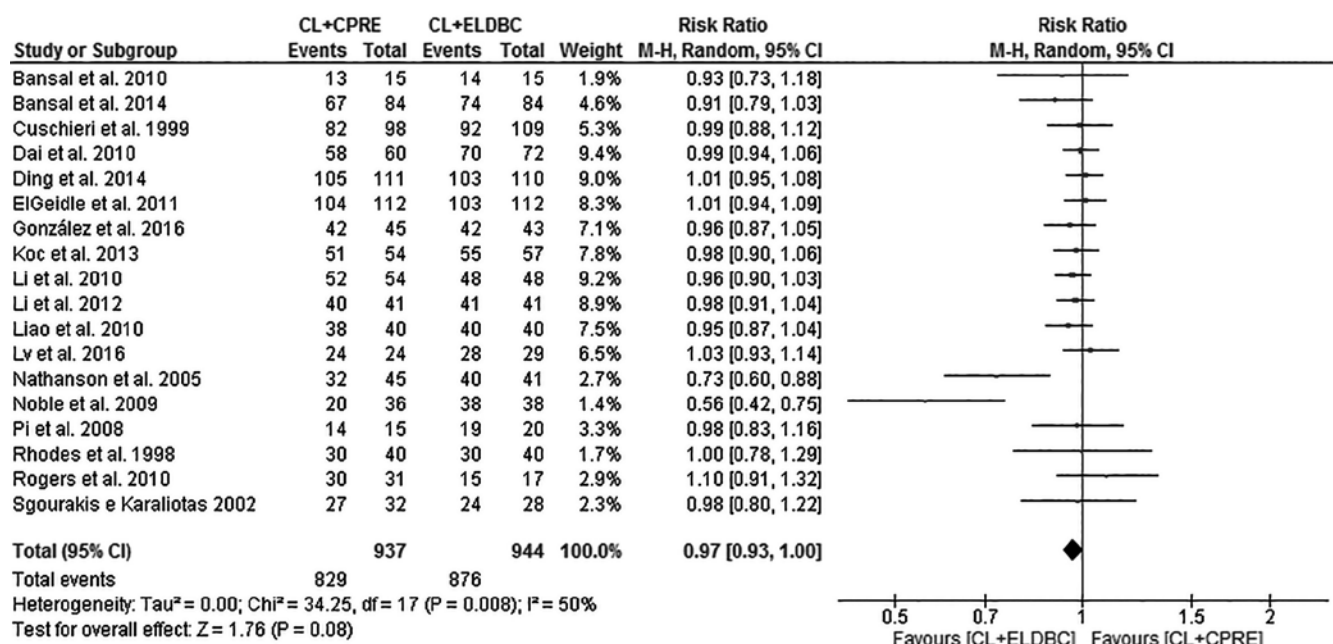


Figura 2. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à remoção de cálculos do ducto biliar comum.

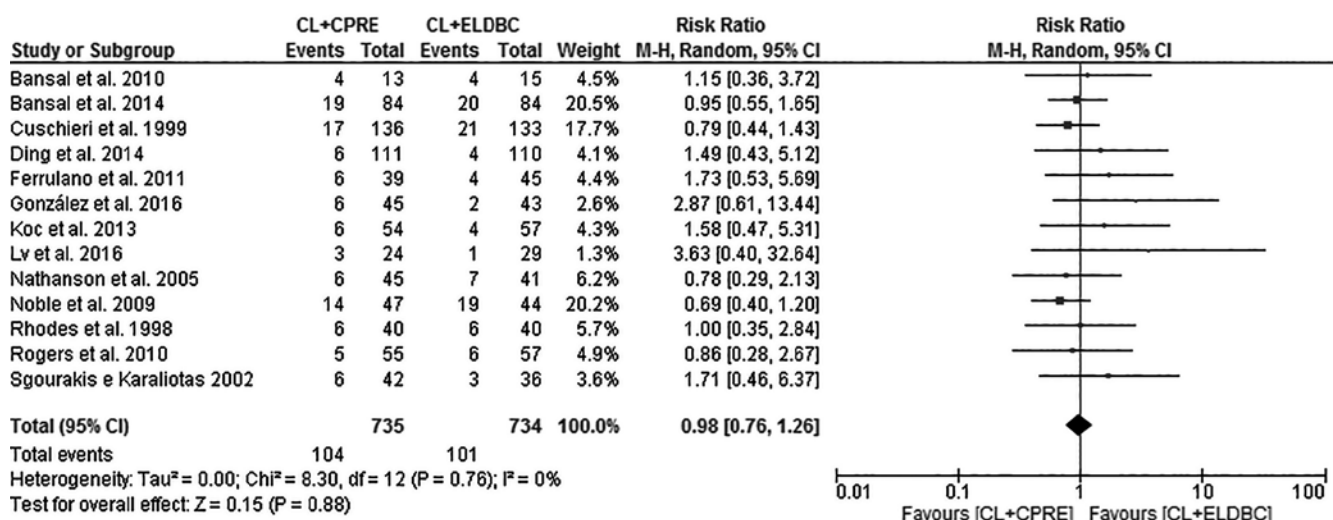


Figura 3. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à morbidade pós-operatória.

visual do gráfico de funil sugere a existência de viés de publicação (Materiais Suplementares – Apêndice J). Novamente, mesmo que houvesse significância estatística, o RR de 0,98 (RRR = 0,02) não é clinicamente importante.

Mortalidade

As revisões sistemáticas não conseguiram demonstrar diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto à mortalidade. Na maior parte dos estudos, a taxa de mortalidade fica abaixo de 2% (Ajayi *et al.*, 2015; Clayton *et al.*, 2006; Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Não foi observada diferença entre o subgrupo da CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014). O evento morte não foi

observado nos estudos incluídos na avaliação do subgrupo da CL+CPRE pós-operatória comparada à CL+ELDBC em uma das revisões sistemáticas (Dasari *et al.*, 2013).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,58; 13 estudos, N = 1.471). A heterogeneidade foi considerada baixa (Figura 4). Não foi observada diferença importante aplicando o modelo de efeitos fixos (RR = 2,47, IC 95% = 0,59 a 10,37, valor-p = 0,22). Não foi possível a avaliação do gráfico de funil devido ao pequeno número de estudos primários em que o evento morte ocorreu (três estudos) (Materiais Suplementares – Apêndice K). Apesar de

o RR apresentado ser considerável, o número de eventos que ocorreram é muito baixo; *i.e.*, os dados são imprecisos. Não é possível argumentar que existe uma diferença clinicamente significativa quando tão poucos eventos foram observados.

Casos de cálculos retidos

Três das revisões sistemáticas que avaliaram a retenção de cálculos pós-procedimento não observaram diferença estatisticamente significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC (Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018). Dasari *et al.* (2013) não encontraram uma diferença significativa no modelo de efeitos aleatórios (13,7% vs. 8,5%; OR = 0,58, IC 95% = 0,28 a 1,22, valor-p = 0,15; $I^2 = 36\%$, valor-p = 0,16; 7 estudos, N = 746), mas observaram no modelo de efeitos fixos que a CL+CPRE está associada a uma taxa maior de cálculos retidos (OR = 0,59, IC 95% = 0,37 a 0,94, valor-p = 0,03).

Na avaliação de subgrupos, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE pré-operatória e a CL+ELDBC (10,5% vs. 8,4%; OR = 0,79, IC 95% = 0,45 a 1,39, valor-p = 0,42; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,42; N = 580). Na comparação entre CL+CPRE pós-operatória e CL+ELDBC, não foi observada uma diferença significativa nos casos de cálculos retidos na análise de efeitos aleatórios (24,7% vs. 8,6%; OR = 0,25, IC 95% = 0,04 a 1,65, valor-p = 0,15; $I^2 = 62\%$; 2 estudos, N = 166), mas foi encontrada no modelo de efeitos fixos (OR = 0,28, IC 95% = 0,11 a 0,72, valor-p = 0,008) (Dasari *et al.*, 2013).

Na ressíntese dos dados, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto aos cálculos retidos no colédoco (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,45; 17 estudos, N = 1.731). A heterogeneidade foi baixa entre os estudos (Figura 5).

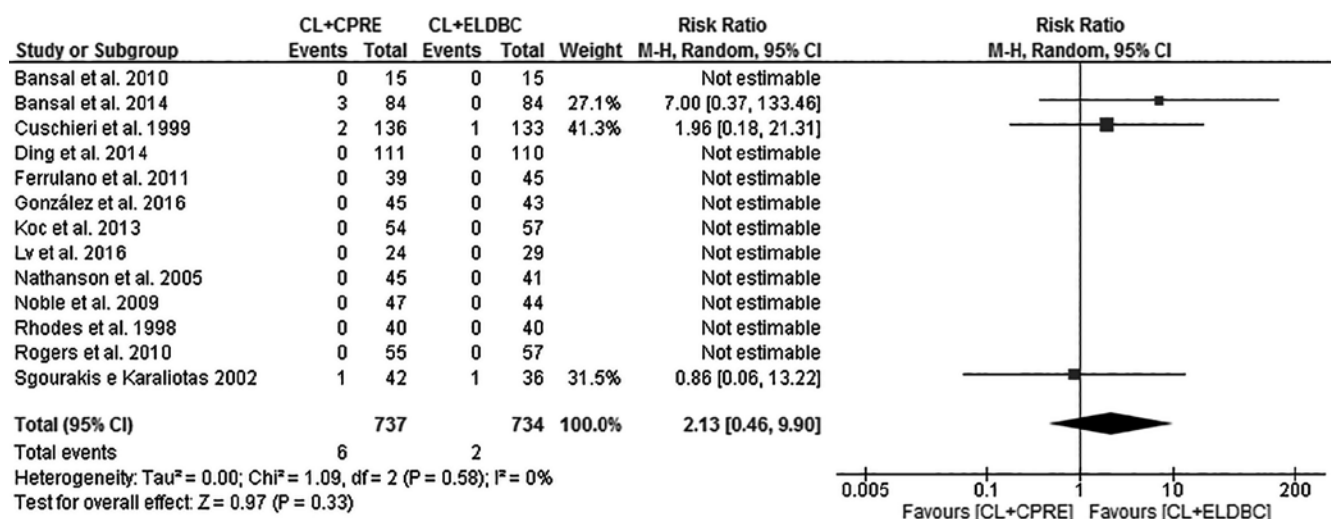


Figura 4. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à mortalidade.

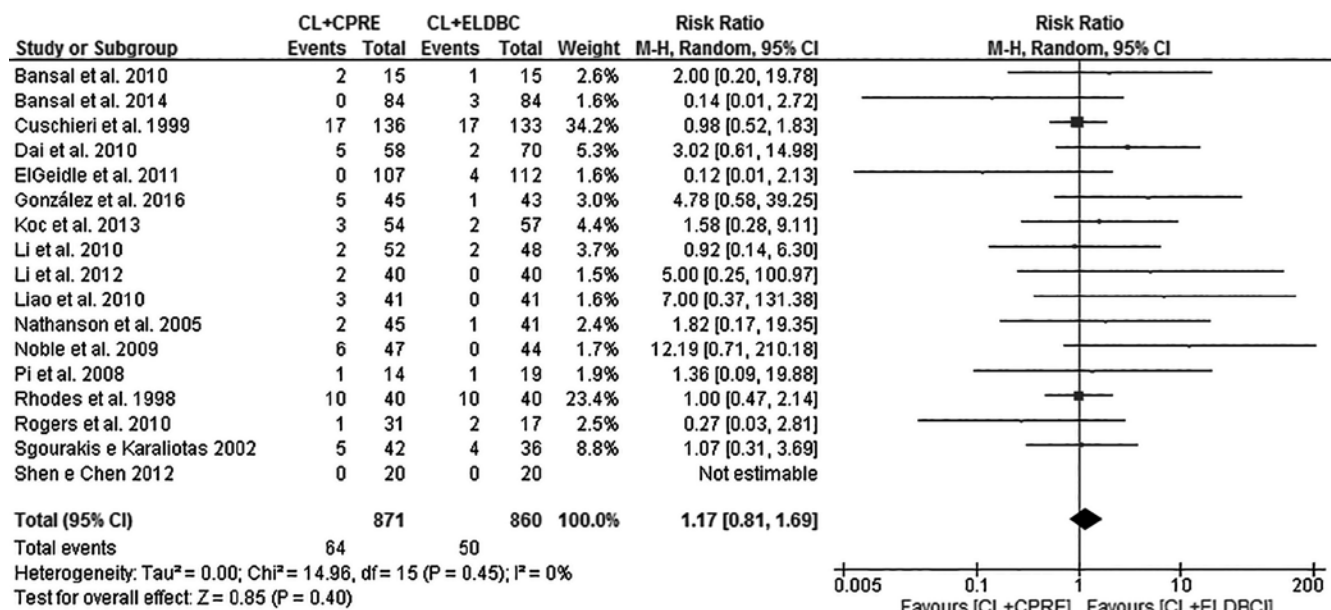


Figura 5. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação aos cálculos retidos.

Não foi observada diferença importante nos resultados aplicando um modelo de efeitos fixos (RR = 1,24, IC 95% = 0,88 a 1,74, valor-p = 0,22). Não foi observada evidência de viés de publicação na análise visual do gráfico de funil (Materiais Suplementares – Apêndice L). O RR de 1,17 (RRR = -0,17) pode ser relevante clinicamente. No entanto, existe um grande número de estudos (17) que avaliaram esse desfecho, tendo randomizado um número razoável de indivíduos (1.731), que, agregados, não conseguiram demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Há imprecisão importante nos dados.

Conversão para outros procedimentos

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC com relação à conversão para outros procedimentos (Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015). A taxa de conversão, no entanto, variou muito entre os estudos [4,7% vs. 6,8% (Dasari *et al.*, 2013) a 13,9% vs. 12,0% (Lu *et al.*, 2012)], incluindo mudança na direção do resultado. Não foi observada diferença significativa entre o subgrupo CL+CPRE pré-operatória e CL+ELDBC ou entre a CL+CPRE pós-operatória e a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013; Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese, não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto à conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, IC 95% = 0,66 a 2,18, valor-p = 0,55; I^2 = 36%, valor-p = 0,13; 11 estudos, N = 1.287). A heterogeneidade foi considerada moderada, mas não significativa (Materiais Suplementares – Apêndice M). A aplicação de um modelo de efeitos fixos não modifica significativamente o resultado (RR = 1,25, IC 95% = 0,86 a 1,82, valor-p = 0,23). Não foi observada evidência de viés de publicação na análise visual do gráfico de funil (Materiais Suplementares – Apêndice N). O RR de 1,2 (RRR = -0,2) pode ter relevância clínica. Os dados, no entanto, foram calculados sob uma amostra relativamente grande (1.287 indivíduos) e não demonstraram significância estatística. Isso se dá porque há imprecisão importante nos dados. Não foi observada nenhuma fonte de inconsistência específica que possa ter tido impacto na análise de subgrupo.

Duração do procedimento

Duas revisões sistemáticas incluídas não demonstraram diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC com relação à duração do procedimento em minutos (Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012). Em um dos estudos, foi observada alta heterogeneidade (Li *et al.*, 2019), mas não no outro (Lu *et al.*, 2012). Três estudos observaram diferença significativa favorecendo a ELDBC em relação à CPRE (Ajayi *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2014; Zhu *et al.*, 2015). Essa diferença variou entre aproximadamente 6 e 60 minutos (Ajayi *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2014). Não foi demonstrada diferença significativa entre a CPRE pré-operatória e a ELDBC (133,77 vs. 119,15, valor-p = 0,71) ou a CPRE pós-operatória e a ELDBC (126,5 vs. 124,4, valor-p = 0,90) (Nagaraja *et al.*, 2014).

