

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2017, VOLUME 9, NÚMERO 2 | AUGUST 2017, VOLUME 9, NUMBER 2



Análise de custo-efetividade da terapia renal substitutiva contínua versus intermitente para pacientes graves com lesão renal aguda, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro

Cost-effectiveness analysis of continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients under the perspective of the Brazilian Private Healthcare System

Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF^{V600}: número necessário para tratar (NNT)

Number needed to treat (NNT) comparison between the association of cobimetinib and vemurafenib among other treatment options for metastatic melanoma with braf^{V600} mutation

Custo-efetividade de trimetazidina no tratamento de angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio

Cost-effectiveness of trimetazidine for stable angina treatment in non-responder diabetics after beta blockers, nitrates and calcium channel blockers

Indicadores para avaliação econômica da aquisição hospitalar de medicamentos

Indicators for economic evaluation of drug hospital's acquisition

Registo de saúde eletrônico: contributos para novos modelos organizacionais no sector público da saúde

Electronic health record: contributions to new organizational models in the public health sector

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos

Bioequivalence evaluation of two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release coated tablet administered in fasted and fed conditions in healthy male and female volunteers

Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review

Avaliação econômica de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão sistemática

Evidências econômicas de intervenções em saúde sob a perspectiva do sistema único de saúde: por que e para que produzi-las e utilizá-las?

Economic evidence of health interventions under the perspective of the Brazilian public health system: why and what for can we produce it and use it?

Comentário sobre o artigo "Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil?"

Comment on the article: "Cost-effectiveness threshold: is it needed in Brazil?"



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2017, VOLUME 9, NÚMERO 2 | AUGUST 2017, VOLUME 9, NUMBER 2

EDITOR (Editor)**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 (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

ISPOR Latin America Consortium Executive and Advisory Committee Associate Professor, Internal Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Eliézer Silva

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

Fabiola Sulpino Vieira

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

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

Giácoco 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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

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

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

Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda.

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

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

Assinatura anual internacional: US\$ 100,00

Annual local subscription: R\$ 120,00

Annual international subscription: US\$ 100,00

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

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

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

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
<http://brasil.bvs.br/>

LATINDEX

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

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

151 Soluções para a saúde

Health solutions
Stephen Stefani

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

152 Análise de custo-efetividade da terapia renal substitutiva contínua *versus* intermitente para pacientes graves com lesão renal aguda, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro

Cost-effectiveness analysis of continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients under the perspective of the Brazilian Private Healthcare System
Manuel G. Ramirez, Maristela Carvalho Costa, Milena Daher Macedo Costa

159 Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF^{V600}: número necessário para tratar (NNT)

Number needed to treat (NNT) comparison between the association of cobimetinib and vemurafenib among other treatment options for metastatic melanoma with braf^{v600} mutation
Rodrigo Shimabukuro Ho, Camila Rufino Souza, Jairo Amorim Simões, Marcia Regina Dias Alves

164 Custo-efetividade de trimetazidina no tratamento de angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio

Cost-effectiveness of trimetazidine for stable angina treatment in non-responder diabetics after beta blockers, nitrates and calcium channel blockers
Luiz Antonio Machado Cesar, Camila Pepe, Roberta Arinelli

177 Indicadores para avaliação econômica da aquisição hospitalar de medicamentos

Indicators for economic evaluation of drug hospital's acquisition
Patrícia de Carvalho Mastroianni, Alice Rosa Alves de Oliveira, Tales Rubens de Nadai, Rosa Camila Lucchetta

185 Registo de saúde eletrónico: contributos para novos modelos organizacionais no sector público da saúde

Electronic health record: contributions to new organizational models in the public health sector
Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia, Helena de Jesus Fernandes Ruivo Bernardes

- 198 **Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos**

Bioequivalence evaluation of two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release coated tablet administered in fasted and fed conditions in healthy male and female volunteers

José Predrazzoli-Júnior, Silvana Aparecida Calafati, Edvaldo Capobiango Coelho, Maira Eduarda Zanin, Flôrencia Goltara Duarte, Flávia Tinti Bonetti, Vanessa Dutra, Juliana Loschi, Gabriela Cristina de Lima, Marcelo Gomes Davanço, Daniel Rossi de Campos

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 207 **Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review**

Avaliação econômica de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão sistemática

André Soares Santos, Isabella Piassi Godói, Carlos Eduardo Leal Vidal, Cristina Mariano Ruas

OPINIÃO | OPINION

- 229 **Evidências econômicas de intervenções em saúde sob a perspectiva do sistema único de saúde: por que e para que produzi-las e utilizá-las?**

Economic evidence of health interventions under the perspective of the Brazilian public health system: why and what for can we produce it and use it?

Fabiola Sulpino Vieira

CARTA AO EDITOR | LETTER TO THE EDITOR

- 237 **Comentário sobre o artigo “Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil?”**

Comment on the article: “Cost-effectiveness threshold: is it needed in Brazil?”

André Soares Santos, Cristina Mariano Ruas

240 NOTÍCIAS | NEWS

Soluções para a saúde

Health solutions

A medicina tem experimentado avanços importantes nos últimos anos. Conhecimento do mapa genético e do microambiente biológico tem proporcionado a possibilidade de diagnóstico mais preciso, tratamento mais efetivo, com efeitos colaterais mais controlados. Há poucos dias, foi aprovado um medicamento genial para um câncer hematológico, a leucemia linfocítica aguda, que utiliza um método totalmente personalizado e associa a imunoterapia à engenharia genética. Ao contrário dos medicamentos tradicionais, cada dose é customizada para o paciente com uma logística complexa. É feito em dose única em uma doença em situação em que não existe opção adequada disponível e as taxas de sucesso ultrapassaram 80%. Genial. A má notícia, entretanto, é que custa R\$ 1,5 milhão. Não é o único caso de novos medicamentos com custo elevadíssimo. A maioria, inclusive, não traz resultados tão eloquentes. Evidente que esse “balde de água fria” não pode nos impedir de pensar e articular soluções. Precisamos urgentemente de uma política de saúde preventiva e efetiva, agregada ao acesso a tratamentos de ponta. A decisão de incorporação irrestrita seria irresponsável, uma vez que não podemos esgotar o recurso antes de chegar o próximo paciente.

Esse contexto abre espaço para uma importante reflexão que demanda considerações de toda a sociedade, que deve avaliar questões como precificação realista, tributos sensa-

tos, definição de prioridades, fluxos de acesso transparentes e modelo de desincorporação de tecnologias com ganhos marginais ou inexistentes. Ver a judicialização como saída é um risco grande de aumentar a inequidade, uma vez que privilegia quem sabe demandar e não corrige a raiz do problema. Da mesma forma, o debate parece inócuo se não pautar a erradicação dos desmandos e desvios que assolam a saúde em nosso país.