Na ressíntese dos dados, não foi observada diferença significativa entre a CPRE e a ELDBC quanto à duração do procedimento em minutos no modelo de efeitos aleatórios (MD = 10,91, IC 95% = -30,64 a 52,47, valor-p = 0,61; I^2 = 99%, valor-p < 0,00001; 7 estudos, N = 717). Um dos estudos primários reportou dados que aparentemente estão incorretos (Barreras González *et al.*, 2016). No estudo se lê que a duração da CPRE é de “9,8 minutos (30 – 240)”. Retirando os dados desse estudo, temos que não há diferença estatisticamente significativa entre a duração da CPRE e a da ELDBC (MD = 30,14, IC 95% = -12,36 a 72,64, valor-p = 0,16; I^2 = 99%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629). Há heterogeneidade significativa entre os estudos (Materiais Suplementares – Apêndice O). Não foi possível realizar a inspeção visual do gráfico de funil devido à escassez de estudos (Materiais Suplementares – Apêndice P). Essa MD de 30 minutos poderia representar alguma vantagem clínica, mas isso não foi demonstrado por meio dos outros desfechos avaliados.

Tempo de internação

Três das revisões sistemáticas incluídas não conseguiram demonstrar diferença significativa no tempo de internação entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2012). Em outros três estudos, observou-se que a CL+ELDBC possibilitou um tempo menor de hospitalização quando comparada à CL+CPRE (Liu *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Os dados foram considerados muito heterogêneos nesses estudos (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012). Na comparação da CL+CPRE pré-operatória com a CL+ELDBC e da CL+CPRE pós-operatória com a CL+ELDBC, uma revisão sistemática não demonstrou dados que mostrassem diferença significativa entre os dois grupos (Nagaraja *et al.*, 2014). Alguns estudos primários relataram diferença entre os grupos, mas a significância clínica dessa diferença é incerta (Dasari *et al.*, 2013).

Não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC quanto ao tempo de hospitalização em dias no modelo de efeitos aleatórios na ressíntese (MD = 1,31, IC 95% = -0,26 a 2,88, valor-p = 0,10; I^2 = 94%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757). Há heterogeneidade significativa entre os estudos (Materiais Suplementares – Apêndice Q). Não foi possível realizar a inspeção visual do gráfico de funil devido à escassez de estudos (Materiais Suplementares – Apêndice R). O valor-p encontrado indica uma chance de 10% de erro tipo 1 – rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira. No entanto, a MD de 1,3 dia favorecendo a ELDBC pode ser relevante clinicamente, mesmo não sendo muito grande e estatisticamente significativa a 5%.

Falha de procedimento

A CL+ELDBC proporcionou taxas inferiores de falha de procedimento em relação à CL+CPRE (17,8% vs. 12,0%; OR = 0,59, IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02; I^2 = 94%, valor-p < 0,00001; 11 estudos, N = 1.513) (Singh & Kilambi, 2018). Dasari *et al.* (2013) observaram a mesma tendência no modelo de efeitos fixos

(18,4% vs. 10,1%; OR = 0,50, IC 95% = 0,33 a 0,77, valor-p = 0,002; I^2 = 58%, valor-p = 0,03; 7 estudos, N = 746), mas a diferença não foi significativa com um modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,49, IC 95% = 0,20 a 1,18, valor-p = 0,11). Essa diferença não foi significativa para os grupos de CL+CPRE pré-operatória comparada a CL+ELDBC ou CL+CPRE pós-operatória comparada a CL+ELDBC (Dasari *et al.*, 2013).

Número de procedimentos por paciente

Apenas dois ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão de Singh & Kilambi (2018) relataram o número de procedimentos. Eles observaram um número significativamente maior de procedimentos no grupo da CL+CPRE em relação ao grupo da CL+ELDBC (Singh & Kilambi, 2018).

Necessidade de procedimentos adicionais

Não foi observada diferença significativa em termos de necessidade de procedimentos adicionais entre os grupos em uma revisão sistemática incluída (12,5% vs. 8,2%; OR = 1,37, IC 95% = 0,82 a 2,29, valor-p = 0,23) (Clayton *et al.*, 2006).

Avaliações econômicas

Em um dos estudos, na Finlândia, a CL+ELDBC transcística obteve melhores resultados quando comparada à CL+CPRE em termos de custos, mas não em termos de efetividade, medida pelo sucesso na remoção de cálculos do colédoco. Com isso, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) entre CL+ELDBC transcística e CL+CPRE foi de 9.142,86 EUR/sucesso. A estratégia CL+ELDBC transductal foi dominada (Mattila *et al.*, 2017). Um dado relevante apresentado por Mattila *et al.* (2017) é que as diferentes abordagens relacionadas ao procedimento de ELDBC têm custos diferentes, e o custo da abordagem trans-

cística é significativamente menor do que o custo associado à abordagem transductal (5.455 EUR vs. 9.364, valor-p < 0,001). O custo total médio das alternativas CL+ELDBC e CL+CPRE foi similar (6.785 EUR vs. 6.913, valor-p = 0,806). A taxa de remoção de cálculos observada foi de 96,9%, 97,0% e 98,3% para a abordagem transcística, transductal e endoscópica, respectivamente (valor-p = 0,79) (Mattila *et al.*, 2017).

Nos EUA, um estudo observou que a estratégia de tratamento com CL+CPRE com colangiografia intraoperatória para a detecção de cálculos no DBC e realização da CL+CPRE no caso de necessidade foi dominante sobre todas as outras alternativas (CL somente, CPRE+CL de rotina, CL+CPRE de rotina, CL+ELDBC) (Brown *et al.*, 2011). Um estudo norte-americano considerou a CL+ELDBC dominante sobre a CL+CPRE pós-operatória e encontrou um RCEI extremamente alto na comparação com CPRE pré-operatória de rotina (RCEI = 252.025 USD/sucesso) (Poulose *et al.*, 2007). No estudo de Rogers *et al.* (2010), a estratégia de tratamento com CL+CPRE foi mais efetiva e mais cara, com RCEI de 29.420 USD/sucesso. Na Índia, um trabalho considerou a estratégia CL+CPRE dominada (Bansal *et al.*, 2014) (Tabela 1).

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação do AMSTAR gerou resultado mediano de 6 (variando entre 3 e 10). O maior resultado foi obtido por uma revisão sistemática publicada pela colaboração Cochrane (Dasari *et al.*, 2013). Apenas dois dos relatos reportaram projeto publicado *a priori* (Dasari *et al.*, 2013; Singh & Kilambi, 2018) e quatro reportaram ter realizado a seleção e a extração dos dados em duplicata por revisores independentes (Ajayi *et al.*, 2015; Dasari *et al.*, 2013; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015). Possivelmente-

Tabela 1. Custo-efetividade da CPRE em relação à ELDBC para o tratamento da coledocolitíase

Estudo	Tecnologia	Efetividade	Efetividade incremental ^c	Custo	Custo incremental ^c	RCE	RCEI
Mattila <i>et al.</i> , 2017	CL+ELDBC transcística	96,9% ^a	-	5.455 EUR	-	5.629,51 EUR/sucesso	-
	CL+CPRE	98,3% ^a	1,4%	6.913 EUR	128 EUR	7.032,55 EUR/sucesso	9.142,86 EUR/sucesso
	CL+ELDBC transductal	97,0% ^a	-1,3%	9.364 EUR	2.451 EUR	9.653,61 EUR/sucesso	Dominado
Bansal <i>et al.</i> , 2014	CL+ELDBC	91,7% ^a	-	394,10 USD	-	429,77 EUR/sucesso	-
	CL+CPRE	88,1% ^a	-3,6%	506,50 USD	112,4 USD	574,91 EUR/sucesso	Dominado
Brown <i>et al.</i> , 2011	CL/CIO+CPRE	2,9 ^b	-	7.626 USD	-	2.629,66 USD/dia	-
	CL	3,1 ^b	-0,2	8.243 USD	617 USD	2.659,03 USD/dia	Dominado
	CPRE+LC	4,7 ^b	-1,8	8.349 USD	723 USD	1.776,38 USD/dia	Dominado
	CL+CPRE	4,7 ^b	0	8.354 USD	728 USD	1.777,45 USD/dia	Dominado
	CL/CIO+ELDBC	5,5 ^b	-2,6	11.492 USD	3.866 USD	2.089,46 USD/dia	Dominado
Rogers <i>et al.</i> , 2010	CL+ELDBC	88% ^a	-	27.675 USD	-	31.448,86 USD/sucesso	-
	CPRE+CL	98% ^a	10%	30.617 USD	2.942 USD	31.241,84 USD/sucesso	29.420 USD/sucesso
Poulose <i>et al.</i> , 2007	CL+CPRE	0,9 AVAQ	-	24.300 USD	-	27.000 USD	-
	CL+LDBC	0,88 AVAQ	-0,02	28.400 USD	4.100 USD	32.272,73 USD	Dominado
Urbach <i>et al.</i> , 2001	CL	90% ^a	-	0 USD ^d	-	0	-
	CL+ELDBC	98,1% ^a	8,1%	487,50 USD ^d	487,50 USD	496,94 USD/sucesso	6.135,06 USD/sucesso
	CL+CPRE	97,6% ^a	-0,5%	550,10 USD ^d	62,60 USD	563,63 USD/sucesso	Dominado
	CPRE+CL	98,5% ^a	0,4%	1495,60 USD ^d	1.008,10 USD	1.518,38 USD/sucesso	252.025 USD/sucesso

^a Sucesso na remoção de cálculos do ducto biliar comum. ^b Tempo de hospitalização. ^c Cálculos realizados em relação à última alternativa não dominada. ^d Somente os custos associados à realização do procedimento para remoção de pedras do colédoco.

te os outros estudos também realizaram esse procedimento, no entanto não estava relatado no artigo. Todos os estudos realizaram uma busca que pode ser considerada abrangente na literatura. Muitos estudos fizeram restrições relacionadas a data, idioma ou *status* da publicação (se publicado ou não). Dessa forma, apenas três estudos foram considerados como tendo utilizado critérios adequados de inclusão e exclusão (Ajayi *et al.*, 2015; Dasari *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2015). Apenas o estudo de Dasari *et al.* (2013) apresentou uma lista de estudos excluídos. Todos os estudos forneceram uma tabela de características dos estudos incluídos e usaram métodos adequados para síntese dos dados. Apenas três estudos não relataram a qualidade dos estudos incluídos (Clayton *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2014; Nagaraja *et al.*, 2014). No entanto, o uso dessas informações para auxiliar na conclusão do estudo só foi considerado adequado em três estudos (Dasari *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018). A probabilidade de risco de viés foi relatada por cinco estudos (Ajayi *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2012; Singh & Kilambi, 2018). Os conflitos de interesses também foram reportados por apenas cinco estudos (Dasari *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019; Nagaraja *et al.*, 2014; Singh & Kilambi, 2018; Zhu *et al.*, 2015) (Materiais Suplementares – Apêndice S). O nível de evidência foi considerado de moderado a baixo. Os principais aspectos que colaboraram para o rebaixamento da qualidade da evidência foram inconsistência e imprecisão (Materiais Suplementares – Apêndice T). Não há argumentos, a partir da avaliação dos autores dessa *overview*, para tecer uma recomendação a favor ou contra. Dessa forma, a avaliação da força de recomendação não foi feita. Quanto à força, no entanto, ela seria fraca.

Na estimação da qualidade do relato dos estudos econômicos segundo protocolo de Drummond *et al.* (2015), foi encontrada uma mediana de 6,5 aspectos reportados corretamente entre os estudos (variando entre 5 e 8). Todos os estudos definiram precisamente a pergunta a ser respondida, estabeleceram a efetividade da tecnologia avaliada e valoraram custos e consequências com credibilidade. Não houve necessidade de ajuste temporal devido ao horizonte temporal curto das avaliações. Apenas um estudo apresentou uma descrição detalhada das alternativas terapêuticas sendo avaliadas (Bansal *et al.*, 2014). Considerou-se que todos os custos e consequências importantes e relevantes para cada alternativa foram adequadamente coletados ou apresentados em dois estudos (Brown *et al.*, 2011; Urbach *et al.*, 2001) e que eles foram medidos em unidades adequadas em quatro estudos (Bansal *et al.*, 2014; Mattila *et al.*, 2017; Rogers *et al.*, 2010; Urbach *et al.*, 2001). A avaliação incremental foi realizada em quatro estudos. Como dito anteriormente, os estudos de Bansal *et al.* (2014) e Rogers *et al.* (2010) não tinham pretensão de realizar uma avaliação econômica completa. A análise de sensibilidade foi realizada pelos três estudos de modelagem (Brown *et al.*, 2011; Poulose *et al.*, 2007; Urbach *et al.*, 2001) (Materiais Suplementares – Apêndice U).

Discussão

A introdução da ELDBC associada à CL no arsenal terapêutico dos cirurgiões na década de 1990 suscitou uma discussão sobre sua superioridade em relação à CL+CPRE, que já era praticada há algumas décadas. No entanto, o resultado agregado dos estudos primários não conseguiu demonstrar com clareza essa superioridade em termos de remoção dos cálculos do DBC (88,5% vs. 92,8%; RR = 0,97, IC 95% = 0,93 a 1,00, valor-p = 0,008; I^2 = 50%, valor-p = 0,008, 18 estudos, N = 1.881), morbidade pós-operatória (14,1% vs. 13,8%; RR = 0,98, IC 95% = 0,76 a 1,26, valor-p = 0,88; I^2 = 0%, valor-p = 0,76; 13 estudos, N = 1.469), mortalidade (0,8% vs. 0,2%; RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33; I^2 = 0%, valor-p = 0,58; 13 estudos, N = 1.471), cálculos retidos (7,3% vs. 5,8%; RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40; I^2 = 0%, valor-p = 0,45; 17 estudos, N = 1.731), conversão para outros procedimentos (8,7% vs. 6,7%; RR = 1,20, IC 95% = 0,66 a 2,18, valor-p = 0,55; I^2 = 36%, valor-p = 0,13; 11 estudos, N = 1.287), duração do procedimento (MD = 30,14, IC 95% = -12,36 a 72,64, valor-p = 0,16; I^2 = 99%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31, IC 95% = -0,26 a 2,88, valor-p = 0,10; I^2 = 94%, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757).

Os resultados desse estudo devem ser avaliados com discrição. Um valor-p não significativo (no caso > 0,05) não significa necessariamente que o efeito não foi observado e muito menos que “não existe diferença entre as alternativas” quanto ao desfecho em tela. Apenas significa que o resultado não foi preciso o suficiente para demonstrar com 95% de confiança que os resultados são diferentes para as duas alternativas e não decorrem de uma variação aleatória. Isso pode ser devido a amostras insuficientes ou a variância acentuada, que diminuem a nossa confiança de que esse resultado se manterá se o estudo for repetido em igualdade de condições; *i.e.*, que o resultado representa a realidade. De qualquer forma, é importante entender que existe alguma arbitrariedade nesse limiar (Amrhein *et al.*, 2019). Mais do que não ser estatisticamente significativas, as diferenças demonstradas nesse trabalho também não são clinicamente importantes para os desfechos remoção de cálculos do DBC (RRR = 0,03), morbidade pós-operatória (RRR = 0,02) ou tempo de hospitalização (MD = 1,31). Alguns teriam alguma relevância se os dados não fossem muito imprecisos, como mortalidade (RR = 2,13), ou uma relevância moderada, como para cálculos retidos (RR = 1,17) ou conversão para outros procedimentos (RR = 1,20). A importância da variabilidade individual nesses tratamentos é incerta.

Foi relatada diferença significativa na literatura favorecendo a ELDBC para os desfechos falha em completar o procedimento (17,8% vs. 12,0%; OR = 0,59, IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02; I^2 = 94%, valor-p < 0,00001; 11 estudos, N = 1.513) (Singh & Kilambi, 2018), necessidade de procedimentos adicionais (12,5% vs. 8,2%; OR = 1,37, IC 95% = 0,82 a 2,29, valor-p = 0,23) (Clayton *et al.*, 2006) e número de procedimentos realizados no paciente (Singh & Kilambi, 2018). Esses achados têm

relevância clínica incerta, dado que o número maior de procedimentos realizados em pacientes em tratamento com CL+CPRE não se traduziu em melhoria significativa nos desfechos clínicos de interesse (como morbidade e mortalidade, por exemplo). Esses desfechos são, por natureza, intermediários e não têm uma boa associação com os desfechos finalísticos.

A maior parte das revisões sistemáticas incluídas reportam eficácia semelhante entre procedimentos com níveis de morbidade pós-operatória similares. Alguns autores chegam a sugerir que a CL+ELDBC venha a se tornar a alternativa de escolha para o tratamento de colelitíase com suspeita de coledocolitíase, dado que é realizada em apenas um estágio, evitando a necessidade de dois períodos anestésicos e ocasionalmente de duas internações, e que preserva a integridade do esfíncter de Oddi (Li *et al.*, 2019). No entanto, para a realização da ELDBC, há necessidade de alta qualidade técnica e treinamento para sua condução (Tarantino *et al.*, 2017). Quando a ELDBC foi desenvolvida, já existia a CPRE, que era considerada um procedimento eficaz e relativamente seguro para a remoção de cálculos do colédoco e há poucos dados justificando a mudança de tecnologia. Mesmo após a avaliação de 16 ensaios clínicos randomizados, o estudo de Dasari *et al.* (2013), uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica publicada pela Colaboração Cochrane, não foi capaz de tecer uma recomendação para uma tecnologia em detrimento de outra. Curiosamente, apesar de a cirurgia aberta ser considerada uma tecnologia obsoleta ou de último recurso para o tratamento da coledocolitíase, as referências que a compararam com a CPRE não demonstraram a superioridade da última em termos de remoção dos cálculos ou morbidade e mortalidade (Tarantino *et al.*, 2017). Esses resultados, no entanto, são de estudos publicados até o final dos anos 1990, início do uso da endoscopia para a retirada de cálculos no DBC, e, portanto, podem ter sido influenciados pela menor experiência dos endoscopistas e baixo suporte tecnológico existentes na época (Dasari *et al.*, 2013).

As metanálises que tiveram $I^2 < 30\%$ foram avaliadas também por um modelo de efeitos fixos. Não foi observada diferença significativa entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC em termos de morbidade pós-operatória (RR = 1,02, IC 95% = 0,80 a 1,31, valor-p = 0,87; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,76), mortalidade (RR = 2,13, IC 95% = 0,46 a 9,90, valor-p = 0,33; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,58) e cálculos retidos (RR = 1,17, IC 95% = 0,81 a 1,69, valor-p = 0,40; $I^2 = 0\%$, valor-p = 0,45). O resultado das metanálises não variou substancialmente entre o modelo de efeitos fixos e o modelo de efeitos aleatórios para os desfechos citados. Convém relatar que a avaliação do modelo de efeitos fixos para os desfechos duração do procedimento (MD = 8,00, IC 95% = 5,46 a 10,54, valor-p < 0,00001; $I^2 = 99\%$, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 629) e tempo de internação (MD = 2,69, IC 95% = 2,43 a 2,95, valor-p < 0,00001; $I^2 = 94\%$, valor-p < 0,00001; 6 estudos, N = 757) mostrou resultados estatisticamente significativos. No entanto, essa avaliação não é adequada devido à alta hetero-

geneidade observada entre os estudos. De qualquer forma, para o desfecho duração do procedimento, a MD de 8 minutos não seria clinicamente importante. Já para o desfecho tempo de internação, a MD de 2,69 dias favorecendo o procedimento de ELDBC poderia ser importante clinicamente.

A literatura de custo-efetividade está claramente dividida. Por um lado, Brown *et al.* (2011), em estudo conduzido nos EUA, encontraram que a CL+CPRE, quando associada à colangiografia intraoperatória para a detecção dos cálculos no colédoco, é dominante sobre as outras alternativas. Por outro lado, Poulouse *et al.* (2007) consideraram a CL+ELDBC dominante sobre a CL+CPRE pós-operatória e encontraram um RCEI extremamente alto na comparação com a CPRE pré-operatória de rotina (RCEI = 252.025 USD/sucesso). Rogers *et al.* (2010) também apresentaram dados que indicam que a CL+CPRE pode ser uma estratégia mais cara e mais efetiva (RCEI = 29.420 USD/sucesso). Na Finlândia, Mattila *et al.* (2017) apresentaram dados que indicam que a abordagem transcística da CL+ELDBC tem custo menor que a CL+CPRE, mas efetividade menor (RCEI = 9.142,86 EUR/sucesso). E, por fim, na Índia, Bansal *et al.* (2014) consideraram a estratégia da CL+CPRE dominada pela CL+ELDBC. Há, inclusive, um afastamento dos resultados de efetividade observados nos estudos econômicos e nas revisões sistemáticas. As revisões sistemáticas, como demonstrado anteriormente, não apresentam clara vantagem para uma estratégia em relação às outras, mas indicam uma tendência em favor da ELDBC, diferentemente do que é considerado em alguns dos estudos econômicos (Brown *et al.*, 2011; Mattila *et al.*, 2017; Poulouse *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2010). Alguns pressupostos limitantes da avaliação das alternativas terapêuticas podem ter prejudicado os modelos. A mortalidade referente às alternativas terapêuticas não foi considerada em alguns casos. Poulouse *et al.* (2007) usaram distribuições triangulares quando poderiam ter usado distribuições mais adequadas com os dados existentes. As complicações da colangiografia intraoperatória não foram explicitamente modeladas por Urbach *et al.* (2001), pois foram consideradas extremamente incomuns.

No geral, demonstra-se que não há consenso mesmo dentro do mesmo país sobre a estratégia mais custo-efetiva para tratar pacientes com colelitíase associada à coledocolitíase. Houve um grande número de textos completos não recuperados nos registros identificados. Muitos desses registros sequer possuíam resumo disponível. É provável que a maioria desses estudos teria sido excluída na primeira fase do processo de seleção. Mesmo que tivessem sido selecionados, não é de esperar que o resultado dessa *overview* se modificasse por conta deles, dado o tamanho da amostra obtida. O *checklist* proposto por Drummond *et al.* (2015) não é uma avaliação da qualidade do estudo ou do relato propriamente dito. Dessa forma, o fato de os estudos terem sido mais mal ou mais bem valorados, segundo esses critérios, pode não ter significado prático importante. Os autores des-

conhecem uma escala validada para avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos. O estudo de Liu *et al.* (2014) apresentou diversas inconsistências nos dados reportados em relação ao de outras revisões sistemáticas. Os dados de tempo de internação e duração do procedimento não estavam adequadamente reportados em vários estudos primários (Cuschieri *et al.*, 1999; Noble *et al.*, 2009; Rogers *et al.*, 2010). Com isso, alguns intervalos de confiança tiveram que ser estimados e variaram entre as diferentes revisões sistemáticas, diminuindo a confiança nos dados. Dados de um estudo primário não foram considerados na metanálise, por dúvidas quanto ao desenho metodológico (Chen *et al.*, 2009). De forma geral, há dúvida no desenho de alguns dos estudos incluídos por Liu *et al.* (2014) (Chen *et al.*, 2009; Dai & Hu, 2010; Li, 2012; Pi *et al.*, 2008; Shen & Chen, 2012).

Conclusão

A partir dos dados apresentados pelas revisões sistemáticas incluídas, estudos econômicos e pela ressíntese dos dados, não é possível concluir com clareza sobre a superioridade da ELDBC sobre a CPRE, ou vice-versa. Cada uma das alternativas tem pequenas vantagens em relação à outra, com significância clínica incerta. Para os desfechos primários estudados nessa *overview*, não foi observada diferença significativa a 95% entre a CL+CPRE e a CL+ELDBC com relação à remoção de cálculos, morbidade, mortalidade, conversão para outros procedimentos, tempo de hospitalização e duração do procedimento. As metanálises contam com números relativamente grandes de participantes, sem conseguir determinar as vantagens entre as alternativas terapêuticas. Consequentemente, a análise GRADE apresenta alta imprecisão nesses desfechos. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas é aceitável na maior parte dos casos. O nível de evidência variou entre baixa e moderada, principalmente em decorrência de problemas de inconsistência e imprecisão. As avaliações econômicas indicam resultados inconsistentes, variando com o local de realização e pressupostos adotados nos modelos.

Referências bibliográficas

- Ajayi O, Dimitrov BD, Barry M, Kell MR. Meta-analysis of the efficacy of a single-stage laparoscopic management versus two-stage endoscopic management of symptomatic gallstones with common bile duct stones. *Acta Chirurgica Croatica*. 2015;12:19-28.
- Alghamdi BS, Sindi OB, Rajab WH, Alzahrani SH, Alrayes HAT, Moshref LH, et al. Open Surgery versus Endoscopic Intervention in the Management of Bile Duct Stones. *Egypt J Hosp Med*. 2017;67(2):705-12.
- Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):132-40.
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2014;28(3):875-85.
- Barreras González JE, Torres Peña R, Ruiz Torres J, Martínez Alfonso MÁ, Brizuela Quintanilla R, Morera Pérez M. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: a prospective randomized controlled trial. *Endosc Int Open*. 2016;4(11):E1188-93.
- Brasil. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 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.
- Brown LM, Rogers SJ, Cello JP, Brasel KJ, Inadomi JM. Cost-effective treatment of patients with symptomatic cholelithiasis and possible common bile duct stones. *J Am Coll Surg*. 2011;212(6):1049-60.e1-7.
- Chen CZ, Chen CL, Zeng Y. [Clinical research on LC-CBDE and EST combined LC treatment on small diameter gallstone and common bile duct stones]. *Qiqihaer Yixueyuan Xuebao*. 2009;30:1285-6.
- Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg*. 2006;93(10):1185-91.
- Cuschieri A, Lezoche E, Morino M, Croce E, Lacy A, Toouli J, et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc*. 1999;13(10):952-7.
- Dai GQ, Hu H. [Clinical research of gallbladder and common bile duct stones treated by LC and LCBDE]. *Zhongguo Putongwaikue Zazhi*. 2010;19:843-5.
- Darkahi B, Liljeholm H, Sandblom G. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration: 9 Years Experience from a Single Center. *Front Surg*. 2016;3:23.
- Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD003327.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2015.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008a;336(7652):1049-51.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008b;336(7654):1170-3.
- Guyatt G, 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*. 2008c;336(7651):995-8.
- Guyatt G, 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*. 2008d;336(7650):924-6.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
- Kim SS, Donahue TR. Laparoscopic Cholecystectomy. *JAMA*. 2018;319(17):1834.
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.
- Li FL. [Comparison of two treatments on cholelithiasis with common bile duct stone: 82 cases]. *Zhongguo Putongwaikue Zazhi*. 2012;8:1019-20.

- Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *J Minim Access Surg*. 2019. [Epub ahead of print]
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24(5):287-94.
- Lu J, Cheng Y, Xiong XZ, Lin YX, Wu SJ, Cheng NS. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3156-66.
- Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study. *BMC Surg*. 2017;17(1):79.
- 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.
- Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(12):896-901.
- Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg*. 2005;242(2):188-92.
- Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson M. A Randomized, Clinical Trial to Compare Endoscopic Sphincterotomy and Subsequent Laparoscopic Cholecystectomy with Primary Laparoscopic Bile Duct Exploration During Cholecystectomy in Higher Risk Patients with Choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(6):713-20.
- Pi Y, et al. [The clinical research of laparoscopic choledochotomy vs endoscopic sphincterotomy combined with laparoscopic cholecystectomy in the treatment of common bile duct stones]. *Linchuang Waike Zazhi*. 2008;16:392-4.
- Poulose BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. *Arch Surg*. 2007;142(1):43-8; discussion 49.
- Rai MK, Kumar V. Incidence of choledocholithiasis in gallstone disease in eastern zone of India: A single centre study. *IJMDS*. 2017;6(1).
- Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg*. 2010;145(1):28-33.
- Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One*. 2007a;2(12):e1350.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007b;7:10.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013-20.
- Shen HJ, Chen GY. [Clinical analysis of the therapeutic effect of cholelithiasis and common bile duct by three kind of surgical methods]. *Gandanyi Waike Zazhi*. 2012;1(24):33-5.
- Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(9):3763-76.
- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-87.
- Tamrakar KK, Bhattarai A, Devakota P. Incidence of choledocolitiasis in gallstone disease. *JCMC*. 2018;8(23):43-5.
- Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Assirati G, Di Cataldo A, Di Benedetto F. Surgery in biliary lithiasis: from the traditional "open" approach to laparoscopy and the "rendezvous" technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(6):595-601.
- Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM. Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017.
- Topal B, Vromman K, Aerts R, Verslype C, Van Steenberghe W, Penninckx F. Hospital cost categories of one-stage versus two-stage management of common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2010;24(2):413-6.
- Tozatti J, Mello ALP, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(2):109-12.
- Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg*. 2002;89(12):1495-504.
- Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD009779.
- Urbach DR, Khajanchee YS, Jobe BA, Standage BA, Hansen PD, Swannstrom LL. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2001;15(1):4-13.
- Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, et al. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(5):584-93.
- Zhu L, Aili A, Zhang C, Saiding A, Abudureyimu K. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14942-9.

Apêndice A. Pergunta de pesquisa no formato PICO

P – População	Pacientes submetidos a procedimento para retirada de cálculos do ducto biliar comum.
I – Intervenção	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pré, intra ou pós-colecistectomia (CL+CPRE)
C – Comparador	Colecistectomia laparoscópica associada a exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC)
O – Desfechos	Remoção de cálculos do ducto biliar comum, mortalidade, morbidade, pedras retidas, tempo de hospitalização e duração do procedimento.
S – Ambiente	Tratamento hospitalar.
Estudo	Revisões sistemáticas e estudos econômicos completos.