Este exemplar do JBES traz, além de estudos que mostram que temos condições técnicas de debater os temas de economia da saúde com propriedade, reflexões sobre os conceitos de custo-efetividade e sua aplicabilidade prática e experiência de além mares, de colegas de Portugal.

Os avanços, portanto, devem vir acompanhados de ampla discussão, que só será produtiva se amparada em educação e respeito pela vida. De outra forma, toda conquista médica seguirá sendo ficção científica.

Boa leitura!

Stephen Stefani

Editor-chefe

editor-chefe@jbes.com.br

Análise de custo-efetividade da terapia renal substitutiva contínua *versus* intermitente para pacientes graves com lesão renal aguda, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro

Cost-effectiveness analysis of continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients under the perspective of the Brazilian Private Healthcare System

Manuel G. Ramirez¹, Maristela Carvalho Costa², Milena Daher Macedo Costa³

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p152-8

Palavras-chave:

terapia renal, lesão renal aguda, CRRT, IRRT, custo-efetividade

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é comparar custos e desfechos da Terapia de Substituição Renal Contínua (CRRT) *versus* Hemodiálise Intermitente (IRRT) em pacientes com lesão renal aguda sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde no Brasil. **Métodos:** Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido baseado nos resultados clínicos encontrados no estudo de Ethgen *et al.*, 2015. Este estudo seguiu o padrão CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) para reportar a avaliação econômica. Quando a lesão renal aguda ocorre na UTI, inicia-se a CRRT ou IRRT. Definiu-se que o tempo de internação hospitalar e o tempo em UTI foram os mesmos para as duas modalidades. O modelo também assumiu que, se os pacientes ficassem dependentes de diálise, eles não recuperavam sua função renal e permaneciam em diálise ou evoluíam a óbito. O horizonte do estudo foi de 1 ano, 5 anos (caso-base) e 20 anos. Apenas custos diretos para o sistema privado foram considerados. Para desfechos clínicos (*utilities*), a referência foi o estudo de Klarenbach & Manns, 2009. Conforme diretrizes brasileiras de avaliação de tecnologias em saúde, tanto custos como desfechos foram descontados à taxa de 5% ao ano com análise de sensibilidade na faixa de 0% a 10% ao ano. Além disso, foram realizadas duas análises de sensibilidade: uma univariada e outra determinística bivariada considerando os dois parâmetros-chave que diferenciam CRRT de IRRT: a diferença de custo de implementação por dia e o risco cumulativo de dependência de diálise. Ambas as análises foram rodadas com o horizonte de tempo de 1 ano, 5 anos e de tempo total de vida. Para determinar se o tratamento era custo-efetivo, conforme práticas locais, utilizou-se o limiar de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita*, qual seja R\$ 84.741 (3 x R\$ 28.247). **Resultados:** Quando se compara CRRT à IRRT para o tratamento inicial da lesão renal aguda, CRRT é dominante *versus* IRRT a partir de 17 meses de tratamento. Com base nas premissas deste estudo, a coorte de pacientes inicialmente tratada com CRRT tem melhores desfechos clínicos (QALYs – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) e custos totais de tratamento mais baixos. Pacientes tratados com CRRT têm maior probabilidade de recuperar a função renal. **Conclusão:** Os resultados sugerem que CRRT, quando comparada à IRRT, pode ser considerada uma terapia preferencial, ou seja, apresenta melhores desfechos com menor custo total de tratamento, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde no Brasil.

Recebido em: 13/02/2017. Aprovado para publicação em: 14/06/2017

1. Market Access & HEOR LATAM, Baxter México.

2. Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), RT da nefrologia do Hospital Santa Catarina e Nefrologista do Hospital Sírio-Libanês, doutora em Nefrologia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

3. MBA em Gestão e Administração de Serviços de Saúde.

Conflitos de interesse: O estudo foi desenvolvido pela Baxter. O autor principal não recebeu honorários relativos a esta publicação.

Autor correspondente: Manuel G. Ramirez López de Nava. Av. Presidente Masaryk 111, 4º piso, Chapultepec Morales, México D.F. 11570. Telefones: (+52 55) 9126-5476/ (+521 55) 4554-5273. E-mail: manuel_ramirez@baxter.com

Keywords:

renal therapy, acute kidney injury, CRRT, IRRRT, cost-effectiveness

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to compare the costs and outcomes of Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) versus Intermittent Hemodialysis (IRRT) in patients with acute kidney injury from the perspective of the private healthcare system in Brazil. **Methods:** An analytical decision model was developed based on the clinical results found in the Ethgen *et al.*, 2015 study. Our study followed the CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) to report economic valuation. When acute kidney injury occurs in the ICU, patients are initiated in CRRT or IRRT. It was assumed that the length of hospital stay and ICU are the same for both modalities. The model assumes that once patients become dialysis dependent they do not recover their kidney function and remain on dialysis or die. The study horizon was 1 year, 5 years (base-case) and 20 years. Only direct costs to the private system were considered. The clinical outcomes (utilities) are from the Klarenbach & Manns, 2009 study. According to the Brazilian guidelines for health technology assessment, costs and outcomes were discounted at a rate of 5% per year with a sensitivity analysis in the range of 0% to 10% per year. In addition, two sensitivity analyzes were performed: a one-way, which generated a tornado diagram, and a two-way deterministic one considering the two key parameters that differentiate CRRT from IRRT: the daily implementation cost difference and the cumulative risk of dialysis dependence. We ran both analyzes with the time horizon of 1 year, 5 years and lifetime. According to local practices, we used the threshold of 3 times per capita GDP, that is, R \$ 84,741 (3 x R\$ 28,247) as the threshold for cost-effectiveness. **Results:** When we compare CRRT to IRRT for the initial treatment of acute kidney injury, CRRT is dominant vs. IRRT from 18 months of treatment. Based on our assumptions, the cohort of patients initially treated with CRRT had better clinical outcomes (QALYs – Quality Adjusted Life Year) and lower total costs of treatment. Patients treated with CRRT are more likely to recover renal function. **Conclusion:** The results suggest that CRRT when compared to IRRT can be considered a dominant therapy, that is, it offers better outcomes and lower total treatment costs, under the perspective of the private healthcare system in Brazil.

Introdução

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome clínica ampla e complexa, associada com grave morbimortalidade e que, apesar dos avanços na terapia renal substitutiva, persiste relacionada a um prognóstico ruim. Caracteriza-se por uma redução da função renal que se instala no curso de algumas horas ou dias e é comumente observada em pacientes hospitalizados, especialmente nas condições de doenças mais graves. Com tratamento adequado, a maioria dos pacientes recupera a função renal, mas alguns passam a apresentar doença renal crônica e se tornam dependentes de terapias dialíticas pelo resto da vida (Koza, 2016).