Apêndice B. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia	N																						
PubMed	((((((Cost-Benefit Analysis[MeSH Terms]) OR (Cost-Benefit Analysis[Publication Type]) OR (Analyses, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Benefit Analysis[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Benefit Analyses[Text Word]) OR (Cost Benefit Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Cost Benefit[Text Word]) OR (Analysis, Cost Benefit[Text Word]) OR (Cost Benefit Analyses[Text Word]) OR (Cost Effectiveness[Text Word]) OR (Effectiveness, Cost[Text Word]) OR (Cost-Benefit Data[Text Word]) OR (Cost Benefit Data[Text Word]) OR (Data, Cost-Benefit[Text Word]) OR (Cost-Utility Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Cost-Utility[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Utility[Text Word]) OR (Cost Utility Analysis[Text Word]) OR (Cost-Utility Analyses[Text Word]) OR (Economic Evaluation[Text Word]) OR (Economic Evaluations[Text Word]) OR (Evaluation, Economic[Text Word]) OR (Evaluations, Economic[Text Word]) OR (Marginal Analysis[Text Word]) OR (Analyses, Marginal[Text Word]) OR (Analysis, Marginal[Text Word]) OR (Marginal Analyses[Text Word]) OR (Cost Benefit[Text Word]) OR (Costs[Text Word] AND Benefits[Text Word]) OR (Benefits[Text Word] AND Costs[Text Word]) OR (Cost-Effectiveness Analysis[Text Word]) OR (Analysis, Cost-Effectiveness[Text Word]) OR (Cost Effectiveness Analysis[Text Word]) OR (Cost-effectiveness[Text Word]) OR (cost-minimization[Text Word]) OR (cost-minimisation[Text Word]) OR (cost-utility[Text Word]) OR (cost-benefit[Text Word]))) OR ("meta-analysis"[publication type] OR meta-anal*[Text Word] OR metaanal*[Text Word] OR metanal*[Text Word] OR ((quantitativ*[Text Word] OR systematic*[Text Word] OR methodologic*[Text Word]) AND (review*[Text Word] OR overview*[Text Word] OR evaluation*[Text Word]))) OR ("review"[publication type] AND (medline[Text Word] OR pubmed[Text Word] OR cochrane[Text Word])))) AND (((((((Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde[MeSH Terms]) OR Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde[Text Word]) OR Retrograde Cholangiopancreatography, Endoscopic[Text Word]) OR Cholangiopancreatographies, Endoscopic Retrograde[Text Word]) OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies[Text Word]) OR Retrograde Cholangiopancreatographies, Endoscopic[Text Word]) OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography[Text Word]) OR ERCP[Text Word])) AND (((((((Gallstones[MeSH Terms]) OR Gallstones[Text Word]) OR Gallstone[Text Word]) OR Gall Stones[Text Word]) OR Biliary Calculi[Text Word]) OR Calculi, Biliary[Text Word]) OR Gall Stone[Text Word]) OR Common Bile Duct Calculi[Text Word]) OR Gallstones, Common Bile Duct[Text Word]) OR Common Bile Duct Gallstones[Text Word]) OR Gall Stones, Common Bile Duct[Text Word]) OR Biliary Calculi, Common Bile Duct[Text Word]) OR Common Bile Duct Gall Stones[Text Word]) Search Name: Gallstones-CPRE Last Saved: 28/02/2019 12:11:47 Comment:	120																						
The Cochrane Library	<table> <tr> <td>ID</td> <td>Search</td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>Gallston*</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>Biliary Calculi</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>Bile Duct</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Cholangiopancreatography</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>Endoscopic</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#1 OR #2 OR #3 OR #4</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#5 or #6 or #7</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#8 AND #9</td> </tr> </table>	ID	Search	#1	MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees	#2	Gallston*	#3	Biliary Calculi	#4	Bile Duct	#5	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees	#6	Cholangiopancreatography	#7	Endoscopic	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	#9	#5 or #6 or #7	#10	#8 AND #9	80
ID	Search																							
#1	MeSH descriptor: [Gallstones] explode all trees																							
#2	Gallston*																							
#3	Biliary Calculi																							
#4	Bile Duct																							
#5	MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees																							
#6	Cholangiopancreatography																							
#7	Endoscopic																							
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4																							
#9	#5 or #6 or #7																							
#10	#8 AND #9																							

Base de dados	Estratégia	N
Lilacs	(tw:((mh:(Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde)) OR (tw:(Cholangiopancreatograph\$)) OR (tw:(Endoscop\$)))) AND (tw:((mh:(Gallstones)) OR (tw:(Gallsto\$)) OR (tw:(Biliary Calculi)) OR (tw:(Bile Duct Calculi)) OR (tw:(Bile Duct Stone))))	269
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(gallstone OR gallstones OR "bile duct") AND (Endoscopic OR Cholangiopancreatography OR ERCP OR RECP)	125
Contribuições de outras fontes		9
Total		603
Duplicatas		23
Total após remoção das duplicatas		580
Referências na segunda fase		58
Estudos completos não recuperados		12
Referências incluídas		15

Apêndice C. Lista de referências com textos completos não recuperados para avaliação na fase 2

Número	Estudo
1	Carr Locke DL. Manejo endoscópico de la pancreatitis biliar aguda. Endoscopia (México). 1999;10(2).
2	Figueira A. Tratamento cirúrgico da colelitíase com coledocolitíase com e sem remoção endoscópica prévia dos cálculos do colédoco [tese de livre-docência]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 1995.
3	Hay JM. [Symptomatic common bile duct lithiasis: endoscopic treatment or open surgery?]. J Chir (Paris). 1998;135(1):4-9.
4	Heili MJ, Wintz NK, Fowler DL. Choledocholithiasis: endoscopic versus laparoscopic management. Am Surg. 1999;65(2):135-8.
5	Liberman MA, Phillips EH, Carroll BJ, Fallas MJ, Rosenthal R, Hiatt J. Cost-effective management of complicated choledocholithiasis: laparoscopic transcystic duct exploration or endoscopic sphincterotomy. J Am Coll Surg. 1996;182(6):488-94.
6	Liu WT, Wu ZH, Li CE, Jin L, Yao YM. Comparison on two minimally invasive procedures for gallstones combined with common bile duct stones: a systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2011; 11(11): 1313-20.
7	Lu J, Xiong XZ, Cheng Y, Lin YX, Zhou RX, You Z, <i>et al.</i> One-stage versus two-stage management for concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in patients with obstructive jaundice. Am Surg. 2013;79(11):1142-8.
8	Matzen P. [Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with acute gallstone-associated pancreatitis]. Ugeskr Laeger. 2006;168(3):271-3.
9	Millat B, Borie F, Decker G. Treatment of choledocholithiasis: therapeutic ERCP versus peroperative extraction during laparoscopic cholecystectomy. Acta Gastroenterol Belg. 2000;63(3):301-3
10	Pichon Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Garcia Marti S, Lopez A, Glujovsky D. Laparoscopy usefulness in the management of biliary tract stones. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS); 2005.
11	Traverso LW, Roush TS, Koo K. CBD stones – outcomes and costs. Laparoscopic transcystic techniques other than choledochoscopy. Surg Endosc. 1995;9(11):1242-4.
12	Jianli J, Zhou Q, Ling Y. Calculus removed for common bile duct stones: a meta-analysis. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences). 2008;29(1).

Apêndice D. Lista de referências excluídas na fase 2

Número	Estudo	Motivo
1	Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015;(3):CD007884.	População
2	Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. <i>HPB (Oxford)</i> . 2012;14(4):254-9.	Intervenção
3	Alghamdi B, Sind O, Rajab W, Alzahrani S, Alrayes H, Moshref L, et al. Open Surgery versus Endoscopic Intervention in the Management of Bile Duct Stones. <i>Egyptian J Hosp Med</i> . 2017;67(2).	Comparador
4	Aronson NF, Flamm CR, Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: AHRQ Evidence Report Summaries. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001.	Estudo
5	Ayub K, Slavin J, Imada R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2010;(1):CD003630.	Retirada pelos autores
6	Behrns KE, Ashley SW, Hunter JG, Carr-Locke D. Early ERCP for gallstone pancreatitis: for whom and when? <i>J Gastrointest Surg</i> . 2008;12(4):629-33.	Estudo
7	Berggren U, Zethraeus N, Arvidsson D, Haglund U, Jonsson B. A cost-minimization analysis of laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. <i>Am J Surg</i> . 1996;172(4):305-10.	Intervenção
8	Burstow MJ, Yunus RM, Hossain MB, Khan S, Memon B, Memon MA. Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP). <i>Surg Laparosc Endosc Percutan Tech</i> . 2015;25(3):185-203.	Comparador
9	Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Systematic review of safety and efficacy of therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography during pregnancy including studies of radiation-free therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography. <i>World J Gastrointest Endosc</i> . 2018;10(10):308-21.	Estudo
10	Chowbey P, Sharma A, Goswami A, Afaq Y, Najma K, Bajjal M, et al. Residual gallbladder stones after cholecystectomy: A literature review. <i>J Minim Access Surg</i> . 2015;11(4):223-30.	Estudo
11	da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. <i>Surgeon</i> . 2016;14(2):99-108.	Estudo
12	Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. <i>Am J Surg</i> . 2008;196(4):599-608.	Estudo
13	Devière J, Bell RH Jr, Beger HG, Traverso LW. Treatment of Chronic Pancreatitis with Endotherapy or Surgery: Critical Review of Randomized Control Trials. <i>J Gastrointest Surg</i> . 2008;12(4):640-4.	Estudo
14	Gurusamy KS, Gilja V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015;(2):CD010339.	Intervenção
15	Kenny R, Richardson J, McGlone ER, Reddy M, Khan OA. Laparoscopic common bile duct exploration versus pre or post-operative ERCP for common bile duct stones in patients undergoing cholecystectomy: is there any difference? <i>Int J Surg</i> . 2014;12(9):989-93.	Estudo
16	Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. <i>J Minim Access Surg</i> . 2019.	Duplicata
17	Li MK, Tang CN, Lai EC. Managing concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in the laparoscopic era: a systematic review. <i>Asian J Endosc Surg</i> . 2011;4(2):53-8.	Estudo
18	Manterola C, Pineda V, Tort M, Targarona EM, Villegas-Portero R, Alonso P. Effectiveness of laparoscopic surgery for gallstones and common bile duct lithiasis: a systematic overview. <i>Int J Morphol</i> . 2010;28(3):729-42.	Estudo
19	Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: treatment strategies. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology; 2002.	Estudo
20	Martin DJ, Vernon DR, Tooouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2006;(2):CD003327.	Versão antiga de revisão sistemática incluída
21	Memon MA, Hassaballa H, Memon MI. Laparoscopic common bile duct exploration: the past, the present, and the future. <i>Am J Surg</i> . 2000;179(4):309-15.	Estudo

Número	Estudo	Motivo
22	Morris S, Gurusamy KS, Patel N, Davidson BR. Cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy for mild acute gallstone pancreatitis. <i>Br J Surg</i> . 2014;101(7):828-35.	Comparador
23	Orlando R 3rd, Russell JC. Managing gallbladder disease in a cost-effective manner. <i>Surg Clin North Am</i> . 1996;76(1).	Estudo
24	Prasson P, Bai X, Zhang Q, Liang T. One-stage laproendoscopic procedure versus two-stage procedure in the management for gallstone disease and biliary duct calculi: a systemic review and meta-analysis. <i>Surg Endosc</i> . 2016;30(8):3582-90.	Comparador
25	Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, et al. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>JAMA Surg</i> . 2018;153(7):e181167.	Estudo
26	Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1999;94(11):3211-4.	Comparador
27	Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, Assirati G, Di Cataldo A, Di Benedetto F. Surgery in biliary lithiasis: from the traditional "open" approach to laparoscopy and the "rendezvous" technique. <i>Hepatobiliary Pancreat Dis Int</i> . 2017;16(6):595-601.	Desfecho
28	Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. <i>Br J Surg</i> . 2002;89(12):1495-504.	Estudo
29	Uy MC, Daez ML, Sy PP, Banez VP, Espinosa WZ, Talingdan-Te MC. Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis. <i>JOP</i> . 2009;10(3):299-305.	Comparador
30	Vettoretto N, Arezzo A, Famiglietti F, Cirocchi R, Moja L, Morino M. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013.(4): CD010507.	Comparador
31	Wei Q, Wang JG, Li LB, Li JD. Management of choledocholithiasis: comparison between laparoscopic common bile duct exploration and intraoperative endoscopic sphincterotomy. <i>World J Gastroenterol</i> . 2003;9(12):2856-8.	Estudo

Apêndice E. Ensaios clínicos randomizados incluídos em cada revisão sistemática

ID	Estudo	Li <i>et al.</i> , 2019	Singh e Kilambi, 2018	Ajayi <i>et al.</i> , 2015	Zhu <i>et al.</i> , 2015	Liu <i>et al.</i> , 2014	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014	Dasari <i>et al.</i> , 2013	Lu <i>et al.</i> , 2012	Clayton <i>et al.</i> , 2006	Número de participantes
1	González <i>et al.</i> , 2016	+	+								300
2	Lv <i>et al.</i> , 2016	+	+								53
3	Bansal <i>et al.</i> , 2014	+	+		+						168
4	Ding <i>et al.</i> , 2014	+	+		+						221
5	Koc <i>et al.</i> , 2013	+	+		+		+				111
6	Li <i>et al.</i> , 2012					+					82
7	Shen e Chen, 2012					+					40
8	Tzovaras <i>et al.</i> , 2012						+				99
9	ElGeidle <i>et al.</i> , 2011a						+				198
10	ElGeidle <i>et al.</i> , 2011b					+	+				226
11	Ferrulano <i>et al.</i> , 2011		+								124
12	Bansal <i>et al.</i> , 2010	+	+	+	+	+	+	+	+		30
13	Chen <i>et al.</i> , 2010					+					58
14	Dai <i>et al.</i> , 2010					+					132
15	Li <i>et al.</i> , 2010					+					102
16	Liao <i>et al.</i> , 2010					+					80
17	Rogers <i>et al.</i> , 2010	+	+	+	+	+	+	+	+		122
18	Noble <i>et al.</i> , 2009	+	+	+	+	+	+	+	+		91
19	Pi <i>et al.</i> , 2008					+					33
20	Hong <i>et al.</i> , 2006						+	+		+	234
21	Lella <i>et al.</i> , 2006						+				120
22	Morino <i>et al.</i> , 2006						+				91
23	Rábago <i>et al.</i> , 2006						+				123
24	Nathanson <i>et al.</i> , 2005	+		+		+	+	+	+	+	86
25	Sgourakis e Karaliotas, 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	78
26	Cuschieri <i>et al.</i> , 1999	+	+	+	+	+	+	+	+	+	269
27	Rhodes <i>et al.</i> , 1998			+		+	+	+	+	+	80
28	Suc <i>et al.</i> , 1998							+		+	202
29	Kapoor <i>et al.</i> , 1996							+		+	29
30	Tagarona <i>et al.</i> , 1996							+		+	98
31	Hammarstrom <i>et al.</i> , 1995							+		+	80
32	Bornman <i>et al.</i> , 1992							+			120
33	Stiegmann <i>et al.</i> , 1992							+		+	34
34	Stain <i>et al.</i> , 1991							+		+	52
35	Neptolemos <i>et al.</i> , 1987							+		+	114
Número de estudos		11	11	7	8	15	15	16	7	12	35
Número de participantes		1.338	1.513	746	1.130	1.410	1.992	1.758	787	1.357	4.080