Nas diretrizes clínicas KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome), a LRA é diagnosticada por um dos seguintes achados: (1) elevação da creatinina sérica em nível $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) num período de 48 horas ou (2) elevação da creatinina sérica em uma taxa $\geq 1,5$, em relação a um valor basal em período presumido de até 7 dias ou (3) débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h em 6 horas (Koza, 2016).

As causas de LRA variam entre países, de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico. Nos países desenvolvidos, as causas mais comuns são ligadas a necrose tubular aguda – resultante de isquemia renal por hipoperfusão – pós-cirúrgica, sangramento, desidratação; inflamação nos quadros sépticos e toxicidade associada a fármacos. Nos países em desenvolvimento, a doença ocorre mais frequentemente em jovens saudáveis portadores de doenças predis-

ponentes, tais como malária (1% – 5% dos casos), parasitoses ou HIV/AIDS (até 60%), leptospirose (20% – 85%), dengue hemorrágico (3,3% – 10,8% em adultos e 0,9% em crianças internadas) e acidentes ambientais (peçonhas). Além dessas causas, várias comorbidades, incluindo *diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, doença hepática crônica, câncer e cirurgias complexas, têm sido associadas ao desenvolvimento de LRA em comunidades, hospitais e centros de cuidados intensivos (Lameire *et al.*, 2013).

Em relação à epidemiologia, os números dependem dos critérios usados para definir a LRA. Até 2004, o fato de não haver uma definição padrão de LRA provocava confusão e dificultava comparações entre os diversos estudos realizados na área, levando nefrologistas e intensivistas a formarem um grupo de trabalho, o Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), visando a uniformização e padronização de critérios para definir e classificar a LRA. Esses critérios receberam o acrônimo de RIFLE: *risk, injury, failure, loss* e *end-stage kidney disease*. Nos anos que se seguiram à publicação RIFLE, alguns estudos demonstraram que pequenas alterações nos valores de creatinina representavam um fator independente para aumento da mortalidade. Assim, em 2007, o Acute Kidney Network (AKIN) publicou uma nova classificação de LRA para adultos, uma evolução do RIFLE. Tanto para estadiamento AKIN quanto para RIFLE, somente um critério (aumento de creatinina ou queda no débito urinário) necessitava ser preenchido. Em 2012, as diretrizes KDIGO incorporaram os critérios RIFLE e AKIN. Depreende-se que, nos últimos

anos, o conceito de LRA vem se aprimorando, bem como as estimativas a respeito de incidência, prevalência e mortalidade. Recentes publicações de casos hospitalares relataram que 3,2% a 21% de todos os pacientes hospitalizados e até 50% daqueles admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desenvolvem LRA (Koza, 2016). Barrio (2009) afirma que 36% dos pacientes críticos que são internados em UTI apresentam algum grau de LRA e até 6% destes irão necessitar de terapia renal substitutiva, taxas comparáveis aos casos de sepse grave ou lesão pulmonar aguda (Barrio, 2009). Workeneh relata que aproximadamente 1% de todas as internações nos Estados Unidos já apresenta LRA na admissão, elevando-se para 2% a 5% durante a hospitalização, 67% das internações em UTI e desenvolvendo-se em 1% dos pacientes cirúrgicos (Workeneh, 2016). Ponce & Balbi citam que a LRA afeta mais de 13 milhões de pessoas no mundo a cada ano, sendo 85% habitantes de países em desenvolvimento (Ponce & Balbi, 2016).

As taxas de mortalidade intra-hospitalares associadas a LRA variam entre 40% e 50%, elevando-se para além de 50% nas internações em UTI, de acordo com a gravidade do caso e a presença de comorbidades (Workeneh, 2016).

CRRT representa uma modalidade cujo tempo de duração programado é de, no mínimo, 24 horas, com fluxos de sangue, dialisato e/ou reposição menores do que aqueles aplicados na hemodiálise convencional. A IRRT é realizada de maneira descontínua, em sessões que duram 3 a 4 horas e ocorrem, tipicamente, três vezes por semana (dependendo dos protocolos adotados e das necessidades do paciente) (Ricci *et al.*, 2016). A IRRT foi introduzida na década de 1940 e a CRRT, na década de 1980 (Vanholder *et al.*, 2011). A CRRT é indicada para pacientes graves que apresentam instabilidade hemodinâmica (Ricci *et al.*, 2016), em situações em que o balanço hídrico acumulado é expressivo e naqueles pacientes com doenças neurológicas que possam cursar com hipertensão intracraniana.

MÉTODOS

Modelo de decisão

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido baseado nos resultados clínicos encontrados no estudo de Ethgen *et al.*, 2015 (Ethgen *et al.*, 2015).

Ethgen *et al.* publicaram uma análise econômica comparando Terapia de Substituição Renal Contínua (CRRT) *versus* Hemodiálise Intermitente (IRRT) (Ethgen *et al.*, 2015). Essa análise foi construída por meio de modelagem de dados, usando ciclos de Markov conforme apresentado na Figura 1, com as transições ocorrendo em intervalos de tempo calculados por regressão de Weibull.

Para a avaliação dos desfechos, Ethgen *et al.* utilizaram dados de duas publicações:

- Schneider *et al.*, 2013, que, por meio de análise agrupada de 16 estudos observacionais, envolvendo 1.476 pacientes IRRT e 2.023 pacientes CRRT, demonstraram que aqueles que foram tratados inicialmente com IRRT apresentaram um risco relativo (RR) de 1,99 (intervalo de confiança (IC) 95%: 1,53 – 2,59) para se tornarem renais crônicos, em relação aos que foram tratados por CRRT (Schneider *et al.*, 2013);
- Wald *et al.*, 2014, empreenderam um estudo de coorte retrospectivo comparando 2.315 pacientes tratados por CRRT com 2.004 tratados por IRRT, mostrando que o risco de um paciente se tornar um renal crônico era significativamente menor entre aqueles que eram tratados por CRRT em relação a IRRT, com um *hazard ratio* (taxa de risco) de 0,75 (IC 95%: 0,62 – 0,87) (Wald *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo de custo-efetividade foi comparar custos e desfechos de CRRT *versus* IRRT em pacientes com LRA sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde no Brasil.

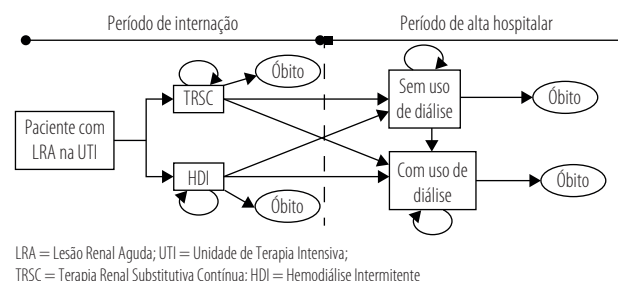
Quando a LRA ocorre na UTI, os pacientes são submetidos à CRRT ou à IRRT. Assumiu-se que o tempo de internação hospitalar e o tempo em UTI são os mesmos para as duas modalidades. O modelo assume que, uma vez que os pacientes se tornem dependentes de diálise, eles não recuperam sua função renal e permanecem em diálise ou evoluem a óbito.

O horizonte do estudo foi de 1 ano, 5 anos (caso-base) e 20 anos. Apenas custos diretos para o sistema privado foram considerados. Para desfechos clínicos (*utilities*), a referência foi o estudo de Klarenbach & Manns, 2009 (Klarenbach & Manns, 2009).

Conforme as diretrizes brasileiras de avaliação de tecnologias em saúde, tanto custos como desfechos foram descontados a taxa de 5% ao ano com análise de sensibilidade na faixa de 0% a 10% ao ano.

Para verificar se o tratamento era custo-efetivo, conforme práticas locais, foi utilizado o limiar de três vezes o PIB *per capita* do Brasil, qual seja R\$ 84.741 (3 x R\$ 28.247).

Nosso estudo seguiu o padrão CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) para reportar a avaliação econômica.



Fonte: Ethgen *et al.*, 2015.

Figura 1. Representação esquemática do modelo de Markov.

Dados de desfechos clínicos

Os dados de desfechos clínicos foram tomados com base no estudo de Ethgen *et al.*, 2015 (Ethgen *et al.*, 2015) (Tabela 1). A sobrevida global observada para paciente com LRA é a mesma quer seja tratado com CRRT ou IRRT (Figura 2). Contudo, a proporção de pacientes crônicos dependentes de diálise é menor no grupo de pacientes CRRT quando comparado ao grupo IRRT (Figura 3).

Dados de custo

Os custos diretos de dispositivos médicos foram obtidos a partir de listas de preços do Brasíndice. Os custos diretos dos medicamentos avaliados foram obtidos a partir de listas de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a partir do preço fábrica (PF) ou preço máximo ao consumidor (PMC) com 18% de ICMS. Os dados de custo de tratamento de pacientes dependentes de diálise foram obtidos do estudo de Maccariello *et al.*, 2014 (Maccariello *et al.*, 2014). Para a população no sistema suplementar de saúde, foram utilizados dados da ANS. Dados de relatórios internos da Baxter sobre a participação de mercado foram utilizados para cálculo dos custos. Foram utilizados dados do Banco Mundial para taxas de inflação (Tabela 2).

Análise de sensibilidade

Foram realizadas duas análises de sensibilidade: uma univariada e outra determinística bivariada considerando os dois parâmetros-chave que diferenciam CRRT de IRRT: a diferença de custo de implementação por dia e o risco cumulativo de dependência de diálise. Finalmente, ambas as análises foram

rodadas com o horizonte de tempo de 1 ano, 5 anos e de tempo total de vida.

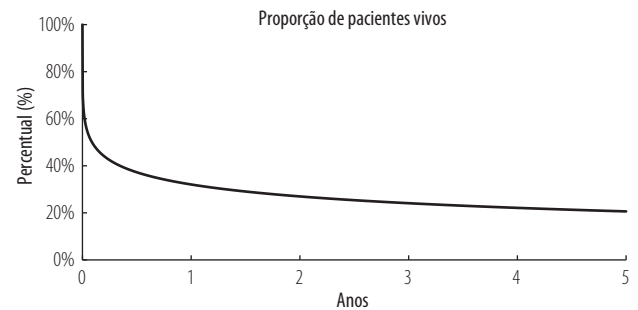
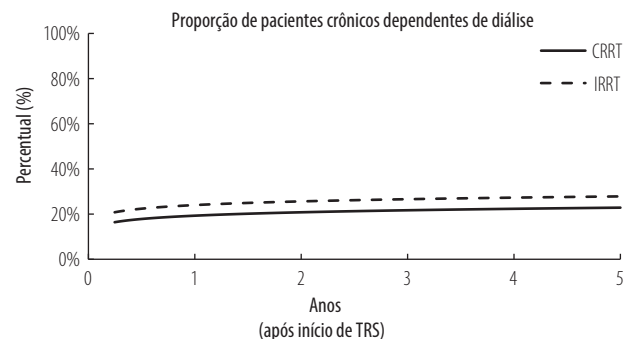


Figura 2. Curva de sobrevida.



TRS: Terapia Renal Substitutiva. Obs.: Diálise crônica definida persistente por pelo menos 90 dias.
 Fonte: Adaptada de figura 2B de Ethgen *et al.*, 2015.

Figura 3. Proporção de pacientes crônicos dependentes de diálise.

Tabela 1. Parâmetros e valores clínicos utilizados para a construção do modelo de custo-efetividade

Parâmetro	CRRT	IRRT
Tamanho da coorte	1.000	1.000
Tempo de internação UTI (dias)	12	12
Tempo da terapia renal substitutiva (dias)	7	7
Troca de CRRT por IRRT (%)	30%	
Pacientes com alta da UTI (%)	60%	60%
Pacientes vivos em 60 dias (%)	46%	46%
Pacientes vivos em 180 dias (%)	37%	37%
Pacientes vivos em 1 ano (%)	32%	32%
Taxa de pacientes com doença renal crônica necessitando diálise em 90 dias (%)	16,4%	20,8%
Taxa de pacientes com doença renal crônica necessitando diálise em 3 anos (%)	21,7%	26,6%
QALY durante UTI	0,13	0,13
QALY sem doença renal crônica	0,82	0,82
QALY com doença renal crônica	0,62	0,62

CRRT = Terapia de Substituição Renal Contínua; IRRT = Hemodiálise Intermitente; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.
 Fonte: Ethgen *et al.*, 2015.

Resultados

Para um horizonte de tempo de 5 anos, que é nosso caso-base, os desfechos clínicos (QALYs – Anos de Vidas Ajustados pela Qualidade) foram de 0,9543 para CRRT vs. 0,9643 para IRRT, ou seja, um incremento de 0,0107. O custo total por paciente foi de R\$ 30.650 para CRRT vs. R\$ 32.333 para IRRT, uma economia de R\$ 1.683 por paciente. Considerando esses valores, CRRT pode ser considerada como terapia dominante quando comparada à IRRT (Tabela 3).