Referências bibliográficas

- Bansal VK, Misra MC, Garg P, Prabhu M. A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2010;24(8):1986-9.
- Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: A randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2014;28(3):875-85.
- Barreras González JE, Torres Peña R, Ruiz Torres J, Martínez Alfonso MÁ, Brizuela Quintanilla R, Morera Pérez M, et al. Endoscopic versus laparoscopic treatment for choledocholithiasis: A prospective randomized controlled trial. *Endosc Int Open* 2016;4(11):E1188-93.
- Bornman PC, Funnell IC, van Wyk MEC, Krige JEJ, Graham S. Does ERCP before planned cholecystectomy benefit patients with suspected bile duct stones? A randomised trial. *South African Med J.* 1992;81:41.
- Chen CZ, Chen CL, Zeng Y. [Clinical research on LC-CBDE and EST combined LC treatment on small diameter gallstone and common bile duct stones]. *Qiqihaer Yixueyuan Xuebao.* 2009;30:1285-6.
- Cuschieri A, Lezoche E, Mornino M, Croce E, Lacy A, Tooulo J, et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc.* 1999;13(10):952-7.
- Dai GQ, Hu H. [Clinical research of gallbladder and common bile duct stones treated by LC and LCBDE]. *Zhongguo Putongwaiké Zazhi.* 2010;19:843-5.
- Ding G, Cai W, Qin M. Single-stage vs. two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:947-51.
- ElGeidie AA, ElEbidy GK, Naeem YM. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for management of common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2011a;25:1230-7.
- ElGeidie AA, ElShobary MM, Naeem YM. Laparoscopic exploration versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: a prospective randomized trial. *Dig Surg.* 2011b;28:424-31.
- Ferulano GP, Dilillo S, D'Ambra M, Lionetti R, Silverio PD, Capasso S, et al. Laparoscopic one-stage vs endoscopic plus laparoscopic management of common Bile duct stones – a prospective randomized study. In: *lancu C (Ed.). Advances in endoscopic surgery. InTech; 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-endoscopic-surgery/laparoscopic-one-stage-vs-endoscopic-plus-laparoscopic-management-of-common-bile-duct-stones-a-prosp>.*
- Hammarstrom LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I. Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. *Br J Surg.* 1995;82(11):1516-21.
- Hong DF, Xin Y, Chen DW. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surgical Endoscopy* 2006;20(3):424-7.
- Kapoor R, Kaushik SP, Saraswat VA, Choudhuri G, Sikora SS, Saxena R, et al. Prospective randomized trial comparing endoscopic sphincterotomy followed by surgery with surgery alone in good risk patients with choledocholithiasis. *HPB Surg.* 1996;9(3):145-8.
- Koc B, Karahan S, Adas G, Tural F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2013;206(4):457-63.
- Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc.* 2006;20(3):419-23.
- Li FL. [Comparison of two treatments on cholelithiasis with common bile duct stone: 82 cases]. *Zhongguo Putong Waiké Zazhi.* 2012;8:1019-20.
- Li YH. [Laparoscopic cholecystectomy combined treatment of gallbladder stone with different methods of common bile duct stones]. *Henan Waikexue Zazhi.* 2010;16:7-9.
- Liao LK. Minimally invasive treatment of cholecystolithiasis with choledocholithiasis in controlled clinical study. *Zhongguo Yiyao Zhanan.* 2010;8:60-1.
- Lv F, Zhang S, Ji M, Wang Y, Li P, Han W, et al. Single-stage management with combined tri-endoscopic approach for concomitant cholecystolithiasis and choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2016;30:5615-20.
- Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg.* 2006;244:889-93.
- Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg.* 2005;242 (2):188-92.
- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ.* 1987;294(6570):470-4.
- Noble H, Tranter S, Chesworth T, Norton S, Thompson MD. A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009;19(6):713-20.
- Pi Y, Chen DJ, Chen ZD, et al. [The clinical research of laparoscopic choledochotomy vs endoscopic sphincterotomy combined with laparoscopic cholecystectomy in the treatment of common bile duct stones]. *Linchuang Waiké Zazhi.* 2008;16:392-394.
- Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet.* 1998;351(9097):159-61.
- Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy.* 2006;38:779-86.
- Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schecter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomised trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg.* 2010;145(1):28-33.
- Sgourakis G, Karaliotas K. Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva Chir.* 2002;57(4):467-74.
- Shen HJ, Chen GY. [Clinical analysis of the therapeutic effect of cholelithiasis and common bile duct by three kind of surgical methods]. *Gandanyí Waiké Zazhi.* 2012;1(24):33-35.
- Stain SC, Cohen H, Tsuishoysha M, Donovan AJ. Choledocholithiasis. Endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration. *Ann Surg.* 1991;213 (6):627-34.

Stiegmann GV, Goff JS, Mansour A, Pearlman N, Reveille RM, Norton L. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. *Am J Surg.* 1992;163(2): 227-30

Suc B, Escat J, Cherqui D, Fourtanier G, Hay JM, Fingerhut A, et al. Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones: a multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Arch Surg.* 1998;133(7):702-8.

Targarona EM, Perez Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, et al. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gall bladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi in high risk patients. *Lancet.* 1996;347:926-9.

Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, et al. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Ann Surg.* 2012;255:435-9.

Apêndice F. Bases de dados pesquisadas pelas revisões sistemáticas

Estudo	Li <i>et al.</i> , 2019	Singh e Kilambi, 2018	Ajayi <i>et al.</i> , 2015	Zhu <i>et al.</i> , 2015	Liu <i>et al.</i> , 2014	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014	Dasari <i>et al.</i> , 2013	Lu <i>et al.</i> , 2012	Clayton <i>et al.</i> , 2006
Medline	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Embase	+		+	+	+	+	+	+	
Science Citation Index	+	+	+	+		+	+	+	
Web of science		+				+			+
Google Scholar		+				+			
The Cochrane Library		+	+	+		+	+	+	
Chinese Biomedical Literature database (CBM)					+				
China National Knowledge Infrastructure (CNKI)					+				
Current Contents Connect						+			
Science Direct						+			
Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register							+		

Apêndice G. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Li et al., 2019
Características gerais	Objetivos: comparar a efetividade e segurança da estratégia CL+ELDBC e CL+CPRE no tratamento dos cálculos na vesícula biliar e ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase e Science Citation Index.
	Data da busca: dezembro de 2017.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	População: pacientes com cálculos na vesícula e ducto biliar comum concomitantemente.
	N (estudos): 11.
	N (pessoas): 1.338 (666 no grupo da CL+ELDBC e 672 no grupo da CL+CPRE).
Resultados	Retirada dos cálculos do DBC
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (91,59% vs. 85,74%; RR = 1,06; IC 95% = 0,99 a 1,14; valor-p = 0,12; I^2 = 70%, valor-p = 0,0002).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (14,20% vs. 13,93%; RR = 1,03; IC 95% = 0,79 a 1,34; valor-p = 0,81; I^2 = 0%, valor-p = 0,77).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,16% vs. 0,96%; RR = 0,30; IC 95% = 0,06 a 1,41; valor-p = 0,13; I^2 = 0%, valor-p = 0,80).
	Cálculos retidos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (7,11% vs. 7,88%; RR = 0,91; IC 95% = 0,57 a 1,47; valor-p = 0,71; I^2 = 0%, valor-p = 0,52).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (6,71% vs. 8,67%; RR = 0,80; IC 95% = 0,55 a 0,16; valor-p = 0,23; I^2 = 36%, valor-p = 0,13).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (WMD = 1,24; IC 95% = 3,57 a 1,09, valor-p = 0,30; I^2 = 98%, valor-p < 0,0001).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (WMD = 25,42, IC 95% = 22,38 a 73,22, valor-p = 0,30; I^2 = 98%, valor-p < 0,0001).
Conclusão	A CL+ELDBC é segura e eficaz para o tratamento de pacientes com colelitíase e coledocolitíase concomitantemente, evitando a necessidade de mais de um procedimento.
Notas	Só incluiu artigos em inglês. Foi observada assimetria no <i>funnel plot</i> , o que indica presença de viés de publicação.
Referência	Li ZQ, Sun JX, Li B, Dai XQ, Yu AX, Li ZF. Meta-analysis of single-stage versus two-staged management for concomitant gallstones and common bile duct stones. J Minim Access Surg. 2019. [Epub ahead of print]

Estudo	Singh e Kilambi, 2018
Características gerais	Objetivos: comparar o tratamento de único estágio (CL+ELDBC) com o tratamento em dois estágios (CPRE+CL) para colelitíase associada a coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática e metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios randomizados controlados.
	Bases de dados: PubMed/Medline, Web of science, Science Citation Index, Google scholar e Cochrane Central Register of Controlled trials
	Data da busca: junho de 2017.
	Intervenções: ELDBC vs. CPRE+CL.
	População: pacientes com cálculos concomitantemente na vesícula biliar e no ducto biliar comum.
	N (estudos): 11.
	N (pessoas): 1.513 (751 – ELDBC e 762 – CPRE+CL; 11 estudos).
Resultados	Sucesso técnico
	A ELDBC obteve sucesso em 88,1% dos pacientes e o CPRE+CL em 82,2%.
	Falha de procedimento
	A ELDBC proporcionou taxas inferiores de falha de procedimento em relação à CPRE+CL (OR = 0,59; IC 95% = 0,38 a 0,93, valor-p = 0,02).
	Tempo de internação
	A ELDBC proporcionou menor tempo de internação em relação à CPRE+CL (4,9 vs. 6,5; MD = -1,63; IC 95% = - 3,23 a - 0,03, valor-p = 0,05).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,3% ELDBC vs. 0,9% CPRE+CL; OR = 0,37; IC 95% = 0,09 a 1,51, valor-p = 0,17).
	Morbidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (13,9% ELDBC vs. 14,6% CPRE+CL; OR = 0,97; IC 95% = 0,70 a 1,33, valor-p = 0,84).
	Custo
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MD = -379,13; IC 95% = -784,80 a 111,2, valor-p = 0,13).
	Número de procedimentos por paciente
	Apenas dois estudos relataram o número de procedimentos e encontraram um número significativamente maior de procedimentos em CPRE+CL.
	Cálculos retidos/recorrentes
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (OR = 1,01; IC 95% = 0,38 a 2,73, valor-p = 0,98).
	Qualidade de vida
	Apenas um estudo reportou dados sobre qualidade de vida e não demonstrou diferença entre os grupos.
Conclusão	A ELDBC é uma estratégia preferível para o tratamento de cálculos concomitantemente no ducto biliar comum e na vesícula biliar em termos de sucesso e tempo de internação que a CPRE+CL quando há capacidade técnica, tempo de operação e instrumentos disponíveis.
Notas	Os estudos têm alta taxa de exclusão por terem incluído pacientes sob a suspeita de cálculos no DBC, portanto, se fossem incluídos todos os pacientes da análise de ITT, os dados poderiam ser viesados.
Referência	Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. Surg Endosc. 2018;32(9):3763-76.

Estudo	Ajayi <i>et al.</i> , 2015
Características gerais	Objetivos: realizar uma metanálise para comparar as duas estratégias mais comuns de tratamento da colelitíase associada à coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados
	Bases de dados: Medline, Embase, Cochrane e Science Citation Index.
	Data da busca: março 2012.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	População: pacientes com cálculo na vesícula e ducto biliar comum.
	N (estudos): 7.
	N (pessoas): 746 (366 no grupo da ELDBC e 380 no grupo da CPRE).
Resultados	Remoção dos cálculos
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (70,8% vs. 66,8%; OR = 1,23; IC 95% = 0,55 a 2,75; valor-p = 0,61; I^2 = 71%, valor-p = 0,002).
	Morbidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (20,2% vs. 16,6%; RR = 1,23; IC 95% = 0,92 a 1,66; valor-p = 0,17; I^2 = 0%; valor-p = 1,00).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RD = -0,00; IC 95% = -0,02 a 0,01, valor-p = 0,59; I^2 = 0%, valor-p = 1,00).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (MD = -0,31; IC 95% = -1,68 a 1,06, valor-p = 0,66; I^2 = 93%, valor-p < 0,00001).
	Duração do procedimento
	Foi observada uma diferença significativa de tempo de duração do procedimento favorecendo o grupo da ELDBC (MD = -6,83; IC 95% = -9,59 a -4,07, valor-p < 0,00001; I^2 = 0%, valor-p = 0,58).
Conclusão	As duas estratégias terapêuticas apresentadas têm eficácia similar para o tratamento da colelitíase associada à coledocolitíase.
Notas	Não incluiu todos os estudos de interesse.
Referência	Ajayi O, Dimitrov BD, Barry M, Kell M. Meta-analysis of the efficacy of a single stage laparoscopic management versus two-stage endoscopic management of symptomatic gallstones with common bile duct stones. <i>Acta Chir Croatica</i> . 2015;12:19-28.

Estudo	Zhu <i>et al.</i> , 2015
Características gerais	Objetivos: conduzir uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que compararam o tratamento em um estágio com o tratamento em dois estágios para pacientes com cálculos na vesícula e no ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase, Science Citation Index e Cochrane Library.
	Data da busca: agosto 2014.
	Intervenções: tratamento endoscópico (pré-operatório CPRE+CL) vs. exploração laparoscópica do ducto biliar comum (CL+ELDBC).
	População: pacientes com cálculo na vesícula e no ducto biliar comum concomitantemente.
	N (estudos): 8.
	N (pessoas): 1.130 pacientes.
Resultados	Liberação de pedra da CBD
	A estratégia CL+ELDBC possibilitou maior taxa de remoção dos cálculos do ducto biliar comum (90,2% CL+ELDBC vs. 85,7% CPRE+CL; OR = 1,56; IC 95% = 1,05 a 2,33, valor-p = 0,03; I ² = 42%, valor-p = 0,10).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (0,4% CL+ELDBC vs. 2,3% CPRE+CL) e não houve heterogeneidade significativa entre os ensaios (I ² = 0%, valor-p = 0,79)
	Morbidade pós-operatória
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (15,3% CL+ELDBC vs. 14,2% CPRE+CL; OR = 1,12; IC 95% = 0,79 a 1,59, valor-p = 0,52). No entanto, foram observados mais casos de pancreatite no grupo de CPRE+CL (3,50% vs. 0,47%; OR = 0,23, IC 95% = 0,08 a 0,69, valor-p = 0,008) e mais casos de vazamento de bile foram observados no grupo da CL+ELDBC (8,06% vs. 1,29%; OR = 5,27, IC 95% = 2,06 a 13,47, valor-p = 0,0005).
	Conversões para outros procedimentos
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (OR = 0,82; IC 95% = 0,37 a 1,82, valor-p = 0,62; I ² = 51%, valor-p = 0,05).
	O tempo total de operação
	Houve apenas dois ensaios que incluíram informações em relação ao tempo operatório total e desvios-padrão. As estimativas combinadas desses dois estudos revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (MD = -16,78; IC 95% = -27,55 a -6,01, valor-p = 0,002).
	Os períodos de internação hospitalar
	Apenas dois estudos relataram tempo de internação hospitalar e DP. O tempo de permanência hospitalar foi significativamente menor no grupo de CL+ELDBC do que na CPRE+CL.
Conclusão	O tratamento CL+ELDBC para colecisto-coledocolitíase tem mortalidade e taxa de complicações similares ao tratamento CPRE+CL; no entanto, o tratamento CL+ELDBC foi melhor em termos de tempo de intervenção, taxa de remoção de cálculos no ducto biliar comum e tempo total de cirurgia.
Referência	Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, et al. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(5):584-93.

Estudo	Liu <i>et al.</i> , 2014
Características gerais	Objetivos: comparar a efetividade clínica do ELDBC com a EE para o tratamento de cálculos no DBC.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline, Embase, PubMed, CBM e CNKI.
	Data da busca: dezembro de 2012.
	Intervenções: ELDBC vs. EE.
	População: pacientes com coledocolitíase com ou sem colelitíase.
	N (estudos): 15.
	N: 1.410 (708 ELDBC vs. 702 EE).
Resultados	Sucesso do caso
	A ELDBC proporcionou maior taxa de sucesso (92,7% ELDBC vs. 89,1% EE; OR = 1,55, IC 95% = 1,04 a 2,29; P = 0,03; I ² = 13,7%, valor-p = 0,31).
	Casos de pedras retidas
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de pedras retidas (5,1% vs. 6,0%; OR = 0,87, IC 95% = 0,54 a 1,39; valor-p = 0,58; I ² = 0%, valor-p = 0,58).
	Complicações totais
	Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos de complicações (OR = 0,88, IC 95% = 0,64 a 1,2; P = 0,58; I ² = 41,1%, valor-p = 0,05).
	Tempo médio de operação (minutos)
	A ELDBC proporcionou menor duração de procedimento (WMD = -61,84; IC 95% = -114,42 a -9,26; valor-p = 0,02; I ² = 98,8%, valor-p < 0,00001).
	Internação hospitalar (dias)
	A ELDBC proporcionou menor tempo de hospitalização (WMD = -3,32; IC 95% = -5,69 a -0,95; valor-p = 0,006; I ² = 96,8%, valor-p < 0,00001).
Conclusão	O tratamento laparoscópico pode ser mais adequado que o tratamento endoscópico.
Notas	Fontes de dados estreitadas
	Viés de relatório
	Falta de padrões uniformes para avaliação
Referência	Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014;24(5):287-94.

Estudo	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014
Características gerais	Objetivos: comparar a eficácia e a segurança de procedimentos minimamente invasivos para coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline, PubMed, Embase, Current Contents Connect, Cochrane Library, Google Scholar, Science Direct e Web of Science.
	Data da busca: 08/2014.
	Intervenções: CPRE pré-operatória vs. esfínterotomia endoscópica intraoperatória (EEI) vs. ELDBC vs. CPRE pós-operatória.
	População: pacientes com coledocolitíase.
	N (estudos): 15.
	N (pessoas): 1.992.
Resultados	CPRE pré-operatória vs. EEI (N = 632, 5 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa na taxa de depuração do DBC entre os dois grupos (92,08% vs. 94,34%; OR = 0,77; IC 95% = 0,26 a 2,29; $I^2 = 51,91\%$; valor-p = 0,08).
	Tempo de operação
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de operação entre os dois grupos (100,20 min vs. 127,00 min, valor-p = 0,29).
	Incidência de complicações
	Não foi demonstrada diferença significativa na incidência de complicações entre os dois grupos (11,2% vs. 8,4%, OR = 1,35; IC 95% = 0,64 a 2,85).
	Taxa de conversão para cirurgia aberta
	Não foi demonstrada diferença significativa na taxa de conversão para cirurgia aberta entre os dois grupos (3,0% vs. 3,0%, OR = 0,93; IC 95% = 0,35 a 2,46; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,57).
	Tempo de internação
	O grupo da CPRE pré-operatória teve maior tempo de internação (6,1% vs. 3,5% dias, valor-p < 0,01).
	Incidência de complicações associadas
	O grupo da CPRE pré-operatória teve maior incidência de complicações associadas (9,7% vs. 4,2%; OR = 2,40; IC 95% = 1,21 a 4,75; $I^2 = 0\%$; valor-p = 0,711).
	CPRE pós-operatória vs. ELDBC (N = 166, 2 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os dois grupos (73,1% vs. 86,3%, OR = 0,29; IC 95% = 0,02 a -4,42; $I^2 = 82,0\%$; valor-p = 0,02).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade pós-operatória entre os dois grupos (14,8% vs. 17,3%, OR = 0,79; IC 95% = 0,34 a -1,82 $I^2 = 0\%$; valor-p = 0,90).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão para outros procedimentos entre os dois grupos (3,4% vs. 15%, OR = 0,27; IC 95% = 0,01 a -9,4; $I^2 = 77,37\%$; valor-p = 0,04).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de hospitalização entre os dois grupos (5,6 vs. 3,7 dias, valor-p = 0,19).
	Tempo total do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo total do procedimento entre os dois grupos (126,5 vs. 124,4 min, valor-p = 0,90).
	CPRE pré-operatória vs. ELDBC (N = 741, 6 estudos)

Estudo	Nagaraja <i>et al.</i> , 2014
	Taxa de depuração
	Não foi observada diferença significativa em termos de taxa de depuração dos cálculos entre os dois grupos (OR = 0,76; IC 95% = 0,29 a -1,99; I^2 = 59,03%; valor-p = 0,03).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade pós-operatória entre os dois grupos (OR = 0,81; IC 95% = 0,53 a -1,23; I^2 = 0%; valor-p = 0,72).
	Mortalidade
	Não foi demonstrada diferença significativa em mortalidade entre os dois grupos (2,3% vs. 0,4%, OR = 2,25; IC 95% = 0,36 a -13,89; I^2 = 0%; valor-p = 0,79).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão a outros procedimentos entre os dois grupos (OR = 1,73; IC 95% = 0,73 a -4,11; I^2 = 51,17%; valor-p = 0,07).
	Tempo de internação
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de internação entre os dois grupos (5,85 vs. 4,65 dias, valor-p = 0,39).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento entre os dois grupos (133,77 vs. 119,15 min, valor-p = 0,71).
	EEI vs. ELDBC (N = 453, 2 estudos)
	Taxa de depuração
	Não foi demonstrada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os dois grupos (94,3 vs. 90,6%, OR = 1,69; IC 95% = 0,757 a -3,77; I^2 = 10,55%; valor-p = 0,29).
	Morbidade operatória
	Não foi demonstrada diferença significativa em morbidade operatória entre os dois grupos (9,4% vs. 6,3%, OR = 1,53; IC 95% = 0,76 a -3,08).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi demonstrada diferença significativa na conversão para outros procedimentos entre os dois grupos (6% vs. 9%, OR = 0,92; IC95% = 0,423 a -1,995; I^2 = 0%; valor-p = 0,52).
	Tempo de hospitalização
	Não foi demonstrada diferença significativa no tempo de hospitalização entre os dois grupos (3,7 vs. 3,4 dias, valor-p = 0,77).
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento entre os dois grupos (104,2 vs. 95,4 min, valor-p = 0,16).
Conclusão	CPRE pré-operatória não deve ser rotineiramente conduzida.
Notas	
Referência	Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and meta-analysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto- choledocholithiasis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014;21(12):896-901.

Estudo	Dasari <i>et al.</i> , 2013
Características gerais	Objetivos: revisar sistematicamente os benefícios e prejuízos das diferentes abordagens para colelitíase comum.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, Medline, Embase e Science Citation Index Expanded.
	Data da busca: 05/2013.
	Intervenções: tratamento endoscópico (CPRE pré, pós ou intraoperatória) vs. cirurgia aberta + exploração do ducto biliar comum ou cirurgia laparoscópica + exploração laparoscópica do ducto biliar comum.
	População: pacientes adultos (> 18 anos) com colelitíase submetidos a CPRE, cirurgia aberta ou laparoscopia para retirada dos cálculos.
	N (estudos): 16.
	N (pessoas): 1.758 (737 CPRE vs. cirurgia aberta; 621 pré-CPRE vs. laparoscopia; 166 pós-CPRE vs. laparoscopia; 234 CPRE intraoperatória vs. CLEDB).
Resultados principais	<u>CPRE vs. cirurgia aberta (8 estudos; N = 737)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre CPRE e cirurgia aberta quanto à mortalidade (2,8% vs. 1,3%; OR = 0,51; IC 95% = 0,18 a 1,44; valor-p = 0,20; N = 733; 8 estudos; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,95).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CPRE e cirurgia aberta quanto à morbidade total (OR = 1,12; IC 95% = 0,77 a 1,62; valor-p = 0,55; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,77; N = 733; 8 estudos).
	Pedras retidas após intervenção primária
	Os pacientes no grupo da cirurgia aberta tiveram menos pedras retidas (OR = 0,36; IC 95% = 0,21 a 0,62; valor-p = 0,0002; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,74; N = 609; 7 estudos).
	Falha do procedimento
	Sete ensaios encontraram um risco significativamente menor de falha para completar o procedimento no grupo de cirurgia aberta em comparação com o grupo CPRE (OR = 0,31; IC 95% = 0,19 a 0,51; valor-p = 0,00001; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,85).
	Qualidade de vida
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida.
	Duração do procedimento
	Dois estudos relataram a duração do procedimento, entretanto, como não são paramétricos, eles não puderam ser submetidos à metanálise.
	Internação hospitalar
	Todos, exceto um, relataram esses dados, entretanto, como não são paramétricos, eles não puderam ser submetidos à metanálise.
	Custos
	Dois estudos reportaram os custos. Um relatou diferença significativa favorecendo CPRE (valor-p < 0,007); o outro relatou uma diferença não significativa entre os grupos cirúrgico e endoscópico.
	<u>CL+LEDBC vs. CPRE pré-operatória + CL (5 estudos; N = 621)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto à mortalidade (OR = 0,72; IC 95% = 0,12 a 4,33; valor-p = 0,72; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,66, N = 580).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto morbidade (OR = 1,28; IC 95% = 0,80 a 2,05; valor-p=0,31; $I^2 = 0,0\%$; valor-p = 0,62, N = 580).
	Pedras retidas após intervenção primária

Estudo	Dasari <i>et al.</i> , 2013
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto a pedras retidas (OR = 0,79; IC 95% = 0,45 a 1,39; valor-p = 0,42; I^2 = 0,0%; valor-p = 0,42, N = 580).
	Falha do procedimento
	Um número reduzido de falhas foi encontrado no LCBDE (26/285) em comparação com o grupo pré-operatório de CPRE (49/295) (efeitos aleatórios de HM OR = 0,51; IC 95% = 0,16 a 1,59; valor-p = 0,25; I^2 = 56%; valor-p = 0,06).
	Conversão para cirurgia aberta
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CPRE pré-operatória + CL quanto à conversão para cirurgia aberta (MH OR = 1,20; IC 95% = 0,40 a 3,60, valor-p = 0,75; I^2 = 41%).
	Qualidade de vida
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida, além de um estudo que não observou diferença significativa.
	Duração do procedimento
	Dois ensaios clínicos randomizados relataram a duração do procedimento. Um estudo relatou um tempo mediano de procedimento no grupo de cirurgia de 90 (70 a 310) minutos e 105 (60 a 255) minutos no grupo CPRE. O outro estudo relatou tempo médio de procedimento de 174 minutos (DP $\pm$ 67) no grupo de cirurgia em comparação com 183 (DP $\pm$ 39) minutos no grupo CPRE (valor-p = 0,44).
	Internação hospitalar
	Dois estudos relataram uma diferença significativa em favor do braço somente cirúrgico com valor-p < 0,05 e valor-p < 0,001.
	Outros três estudos relataram mediana de internação pós-operatória total, mas não encontraram diferença significativa entre os dois grupos.
	Custos
	Apenas um estudo comparou os custos e não houve diferença significativa nas taxas totais entre os dois grupos de intervenção.
	<u>CL+LEDBC vs. CL+CPRE pós-operatória (2 estudos; N = 166)</u>
	Mortalidade
	Não houve mortes relatadas em nenhum dos dois estudos
	Total morbidade
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória quanto à morbidade total (OR = 1,16; IC 95% = 0,50 a 2,72; valor-p = 0,73).
	Pedras retidas após intervenção primária
	Houve uma diferença significativa (na análise de efeito fixo) no número de participantes com pedras retidas entre os dois braços: 7/81 CL+LEDBC vs. 21/85 CL+CPRE (OR = 0,28; IC 95% = 0,11 a 0,72; valor-p = 0,008). No entanto, na análise de efeitos aleatórios, essa diferença não é significativa (OR = 0,25; IC 95% = 0,04 a 1,65; valor-p = 0,15, I^2 = 62%).
	Falha do procedimento
	Metanálise demonstrou heterogeneidade acentuada (I^2 = 0%) sem diferença significativa entre os dois grupos análise de efeito fixo (OR = 0,47; IC 95% = 0,21 a 1,06), bem como análise de efeito aleatório (OR = 0,33; IC 95% = 0,02 a 4,31).
	Conversão para cirurgia aberta
	Não houve diferença significativa na proporção de participantes que foram submetidos a conversão para cirurgia aberta entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória (M-H efeito fixo OU 1,77; IC 95% = 0,23 a 13,81), P = 0,58 (Análise 4.4).
	Qualidade de vida
	Não foram encontrados dados sobre qualidade de vida.
	Duração do procedimento
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC e CL+CPRE pós-operatória quanto à duração do procedimento.
	Em um, a duração mediana foi de 90 (25 a 310) minutos para CL+LEDBC vs. 105 (60 a 255) minutos para CL+CPRE pós-operatória (P = 0,1). E outro relatou duração de 158,8 minutos para CL+LEDBC e 147,9 minutos para CL+CPRE pós-operatória (P = 0,49).
	Internação hospitalar
	Ambos os estudos relataram uma estadia mais curta em CL+LEDBC. Em um estudo 1 dia <i>versus</i> 3,5 dias (valor-p = 0,0001) e em outro 6,4 dias <i>versus</i> 7,7 dias (sem referência ao valor-p).

Estudo	Dasari <i>et al.</i> , 2013
	Custos
	Os custos não foram relatados.
	<u>CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória (1 estudo; N = 234)</u>
	Mortalidade
	Nenhuma morte foi relatada nas duas intervenções.
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a morbidade (6/141 CL+LEDBC vs. 8/93 CL+CPRE; OR = 0,47; IC 95% = 0,16 a 1,41; valor-p = 0,18).
	Pedras retidas
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a pedras retidas (6/141 CL+LEDBC vs. 6/93 CL+CPRE; valor-p = 0,46).
	Falhas de procedimento
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a falhas de procedimento (OR = 0,88; IC 95% = 0,19 a 4,01; valor-p = 0,10).
	Conversão para cirurgia aberta
	Não foi observada diferença significativa entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE intraoperatória quanto a conversão para cirurgia aberta (15/141 CL+LEDBC vs. 8/93 CL+CPRE; valor-p = 0,61).
	Qualidade de vida
	Não foi encontrado dado sobre qualidade de vida.
	Duração do procedimento
	O ensaio clínico randomizado incluído relatou que não houve diferença significativa nos tempos cirúrgicos entre CL+LEDBC vs. CL+CPRE. O tempo médio processual no grupo cirúrgico foi de 133,83 (DP ± 58,24) minutos em relação à média intraoperatória do CPRE, tempo de 140,32 (DP ± 56,55) minutos.
	<u>CL+LEDBC em um estágio vs. CL+CPRE pós-operatória ou CPRE pré-operatória + CL em dois estágios (7 estudos)</u>
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade (OR = 0,72; IC 95% = 0,12 a 4,33; valor-p = 0,72; N = 746).
	Morbidade
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à morbidade (OR = 1,25; IC 95% = 0,83 a 1,89; valor-p = 0,29; N = 746).
	Pedras retidas
	Os pacientes no grupo de único estágio tiveram menos pedras retidas. Essa diferença não foi significativa no modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,58; IC 95% = 0,28 a 1,22, valor-p = 0,15; I ² = 36%), mas foi significativa em um modelo de efeito fixo (OR = 0,59; IC 95% = 0,37 a 0,94, valor-p = 0,03).
	Falha ao concluir o procedimento
	O procedimento planejado foi completado com sucesso em mais participantes em estágio único (37 falhas em 366 participantes) em comparação com o procedimento de dois estágios (70 falhas em 380 participantes). Essa diferença é estatisticamente significativa e favorece o procedimento de estágio único com um modelo de efeito fixo (M-H OR = 0,50; IC 95% = 0,33 a 0,77; valor-p = 0,002, I ² = 58%), mas a diferença não foi significativa com um modelo de efeitos aleatórios (OR = 0,49; IC 95% = 0,20 a 1,18; valor-p = 0,11).
	Conversão para cirurgia aberta
	Não houve diferença significativa entre os dois grupos (OR = 1,49; IC 95% = 0,80 a 2,77; valor-p = 0,21).
Conclusão	A cirurgia aberta e laparoscópica parece tão eficaz e segura quando as técnicas endoscópicas para retirada dos cálculos do ducto biliar comum.
Notas	Não houve dados suficientes para realizar uma metanálise de tempo de internação, qualidade de vida e custo. Todos os ECRs incluídos apresentaram alto risco de viés.
Referência	Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD003327.