Apesar de CRRT ter custos iniciais por paciente superiores à IRRT (R\$ 12.114 vs. R\$ 10.858), em um horizonte temporal de

5 anos, tais custos são compensados ao longo do tempo com economias oriundas da diminuição do custo de pacientes que se tornaram dependentes de diálise (CRRT: R\$ 13.807 vs. IRRT: R\$ 17.032), ou seja, uma economia de R\$ 3.224 por paciente (Tabela 4). Além disso, o modelo também demonstrou que, a partir do 17º mês, a CRRT custa menos quando comparada à IRRT.

De acordo com a análise de sensibilidade, para os cenários analisados, o ICER (Razão de Custo-Efetividade Incremental) de CRRT vs. IRRT permaneceu favorável à utilização de CRRT, apresentando redução de custos totais e melhora nos desfechos clínicos quando comparada ao uso de IRRT (Tabela 5).

Tabela 2. Parâmetros e valores de custos diretos utilizados para a construção do modelo de custo-efetividade

Parâmetros	CRRT	IRRT	Fonte
Custo diário da terapia renal substitutiva	R\$ 2.513,83	R\$ 2.214,72	Brasíndice Guia Farmacêutico Nº 854, 2016
Custo diário sem doença renal crônica	R\$ 14,63	R\$ 14,63	Elaborado com base no valor total do mercado privado dividido pelo tamanho da população no sistema suplementar de saúde. Fonte: ANS
Custo diário com doença renal crônica	R\$ 165,18	R\$ 165,18	Maccariello <i>et al.</i> , 2014

Tabela 3. Custo-efetividade considerando horizonte temporal de 5 anos

Parâmetro	CRRT	IRRT	Diferença CRRT-IRRT
QALYs por paciente	0,9543	0,9643	0,0107
Custo total por paciente	R\$ 30.650	R\$ 32.333	- R\$ 1.683
ICER (Custo/QALY)	Dominante ¹		

CRRT = Terapia de Substituição Renal Contínua; IRRT = Hemodiálise Intermitente; QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; ICER = Razão de Custo-Efetividade Incremental.

¹ Uma terapia é considerada dominante quando oferece melhores desfechos clínicos a custos totais de tratamento menores.

Tabela 4. Comparativo de custos diretos para horizonte temporal de 5 anos

Parâmetro	CRRT	IRRT	Diferença CRRT-IRRT
Custo inicial da TRS por paciente	R\$ 12.114	R\$ 10.858	R\$ 1.256
Custo do paciente que se torna dependente da diálise	R\$ 13.807	R\$ 17.032	-R\$ 3.224
Custo do paciente que não depende da diálise	R\$ 4.729	R\$ 4.443	R\$ 286
Custo total por paciente	R\$ 30.650	R\$ 32.333	- R\$ 1.683

TRS = Terapia Renal Substitutiva; CRRT = Terapia de Substituição Renal Contínua; IRRT = Hemodiálise Intermitente; QALY = Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.

Tabela 5. Análise de sensibilidade para horizonte temporal de 5 anos. Variável: custo da terapia renal substitutiva por dia

	ICER	Diferença de custos	Diferença de QALYs
Caso base	Dominante	-R\$ 4.122	0,0196
Análise de sensibilidade univariada	Dominante	-R\$ 384	0,0196
Análise de sensibilidade bivariada	Dominante	-R\$ 2.980	0,0196

ICER: Razão de Custo-Efetividade Incremental; QALY: Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.

Discussão

O impacto da LRA no Brasil é pouco discutido. Entretanto, recentes publicações de casos hospitalares relataram que entre 3,2% a 21% de todos os pacientes hospitalizados e até 50% daqueles admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) desenvolveram LRA (Koza, 2016). Barrio (2009) afirma que 36% dos pacientes críticos que são internados em UTI apresentam algum grau de LRA e até 6% destes irá necessitar de terapia renal substitutiva, taxas comparáveis aos casos de sepse grave ou lesão pulmonar aguda (Barrio, 2009). Workeneh (2016) relata que aproximadamente 1% de todas as internações nos Estados Unidos já apresenta LRA na admissão, elevando-se para 2% a 5% durante a hospitalização, 67% das internações em UTI e desenvolvendo-se em 1% dos pacientes cirúrgicos (Workeneh, 2016).

As taxas de mortalidade intra-hospitalares associadas à LRA variam entre 40% a 50%, elevando-se para além de 50% nas internações em UTI, de acordo com a gravidade do caso e a presença de comorbidades (Workeneh, 2016).

Nos últimos anos, houve um aumento crescente de pacientes graves internados em UTI, nos quais a disfunção renal está quase sempre presente, fazendo com que a necessidade de terapia renal substitutiva seja comum na prática diária para correção de alterações metabólicas, distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-base (Ricci *et al.*, 2016).

Mais de 2 milhões de pessoas no mundo estão sendo mantidas vivas graças à terapia renal substitutiva e o mais marcante efeito da doença renal é o enorme impacto no custo financeiro e perda de produtividade; muitas nações desenvolvidas gastam mais de 2% a 3% de seus orçamentos em saúde fornecendo tratamento para a doença renal em estágio avançado, enquanto a população afetada por essa condição representa apenas 0,02% a 0,03% da população total. Nos Estados Unidos, os custos de tratamento da doença renal crônica são de US\$ 1.250/mês por indivíduo, podendo chegar a US\$3.000/mês se a doença estiver associada a diabetes e insuficiência cardíaca; as despesas do sistema Medicare com doença renal crônica ultrapassaram o valor de US\$60 bilhões em 2007, e ainda US\$25 bilhões para a doença renal em estágio terminal, representando 27% do orçamento anual desse sistema (Couser *et al.*, 2011).

O uso de CRRT pode resultar em melhores desfechos clínicos e menores custos totais de tratamento. O estudo de Schneider *et al.*, 2013, indica que pacientes tratados com CRRT apresentaram menor risco de se tornarem renais crônicos quando comparados ao grupo de pacientes tratados com IRRT. Tais achados foram também indicados no estudo Wald *et al.*, 2014, que demonstraram que pacientes tratados com CRRT têm redução de 20% no risco de se tornarem renais crônicos *versus* pacientes tratados com IRRT (Wald *et al.*, 2014).

Este estudo avaliou o custo-efetividade de CRRT *versus* IRRT em pacientes graves com LRA, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro. Verificou-se que a utilização de CRRT pode proporcionar uma diminuição de 5% dos custos totais de tratamento quando comparada a IRRT, de acordo com o cenário, a perspectiva e o horizonte temporal avaliados, por diminuir o custo do paciente que depende da diálise durante esse período.

O incremento nos desfechos clínicos (0,0107 QALYs) pode parecer pequeno se tomado do ponto de vista de um paciente somente. Entretanto, devemos considerar que o gestor de uma operadora de saúde é responsável por uma carteira com milhares de pacientes. Conseqüentemente, uma melhora clínica individual quando multiplicada pelo total de pacientes na carteira pode representar significativos ganhos de saúde para aquela população.