Estudo	Lu et al., 2012
Características gerais	Objetivos: avaliar a eficácia do tratamento em duas fases em comparação ao tratamento em uma fase para cálculos na vesícula associados a cálculos do ducto biliar comum.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Science Citation Index.
	Data da busca: setembro 2011.
	Intervenções: CL+CPRE vs. CL+ELDBC
	População: Pacientes com colelitíase e coledocolitíase.
	N (estudos): 7.
	N (pessoas): 787.
Resultados	Liberação de pedra da CBD
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de depuração dos cálculos (78,8% CL+CPRE vs. 87,2% CL+ELDBC; RD = -0,10; IC 95% = -0,24 a 0,04; valor-p = 0,17; I ² = 82%, valor-p < 0,00001).
	Morbidade pós-operatória
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de morbidade pós-operatória (15,2% CL+CPRE vs. 19% CL+ELDBC; RR = 0,79; IC 95% = 0,58 a 1,10, valor-p = 0,16; I ² = 0%, valor-p = 0,99).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de mortalidade (RR = 2,19, IC 95% = 0,33 a 14,67, valor-p = 0,42; I ² = 0%, valor-p = 0,88).
	Conversão para outros procedimentos
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de conversão para outros procedimentos (13,9% CL+CPRE vs. 12,0% CL+ELDBC; RR = 1,21, IC 95% = 0,54 a 2,70, valor-p = 0,39; I ² = 57%, valor-p = 0,03).
	Tempo de internação hospitalar
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de tempo de hospitalização (MD = 0,99; IC 95% = -1,59 a 3,57, valor-p = 0,45; I ² = 98%, valor-p < 0,001).
	Duração do procedimento
	Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de duração do procedimento (MD = 12,14, IC 95% = -1,83 a 26,10, valor-p = 0,09; I ² = 0%, valor-p = 0,92).
	Custos de hospitalização
	Apenas um estudo relatou o custo de hospitalização, entretanto não houve diferença significativa no total das taxas de hospitalização entre os dois grupos.
	Aceitação do paciente e escores de qualidade de vida
	Apenas um estudo relatou a aceitação do paciente e a qualidade de vida. Entretanto, o estudo não forneceu dados específicos.
Conclusão	O procedimento em um estágio é equivalente em desfechos clínicos ao procedimento em dois estágios.
Notas	Limitações:
	A análise do gráfico de funil detectou viés de publicação, que resulta em sobre-representação de estudos significativos ou positivos.
	Presença de heterogeneidade significativa em três desfechos, incluindo liberação de pedra da CBD, a conversão para outros procedimentos e o tempo de internação hospitalar, o que pode influenciar a confiabilidade e a validade das conclusões até certo ponto.
	Restrição de incluir apenas estudos publicados em inglês.
Referência	Lu J, Cheng Y, Xiong XZ, Lin YX, Wu SJ, Cheng NS. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. World J Gastroenterol. 2012;18(24):3156-66.

Estudo	Clayton <i>et al.</i> , 2006
Características gerais	Objetivos: comparar a eficácia e a segurança da CPRE associada a cirurgia e cirurgia para o tratamento de coledocolitíase.
	Métodos: revisão sistemática com metanálise.
	Tipos de estudos incluídos: ensaios clínicos randomizados.
	Bases de dados: Medline e ISI-Web of Science.
	Data da busca: 03/2006.
	Intervenções: cirurgia vs. CPRE + cirurgia (juntou cirurgia laparoscópica e aberta no mesmo grupo).
	População: pacientes com coledocolitíase.
	N (estudos): 12.
	N (pessoas): 1.357 (652 CPRE vs. 705 cirurgia).
Resultados	Sucesso na liberação do duto
	Não foi observada diferença significativa em termos de depuração dos cálculos entre os grupos (77,1% CPRE + cirurgia vs. 80,1% cirurgia; OR = 0,85; IC 95% = 0,64 a 1,12; valor-p = 0,250).
	Mortalidade
	Não foi observada diferença significativa em termos de mortalidade entre os grupos (1,7% CPRE + cirurgia vs. 0,9% cirurgia; RR = 1,79; IC 95% = 0,66 a 4,83; valor-p = 0,250).
	Morbidade total
	Não foi observada diferença significativa em termos de morbidade total entre os grupos (16,3% CPRE + cirurgia vs. 18,2% cirurgia; RR = 0,89; IC 95% = 0,71 a 1,13; valor-p = 0,350).
	Morbidade grave
	Não foi observada diferença significativa em termos de morbidade grave entre os grupos (8,9% CPRE + cirurgia vs. 6,1% cirurgia; RR = 1,34; IC 95% = 0,92 a 1,97; valor-p = 0,130).
	Necessidade de procedimentos adicionais
	Não foi observada diferença significativa em termos de necessidade de procedimentos adicionais entre os grupos (12,5% CPRE + cirurgia vs. 8,2% cirurgia; OR = 1,37; IC 95% = 0,82 a 2,29; valor-p = 0,230).
Conclusão	Ambos as intervenções proporcionam resultados similares.
Notas	Apenas quatro randomizaram mais de 50 pacientes para o grupo. Existe um risco significativo de um erro tipo 2 em cada tentativa individual.
Referência	Clayton ES, Connor S, Alexakis N, Leandros E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. <i>Br J Surg.</i> 2006;93(10):1185-91.

Apêndice H. Características gerais dos estudos econômicos incluídos

Estudo	Mattila <i>et al.</i>, 2017
Características gerais	Objetivos: examinar retrospectivamente os desfechos e custos hospitalares da CL+ELDBC comparada à CL+CPRE.
	Métodos: estudo retrospectivo de custos e desfechos.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: custo, sucesso do tratamento, morbidade pós-operatória e tempo de hospitalização pós-operatória.
	População: pacientes em tratamento eletivo para coledocolitíase.
	N: 217 (97 CL+ELDBC vs. 120 CL+CPRE).
	País: Finlândia.
	Ano-base dos custos: 2014.
Resultados	Custos
	No caso geral, o custo médio hospitalar do CL+ELDBC e CL+CPRE foi similar (6,785 EUR vs. 6,913, valor-p = 0,806). A exploração transcística laparoscópica foi associada ao menor custo quando comparada à abordagem transductal (5,455 EUR vs. 9,364, valor-p < 0,001) ou CPRE (6,913 EUR, valor-p = 0,02). O custo associado a dispositivos descartáveis foi significativamente maior no grupo da CPRE (739 EUR vs. 526; valor-p < 0,001).
	Taxa de sucesso
	A taxa de remoção de cálculos observada foi de 96,9%, 97,0% e 98,3% para a abordagem transcística, transductal e endoscópica, respectivamente (valor-p = 0,79).
	Morbidade pós-operatória
	A taxa de morbidade pós-operatória foi de 15,5% vs. 7,5% (valor-p = 0,64) para a CL+ELDBC e CL+CPRE, respectivamente.
	Tempo de internação
	O tempo de internação mediano foi de 2 dias vs. 4,5 dias para a CL+ELDBC e CL+CPRE, respectivamente (valor-p < 0,001).
	Conversão para procedimento aberto
	Não foi observada diferença significativa entre os grupos (8,2% vs. 13,3%; valor-p = 0,36).
	Duração do procedimento
	A duração mediana do procedimento em duas etapas foi significativamente menor do que do procedimento em uma etapa (150 min vs. 112 min; valor-p < 0,001).
	Taxa de readmissão hospitalar
	A taxa de readmissão hospitalar foi significativamente superior no grupo da ELDBC (19,6% vs. 5,8%; valor-p = 0,002) devido à remoção mais frequente do tubo T e CPRE pós-operatória.
Conclusão	A abordagem laparoscópica transcística resultou em alta taxa de sucesso, menos procedimentos por paciente, tempo de hospitalização menor e custo mais baixo do que o procedimento CL+CPRE.
Notas	Não é uma avaliação de custo-efetividade propriamente dita, mas reportou os custos hospitalares e a efetividade das estratégias concorrentes. Conclui sobre a superioridade do procedimento em uma etapa, mas deixa dúvida devido a alguns dos resultados de efetividade que não foram foco do estudo.
Referência	Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study. BMC Surg. 2017;17:79.

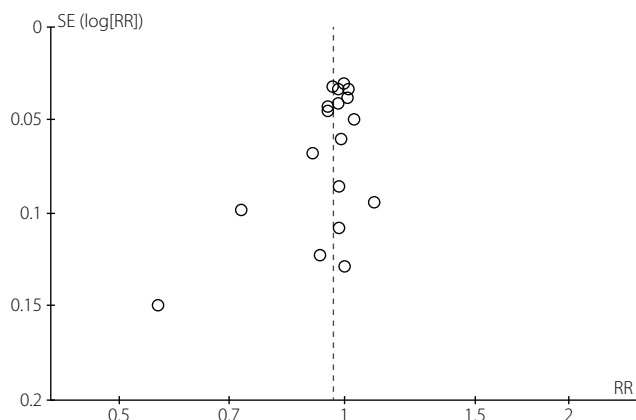
Estudo	Bansal <i>et al.</i> , 2014
Características gerais	Objetivos: comparar a taxa de sucesso e custo-efetividade da estratégia de tratamento em uma etapa com a estratégia em duas etapas para cálculos na vesícula biliar e ducto biliar comum concomitantemente.
	Métodos: ensaio clínico randomizado controlado.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: remoção de cálculos e custo.
	População: pacientes com colelitíase e coledocolitíase.
	N: 168 (84 em cada grupo).
	País: Índia.
	Ano-base dos custos: 2012.
Resultados	Remoção de pedras do DBC
	A taxa de remoção de pedras do DBC foi similar entre os grupos (91,7 vs. 88,1%).
	Sucesso do tratamento CL + limpeza do ducto
	A taxa de sucesso do tratamento foi similar entre os grupos (88,1% vs. 79,8%; valor-p = 0,20).
	Mortalidade
	A taxa de mortalidade foi similar entre os dois grupos (0 vs. 3; valor-p = 0,5).
	Duração do procedimento
	A duração do procedimento foi significativamente maior no grupo da CL+ELDBC (135,7 ± 36,6 vs. 72,4 ± 27,6 min; valor-p ≤ 0,001).
	Tempo de hospitalização
	O tempo de hospitalização foi significativamente menor no grupo da CL+ELDBC (4,6 ± 2,4 vs. 5,3 ± 6,2 dias; valor-p = 0,03).
	Número de procedimentos
	O grupo da CL+CPRE teve número significativamente maior de procedimentos realizados (1 vs. 2,4; valor-p < 0,001).
	Custo
	O grupo da CL+CPRE teve custo significativamente maior de tratamento (394,10 vs. 506,50; valor-p < 0,001).
Conclusão	Os dois grupos tiveram dados de eficácia e segurança similares, mas a CL+ELDBC foi superior em termos de tempo de hospitalização, necessidade de menos procedimentos e custo-efetividade. A ELDBC foi considerada dominante considerando o número de pacientes sem eventos no pós-operatório.
Notas	
Referência	Bansal VK, Misra MC, Rajan K, Kilambi R, Kumar S, Krishna A, et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. Surg Endosc. 2014;28(3):875-85.

Estudo	Brown <i>et al.</i>, 2011
Características gerais	Objetivos: determinar a estratégia mais custo-efetiva para pacientes com colelitíase sintomática e possível coledocolitíase.
	Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade.
	Intervenções: CPRE pré-operatória + CL vs. CL/CIO+ELDBC vs. LC+CPRE pós-operatória vs. LC/CIO+CPRE pós-operatória.
	Desfecho: dias de internação evitados.
	População: o caso-base é uma mulher de 65 anos que se apresenta à emergência com colelitíase sintomática com 10% de chance de ter coledocolitíase.
	País: EUA.
	Ano-base do custo: 2006.
Resultados	A estratégia CL/CIO+CPRE pós-operatória foi considerada dominante sobre as outras alternativas terapêuticas entre probabilidades de 4% a 100% de coledocolitíase. Se a probabilidade de coledocolitíase fosse 0%, somente o LC seria o mais econômico.
Conclusão	A estratégia mais custo-efetiva para o tratamento de colelitíase é a CL+CIO. Se cálculos no DBC foram identificados, os pacientes devem ser tratados com CPRE. Para aqueles pacientes com probabilidade de 0% de pedras no DBC, o LC sozinho seguido por gestão expectante é a estratégia mais rentável.
Notas	Muitos pressupostos limitantes foram utilizados. Isso faz com que o modelo escape de um cenário de mundo real.
Referência	Brown LM, Rogers SJ, Cello JP, Brasel KJ, Inadomi JM. Cost-effective treatment of patients with symptomatic cholelithiasis and possible common bile duct stones. <i>J Am Coll Surg.</i> 2011;212(6):1049-1060.e1-7.

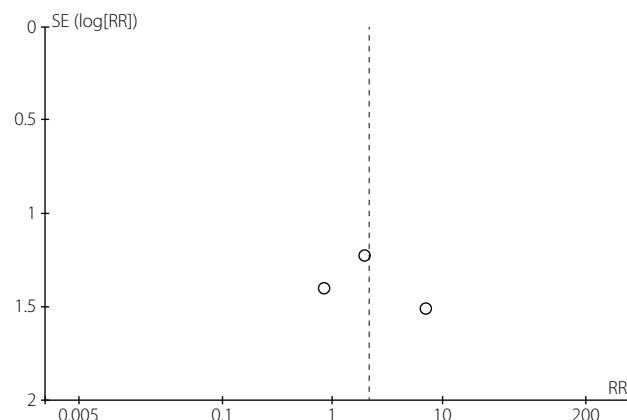
Estudo	Rogers <i>et al.</i> , 2010
Características gerais	Objetivos: comparar os desfechos de pacientes com sinais clássicos, sintomas e exames laboratoriais e abdominais de colelitíase associada a coledocolitíase submetidos à CL+ELDBC ou CL+CPRE.
	Métodos: ensaio clínico randomizado controlado.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE.
	Desfecho: remoção de pedras, tempo de hospitalização, custo de internação, honorários do profissional, cobrança hospitalar, aceite do paciente e qualidade de vida.
	População: pacientes com sinais, sintomas e exames indicativos de colelitíase associada a coledocolitíase.
	N: 122 (61 em cada grupo).
	País: EUA.
Resultados	Remoção de pedras
	A taxa de remoção de pedras foi similar entre os dois grupos.
	Duração do procedimento
	Não foi demonstrada diferença significativa na duração do procedimento nos dois grupos (MD = 9, IC95% = -13 a 27; valor-p = 0,44).
	Tempo de internação
	O tempo desde o primeiro procedimento até a alta foi significativamente menor no grupo da LC+ELDBC [média = 55 SD = (45) horas vs. 98 (83) horas; valor-p = 0,001].
	Cobrança hospitalar
	A cobrança pelos serviços hospitalares foi inferior na média para o grupo da CL+ELDBC, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.
	Honorários profissionais
	Os honorários profissionais foram significativamente menores no grupo da CL+ELDBC [média (SD), \$4820 (1637) vs. \$6139 (1583); valor-p < 0,001].
	Aceitação do paciente
	Os resultados para aceitação do paciente foram similares entre os grupos.
	Qualidade de vida
	Os resultados de qualidade de vida foram similares entre os grupos.
Conclusão	Tanto a CPRE quanto a ELDBC foram eficazes para a detecção e remoção de cálculos do ducto biliar comum e equivalentes em termos de custos totais e cobrança hospitalar. Os honorários profissionais e tempo de internação foram menores para o grupo da ELDBC.
Notas	O número de participantes é relativamente pequeno e não houve cegamento no estudo. Alguns desses resultados, no entanto, apesar de não terem apresentado significância estatística, podem estar indicando uma tendência a ser explorada.
Referência	Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schecter WP, Campbell AR, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. Arch Surg. 2010;145(1):28-33.

Estudo	Poulose <i>et al.</i>, 2007
Características gerais	Objetivos: avaliar a relação de custo-efetividade entre CL+ELDBC comparada à CL+CPRE pós-operatória para coledocolitíase.
	Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade.
	Intervenções: CL+ELDBC vs. CL+CPRE pós-operatória.
	Desfecho: QALY.
	População: o caso-base estudado foi de uma mulher de 18 anos ou mais com colelitíase sintomática e cálculos no ducto biliar comum descoberto durante a CL.
	País: EUA.
	Ano-base do custo: 2004.
Resultados	CPRE foi considerada a intervenção dominante, com uma efetividade de 0,9 QALYs e custo de \$24.300 USD, comparada à ELDBC, com efetividade de 0,88 e custo de \$28.400 USD.
Conclusão	A CPRE é dominante sobre a ELDBC.
Notas	Pressupostos limitantes da avaliação das alternativas terapêuticas podem ter prejudicado o modelo. A mortalidade referente às alternativas terapêuticas não foi considerada. Usou distribuições triangulares quando poderia ter usado distribuições mais adequadas com os dados existentes.
Referência	Poulose BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. Arch Surg. 2007;142(1):43-8; discussion 49.

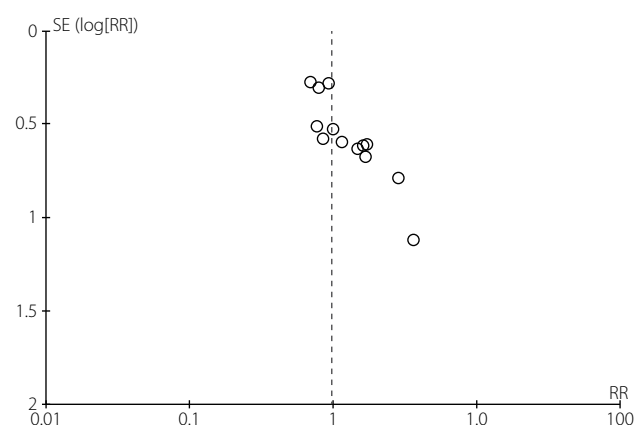
Estudo	Urbach <i>et al.</i>, 2001
Características gerais	Objetivos: avaliar a custo-efetividade relativa de quatro alternativas terapêuticas para pacientes com colelitíase e possível coledocolitíase.
	Métodos: modelo de análise de decisão. Estudo de custo-efetividade.
	Intervenções: CPRE pré-operatória vs. CL+LEDBC vs. CL+CPRE pós-operatória vs. CL.
	Desfecho: casos de cálculos retidos evitados.
	População: pacientes em preparo para cirurgia de colelitíase e possível cálculo no ducto biliar comum.
	País: EUA.
	Ano-base do custo: 2000.
Resultados	A CL sozinha foi considerada a alternativa de menor custo. A CPRE pós-operatória foi dominada pela alternativa de CL+LEDBC. Quando a prevalência de cálculos no ducto biliar comum é menor do que 80%, entretanto, a CPRE pós-operatória é preferível à CPRE pré-operatória.
Conclusão	A LEDBC é uma alternativa custo-efetiva para manejo de cálculos no ducto biliar comum quando comparada a outras estratégias comumente utilizadas.
Notas	Limitações
	Suposições simplificadoras para criar um modelo de decisão de trabalho que pode não capturar muitas das sutilezas que ocorrem na prática clínica.
	Não foram considerados testes de diagnóstico "indeterminados", nem foi permitida a repetição de testes.
	Não foram contabilizadas conversões laparoscópicas para abrir colecistectomia, exceto para o caso de coledocotomia laparoscópica sem sucesso.
	Complicações da colangiografia intraoperatória não foram explicitamente modeladas, pois foram consideradas extremamente incomuns.
	Não foram consideradas complicações de uma CPRE não terapêutica, uma vez que as complicações são mais frequentes após papilotomia.
Referência	Urbach DR, Khajanchee YS, Jobe BA, Standage BA, Hansen PD, Swanstrom LL. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. Surg Endosc. 2001;15(1):4-13.



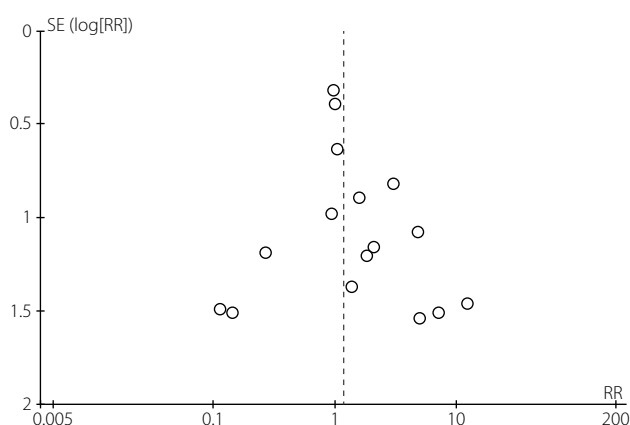
Apêndice I. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à remoção de cálculos do ducto biliar comum



Apêndice K. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à mortalidade

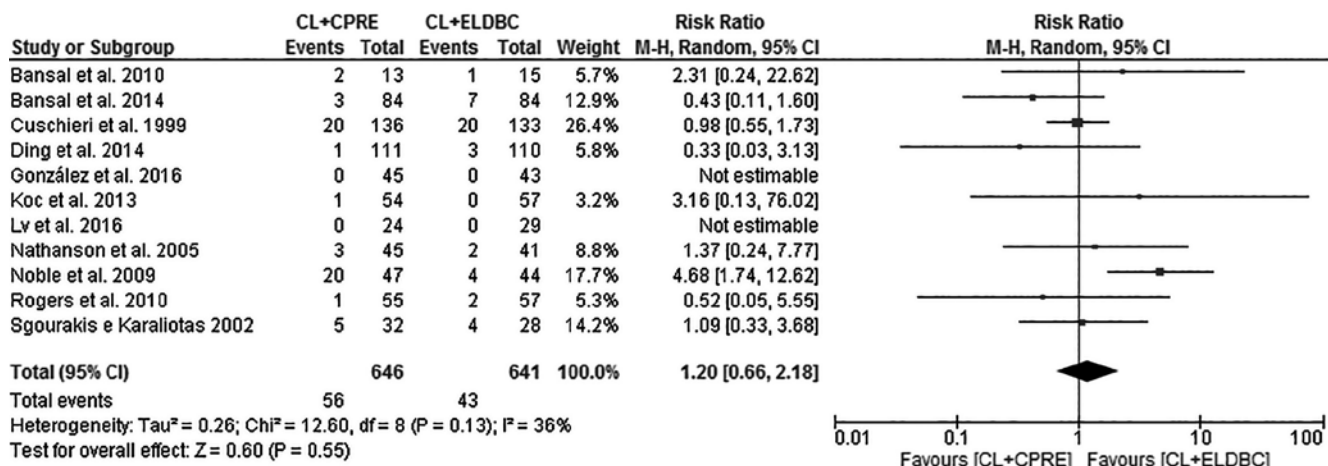


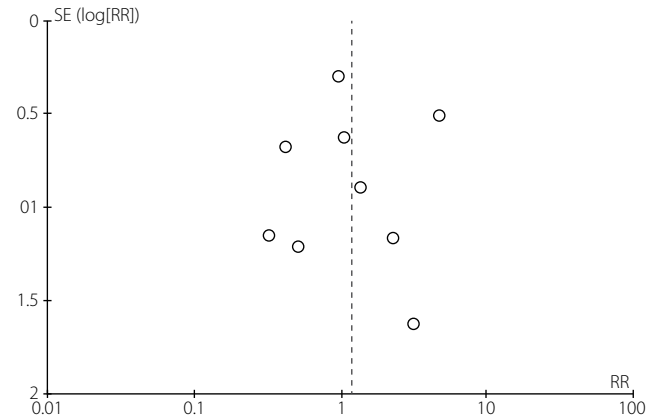
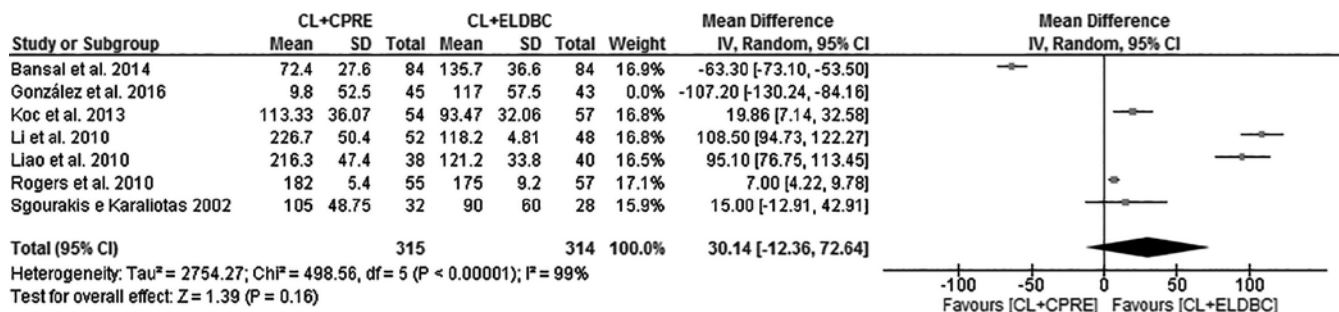
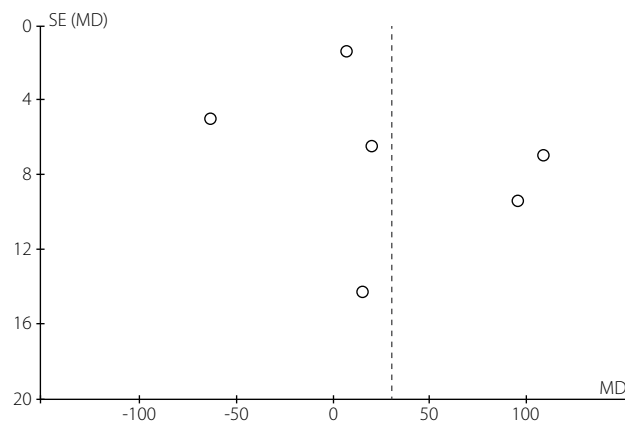
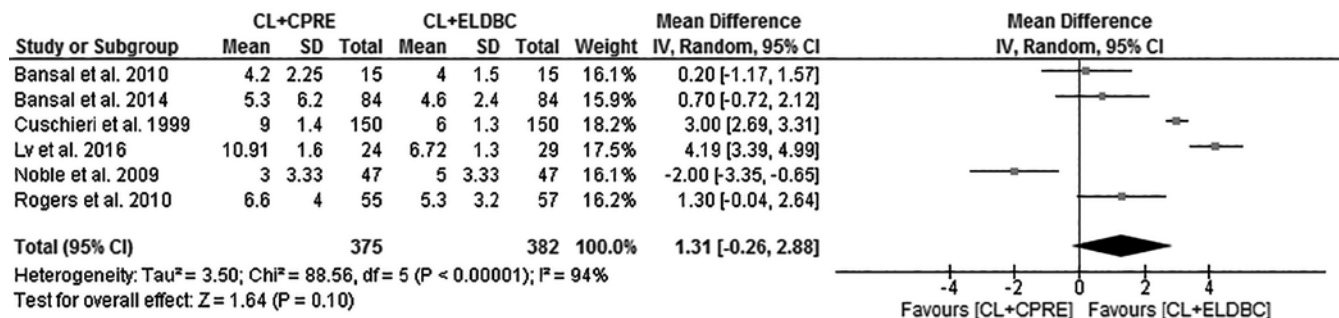
Apêndice J. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à morbidade pós-operatória

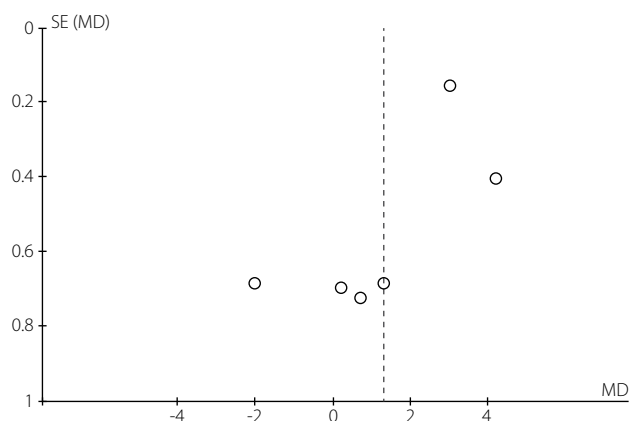


Apêndice L. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto aos casos de cálculos retidos

Apêndice M. Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à conversão a outros procedimentos



Apêndice N. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à conversão a outros procedimentos.**Apêndice O.** Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação à duração do procedimento em minutos**Apêndice P.** Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto à duração do procedimento em minutos.**Apêndice Q.** Metanálise comparando a CPRE com a ELDBC em relação ao tempo de hospitalização.

Apêndice R. Gráfico de funil da metanálise comparando a CPRE com a ELDBC quanto ao tempo de hospitalização.**Apêndice S.** Avaliação AMSTAR

Estudo	1. Foi fornecido um projeto a priori?	2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	11. Os conflitos de interesse foram informados?	Total
Li <i>et al.</i> 2019	-	?	+	-	-	+	+	-	+	+	+	6/11
Singh & Kilambi 2018	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	9/11
Ajayi <i>et al.</i> 2015	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	7/11
Zhu <i>et al.</i> 2015	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	7/11
Liu <i>et al.</i> 2014	-	?	+	-	-	+	-	-	+	+	-	4/11
Nagaraja <i>et al.</i> 2014	-	?	+	-	-	+	-	-	+	-	+	3/11
Dasari <i>et al.</i> 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	10/11
Lu <i>et al.</i> 2012	-	?	+	-	-	+	+	+	+	+	-	6/11
Clayton <i>et al.</i> 2006	-	?	+	-	-	+	-	-	+	-	-	3/11

Apêndice T. Avaliação GRADE para os desfechos explorados via metanálise

Desfecho	Avaliação da qualidade da evidência						Resultado			
	Número de participantes	Risco de viés	Inconsistência	Avaliação indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Intervenção CPRE	Controle ELDBC	RR (IC95%) ou MD (IC95%)	Qualidade da evidência
Remoção de cálculos do DBC	1881	0	-1	0	0	0	829/937	876/944	0,97 (0,93-1,00)	Moderada
Morbidade pós-operatória	1469	0	0	0	-1	-1	104/735	101/634	0,98 (0,76-1,26)	Baixa
Mortalidade	1471	0	0	0	-1	0	6/737	2/734	2,13 (0,46-9,90)	Moderada
Cálculos retidos	1731	0	0	0	-1	0	64/871	50/860	1,17 (0,81-1,69)	Moderada
Conversão a outros procedimentos	1287	0	-1	0	-1	0	56/646	43/641	1,20 (0,66-2,18)	Baixa
Duração do procedimento	717	0	-1	0	-1	0	-	-	10,91 (-30,64-52,47)	Baixa
Tempo de internação	757	0	-1	0	-1	0	-	-	1,31 (-0,26-2,88)	Baixa

Apêndice U. Checklist proposto por Drummond e colaboradores (2015) para a avaliação do relato de estudos econômicos

Estudo	Financiamento	1. A pergunta de pesquisa foi bem definida numa forma que se pode responder? 2. Foi apresentada uma descrição detalhada das alternativas concorrentes? 3. A efetividade dos programas, produtos ou serviços foi estabelecida? 4. Todos os custos e consequências importantes e relevantes foram identificados para cada alternativa? 5. Os custos e consequências foram medidos acuradamente em unidades apropriadas? 6. Os custos e consequências foram valorados com credibilidade? 7. Os custos e consequências foram ajustados no tempo? 8. Uma avaliação incremental de custos e consequências foi realizada? 9. Foi realizada uma análise de sensibilidade? 10. Os resultados do estudo apresentaram todas as questões relevantes para os usuários?										Total
Mattila <i>et al.</i> , 2017	Sem financiamento externo	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	5
Bansal <i>et al.</i> , 2014	ND	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	7
Brown <i>et al.</i> , 2011	National Institute of Health	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	7
Rogers <i>et al.</i> , 2010	National Institute of Health	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	5
Poulose <i>et al.</i> , 2007	Agency for Healthcare Research and Quality	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	6
Urbach <i>et al.</i> , 2001	ND	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	8

ND: Não disponível.



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



doctorpress