Além dos benefícios clínicos, os resultados sugerem que o uso de CRRT pode gerar economia de recursos para as operadoras de saúde. Essa terapia representa importante alternativa para os pacientes, principalmente para aqueles considerados graves.

Conclusão

Esta análise de custo-efetividade tomou como base estudos clínicos e econômicos recentes e dados locais de custos. Os resultados sugerem que CRRT, quando comparada à IRRT, pode ser considerada uma terapia dominante sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde no Brasil, uma vez que proporciona melhores desfechos clínicos e possibilita economia de recursos para o pagador privado a partir do 17º mês de tratamento.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados do setor. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>. Acesso em: 28/11/2016.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Listas de Preços de Medicamentos; 2016.
- AKIN. Critério RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease). Disponível em: www.akinet.org.
- Barrio V. Técnicas de reemplazo renal continuas frente a las intermitentes: pro-intermitentes. *Med Intensiva*. 2009;33(2):93-6.
- Couser G, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The Contribution of Chronic Kidney Disease to the Global Burden of Major Noncommunicable Diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1258-70.
- Ethgen O, Schneider AG, Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(10):54-61.
- Klarenbach S, Manns B. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *Int J Tech Ass Health Care*. 2009;32:331-8.

- Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res.* 2016;8(1):58-62.
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, Maeseneer JD, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382(9887):170-9.
- Maccariello ER, Mensor LL, Contandin RM, Pepe C. Tratamento da insuficiência renal aguda por terapia dialítica contínua: a proteção da função renal realmente torna a modalidade custo-efetiva? *J Bras Econ Saúde.* 2014;6(2):45-55.
- Ponce D, Balbi A. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;22(9):193-200.
- Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *F1000Res.* 2016 Jan 25;5. pii: F1000 Faculty Rev-103.
- Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39:987-97.
- Vanholder R, Biesen WV, Hoste E, Lameire N. Pro/con debate: Continuous versus intermittent dialysis for acute kidney injury: a never-ending story yet approaching the finish? *Critical Care.* 2011;15(1):204.
- Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Friedrich JO, et al. The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-Term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2014;42(4):868-77.
- Workeneh BT. Acute kidney injury. 01 11 2016. [Online]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/243492-overview>. Acesso em: 18/11/2016.

Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF^{V600}: número necessário para tratar (NNT)

Number needed to treat (NNT) comparison between the association of cobimetinib and vemurafenib among other treatment options for metastatic melanoma with braf^{V600} mutation

Rodrigo Shimabukuro Ho¹, Camila Rufino Souza¹, Jairo Amorim Simões¹,
Marcia Regina Dias Alves¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p159-63

Palavras-chave:

cobimetinibe, vemurafenibe,
melanoma, número
necessário para tratar

Keywords:

cobimetinib, vemurafenib,
melanoma, number needed to treat

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo foi estimar e comparar o número necessário para tratar (NNT) entre a associação de cobimetinibe + vemurafenibe e outras opções terapêuticas no tratamento de melanoma metastático BRAF^{V600} mutado em primeira linha. **Métodos:** O NNT foi calculado como o inverso do risco absoluto de um medicamento em um ponto específico de tempo (12 meses). Os comparadores considerados foram o vemurafenibe monoterapia, dabrafenibe monoterapia, dabrafenibe + trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. O desfecho considerado foi a sobrevida livre de progressão (SLP), cujas curvas foram obtidas dos estudos coBRIM, BRIM-3, Robert, 2015, BREAK-3 e Checkmate 67. **Resultados:** Em 12 meses, os resultados de NNT foram: cobimetinibe + vemurafenibe = 1,92, vemurafenibe = 3,33; dabrafenibe = 4,67; dabrafenibe + trametinibe = 2,04; nivolumabe = 4,39 e ipilimumabe = 7,84. **Conclusão:** A associação de cobimetinibe e vemurafenibe no tratamento de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600} sem tratamento sistêmico prévio para a doença, apresenta resultados favoráveis em termos de NNT quando comparada a todas as outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para essa mesma indicação.

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to estimate and compare the number needed to treat (NNT) between the association of cobimetinib + vemurafenib and other therapeutic options in the first line treatment of metastatic melanoma with BRAF^{V600} mutation. **Methods:** The NNT was calculated as the inverse of absolute risk of a drug in a specific time point (12 months). The considered comparators were vemurafenib (monotherapy), dabrafenib (monotherapy), dabrafenib + trametinib, nivolumab and ipilimumab. Progression free survival (PFS) was the defined outcome, and its curves were obtained from coBRIM, BRIM-3, BREAK-3, Robert, 2015 and Checkmate 67 studies. **Results:** In 12 months, the NNT results were: cobimetinib + vemurafenib = 1.92; vemurafenib = 3.33; dabrafenib = 4.67; dabrafenib + trametinib = 2.04; nivolumab = 4.39 and ipilimumab = 7.84. **Conclusion:** The association of cobimetinib and vemurafenib in the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma, BRAF^{V600} mutated without previous systemic treatment, showed favorable results in terms of NNT when compared to the other therapeutic options available in the Brazilian market for the same indication.

Recebido em: 23/06/2017. Aprovado para publicação em: 01/08/2017

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd. e SENSE Company.

Financiamento: O estudo foi financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05321-900. E-mail: marcia.alves@roche.com

Introdução

O melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular são as três formas mais frequentes de câncer de pele existentes. Dentre eles, o melanoma, apesar de ser o menos comum, é o tipo mais agressivo (Bucheit & Davies, 2014).

A incidência de melanoma apresentou um aumento de 6% nas últimas décadas entre a população caucasiana (Liu & Sheikh, 2014). No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de pele melanoma para o ano de 2016 foi de 3.000 entre homens e de 2.670 entre mulheres, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), sendo a região Sul do país a que apresenta maior incidência do câncer (Ministério da Saúde, 2015).

O melanoma apresenta letalidade elevada (Liu & Sheikh, 2014; Ministério da Saúde, 2015). No Brasil, segundo registros do INCA baseados no Sistema de Informações sobre Mortalidade, o número de mortes em 2013 foi de 1.547, no qual 903 foram indivíduos do sexo masculino e 644 do sexo feminino (Ministério da Saúde, 2017). Enquanto o desfecho para os tumores superficiais prontamente diagnosticados é bom, no contexto metastático, o melanoma se desenvolve como uma forma potencialmente letal. A taxa relativa de sobrevida em cinco anos é maior que 90%, caso o melanoma seja diagnosticado em um estágio clínico inicial (Howlader *et al.*, 2011). Por outro lado, o prognóstico é ruim para pacientes que apresentam melanoma metastático (estágio IV), com uma taxa relativa de sobrevida em cinco anos inferior a 16% e mediana da sobrevida global de cerca de seis meses (Slingluff *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2005).

O gene humano BRAF codifica uma proteína que está envolvida no crescimento celular. Estima-se que 50% dos melanomas possuem uma mutação nesse gene. A descoberta de mutações BRAF mudou a compreensão patológica da doença, levando a novas opções terapêuticas para pacientes com metástases a distância (Hall & Kudchadkar, 2014; Brown & Long, 2014).

Entre os pacientes com melanoma metastático em estágio IV, a quimioterapia não tem se mostrado efetiva no aumento da sobrevida global (SG) (Ministério da Saúde, 2013). A dacarbazina foi considerada o tratamento sistêmico padrão durante um longo período, porém apresenta baixa taxa de resposta (15 a 25%), com taxa de resposta completa inferior a 5% e tempo mediano de duração da resposta que varia entre cinco e seis meses (Ministério da Saúde, 2013; Blue Cross and Blue Shield Association, 2015).

Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, são medicamentos desenvolvidos para o tratamento do melanoma avançado com uma mutação somática no gene BRAF. A inibição direta e específica da quinase mutada mostrou uma redução significativa no crescimento do tumor e aumento na sobrevida do paciente (Blue Cross and Blue Shield

Association, 2015). O vemurafenibe (GDC-0941) é um inibidor competitivo do domínio quinase do oncogene BRAF, disponível para administração oral (Baudy *et al.*, 2012). Esse medicamento suprime o fluxo de sinalização por meio da inibição da quinase serina-treonina BRAF, inibindo a proliferação celular em células tumorais que possuem gene BRAF com mutações V600 (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014). Além disso, o vemurafenibe demonstrou resultados positivos em pacientes portadores da mutação BRAF^{V600E}, resultando em regressão quase total do tumor e sobrevida livre de progressão (SLP) de sete meses (Baudy *et al.*, 2012).

Contudo, dois problemas permanecem: os tumores podem desenvolver resistência ao medicamento, voltando a crescer após um período de tempo. Além disso, os queratinócitos predispostos com HRAS mutado podem se tornar altamente proliferativos devido à ativação paradoxal da via MAP-quinase, resultando no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas em alguns pacientes (Baudy *et al.*, 2012). Essa resistência adquirida se deve na maioria dos casos à reativação da via MAP-quinase pela proteína MEK. Adicionalmente, um evento adverso (EA) comum da terapia com vemurafenibe é o carcinoma secundário cutâneo de células escamosas e queratoacantoma, os quais ocorrem em cerca de 14% a 26% dos pacientes tratados com inibidores BRAF, geralmente nos primeiros dois a três meses de terapia (Larkin *et al.*, 2014).

Por esse motivo, as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2016) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Dummer *et al.*, 2015) recomendam a combinação de inibidores BRAF e MEK para o tratamento de melanoma metastático ou irrecorrível com mutação positiva BRAF^{V600} em primeira linha, uma vez que a administração concomitante de inibidores BRAF e MEK demonstrou ser eficaz mesmo em linhagens de células com resistência adquirida aos inibidores BRAF, promovendo resposta em pacientes portadores de melanoma com o BRAF^{V600} mutado. Adicionalmente, evidências obtidas a partir de modelos animais sugerem que o tratamento combinado com os dois inibidores (MEK e BRAF) pode atenuar o desenvolvimento dos carcinomas cutâneos escamocelulares e queratoacantomas através do bloqueio paradoxal da ativação da via MAP-quinase induzida por inibidores BRAF (Ribas *et al.*, 2014).

Dessa maneira, para pacientes que não foram previamente tratados com inibidores BRAF, o tratamento com a terapia combinada com os inibidores do BRAF e MEK pode levar a uma atividade antitumoral inicial maior e prevenir ou adiar mecanismos de resistência adquirida conduzidos pela MAP-quinase, além de culminar no benefício adicional de diminuir a frequência de EAs cutâneos nos pacientes (Ribas *et al.*, 2014).

O objetivo desta análise foi de avaliar o número necessário para tratar (NNT) de cobimetinibe, um inibidor de MEK,

em associação com vemurafenibe, inibidor de BRAF, no tratamento do melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}.

Métodos

A população-alvo analisada foi de pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade) com diagnóstico confirmado de melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutação BRAF^{V600}, que não receberam uma terapia sistemática prévia para a doença.

Os comparadores avaliados foram todas as terapias biológicas disponíveis no Brasil, com indicação em bula para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}: vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. Para os cálculos, apenas os medicamentos que apresentaram informações específicas nos estudos pivotais para a população de pacientes semelhantes com mutação BRAF foram considerados nesse estudo.

No estudo foram realizadas análises de NNT para avaliação e comparação dos tratamentos disponíveis atualmente para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutação BRAF^{V600}, sem tratamento prévio para a doença.

Por meio do NNT é possível estimar o número de pacientes necessários a serem tratados para a obtenção de um caso de sucesso em relação ao desfecho avaliado. O NNT é definido pelo inverso da taxa de resposta da tecnologia de interesse ou do comparador, em um período de tempo fechado, assim como demonstrado na Equação 1 (Maharaj, 2008). Para fins deste estudo, o desfecho clínico selecionado foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Dessa forma, o NNT representa o número necessário de pacientes tratados para que se obtenha um paciente livre de progressão em um período de tempo predeterminado.

Equação 1. Cálculo de número necessário a tratar (NNT).

$$\text{NNT} = 1/\text{SLP}_{\text{medicamento}}$$

As taxas de pacientes livres de progressão foram obtidas diretamente dos estudos clínicos pivotais dos comparadores avaliados (cobimetinibe + vemurafenibe, vemurafenibe, trametinibe + dabrafenibe, dabrafenibe, nivolumabe e ipilimumabe), no horizonte de tempo de 12 meses (Ascierto *et al.*, 2016; McArthur *et al.*, 2014; Hauschild *et al.*, 2012; Larkin *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2015). A Tabela 1 apresenta os dados clínicos utilizados no modelo.

O NNT é um tipo de análise útil em casos em que não existem estudos de comparação direta entre as intervenções avaliadas, além de ser uma metodologia de avaliação de interpretação mais direta (Maharaj, 2008).

Tabela 1. Dados de SLP em 12 meses

	SLP	Referência
Cobimetinibe + Vemurafenibe	52%	coBRIM (Ascierto <i>et al.</i> , 2016)
Vemurafenibe	30%	coBRIM (Ascierto <i>et al.</i> , 2016) e BRIM 3 (McArthur <i>et al.</i> , 2014)
Trametinibe + Dabrafenibe	49%	Robert <i>et al.</i> , 2015
Dabrafenibe	21%	BREAK-3 (Hauschild <i>et al.</i> , 2012)
Nivolumabe	23%	Checkmate 67* (Larkin <i>et al.</i> , 2015)
Ipilimumabe	13%	Checkmate 67* (Larkin <i>et al.</i> , 2015)

SLP = sobrevida livre de progressão.

* Os dados foram ajustados para 12 meses a partir do tempo mediano de SLP, com base em um modelo de riscos proporcionais. Foram avaliados apenas os pacientes com mutação BRAF positivo.

Resultados

Os resultados comparativos das intervenções para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático foram medidos em NNT, considerando o horizonte de tempo de 12 meses. Os valores de NNT obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Os resultados demonstraram que a associação de cobimetinibe e vemurafenibe proporcionou menor valor de NNT em relação a seus comparadores (redução de aproximadamente 6% em relação ao comparador com segundo menor NNT – trametinibe + dabrafenibe). O menor valor de NNT sugere que a associação de cobimetinibe e vemurafenibe apresenta uma menor necessidade de pacientes serem tratados para se observar um caso de sucesso com a terapia, quando comparada aos outros regimes de tratamento que resultaram em valores superiores de NNT. Os pacientes que apresentam maior NNT irão, em teoria, desperdiçar um maior número de recursos para a obtenção de um caso de sucesso no tratamento.

Tabela 2. Resultados de NNT (a partir da SLP de cada comparador)

	NNT
Cobimetinibe + Vemurafenibe	1,92
Vemurafenibe	3,33
Trametinibe + dabrafenibe	2,04
Dabrafenibe	4,67
Nivolumabe	4,39
Ipilimumabe	7,84

NNT = número necessário a tratar; SLP = sobrevida livre de progressão.

Discussão

O estudo teve o objetivo de avaliar e comparar a eficiência clínica, medida por meio do NNT da associação de cobimetinibe e vemurafenibe em comparação a outras opções terapêuticas para melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600}, sem tratamento sistêmico prévio para a doença. Por meio dos resultados, foi possível observar que o NNT da associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi o menor quando comparado aos outros valores, concluindo a menor necessidade de pacientes tratados para se observar um caso de sucesso com a terapia. Esse resultado é reflexo de melhores valores clínicos de eficácia em relação a NNT no horizonte de tempo de 12 meses.

Vale ressaltar que este estudo é o primeiro com uma análise em NNT para comparação desses medicamentos. Como limitações e pontos de possíveis críticas, existem alguns fatores que devem ser descritos. A utilização da SLP como o desfecho clínico selecionado para a análise foi justificada pela ausência de dados de SG para todos os comparadores avaliados. Além disso, de um ponto de vista clínico, a SLP foi o desfecho primário avaliado em todos os estudos cujos dados foram coletados para os medicamentos biológicos analisados (Ascierto *et al.*, 2016; McArthur *et al.*, 2014; Hauschild *et al.*, 2012; Larkin *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2015), sendo, portanto, o desfecho mais adequado e selecionado para essa metodologia.

Além disso, é importante destacar que todos os valores e cálculos realizados nesta análise foram baseados em dados obtidos de estudos clínicos e não necessariamente refletem a realidade terapêutica e clínica de pacientes na prática. Portanto, a dimensão dos resultados não deve ser interpretada em valores absolutos.

Adicionalmente, como descrito na metodologia, foram considerados apenas os medicamentos cujos estudos clínicos pivotais apresentaram dados de eficácia específicos para a população de pacientes com mutação BRAF positivo. O estudo pivotal do pembrolizumabe, apesar de ter pacientes BRAF mutado, tinha critérios de inclusão diferentes do restante das terapias aqui analisadas, o que ocasionou uma subpopulação com BRAF mutado em tratamento na primeira linha diferente das demais (no estudo Keynote006 os pacientes BRAF mutado só poderiam utilizar pembrolizumabe como tratamento de primeira linha se não tivessem fatores de mau prognóstico, como DHL aumentado e doença sintomática ou de rápida progressão). Além disso, o estudo não apresentou resultados de mediana de SLP para população BRAF mutada (Robert *et al.*, 2015) – informação necessária para o cálculo do NNT com a mesma metodologia realizada para os demais comparadores. Assim, o pembrolizumabe, apesar de apresentar indicação ampla para tratamento de melanoma irressecável ou metastático, foi excluído do estudo,

sendo considerado com uma outra limitação apontada nesta análise de comparação.

Entretanto, como mencionado anteriormente, na ausência de dados farmacoeconômicos de NNT, este estudo apresenta valor e peso como pioneiro para novas análises para o tratamento de pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF^{V600}, em primeira linha de tratamento. Portanto, apesar de algumas limitações em questões metodológicas, essa análise permite uma avaliação geral para o âmbito oncológico de melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF, sendo uma possível ferramenta durante o processo de tomada de decisão de gestores para adoção de novas tecnologias aos sistemas de saúde brasileiros.

Conclusão

O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 25% de todos os tumores malignos registrados no País. O melanoma representa 4% das neoplasias malignas do órgão, sendo a mais grave delas devido à sua alta possibilidade de metástase (Ministério da Saúde, 2015).

Quanto ao ônus econômico da doença, o câncer de pele é responsável por gastos diretos e indiretos do governo, de planos de saúde e para pacientes, sendo 95% desse custo decorrente de tratamentos de estágios mais avançados da doença, devido ao alto custo (Ministério da Saúde, 2015) dos medicamentos utilizados nessa etapa do tratamento (Paulo *et al.*, 2011).

Nesse sentido e considerando ainda que os sistemas de saúde enfrentam desafios em suas gestões decorrentes do aumento crescente da utilização de recursos e gastos, a adoção de opções terapêuticas economicamente favoráveis é o mais recomendado no contexto de saúde atual. Dessa forma, são necessárias alternativas terapêuticas que visem à integralidade da assistência farmacêutica de pacientes com melanoma BRAF com mutações V600 e, sobretudo, à sustentabilidade do sistema.

A associação de cobimetinibe e vemurafenibe no tratamento de paciente com melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600} sem tratamento sistêmico prévio para a doença, apresenta resultados favoráveis em termos de NNT quando comparados às outras opções terapêuticas incluídas nessa análise disponíveis no mercado brasileiro para essa mesma indicação.

Referências bibliográficas

- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.

- Baudy AR, Dogan T, Flores-Mercado JE, Hoeflich KP, Su F, van Bruggen N, et al. FDG-PET is a good biomarker of both early response and acquired resistance in BRAFV600 mutant melanomas treated with vemurafenib and the MEK inhibitor GDC-0973. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):22.
- Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy Description of Procedure or Service BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy. Corporate Medical Policy. 2015. p. 1-6.
- Brown MP, Long GV. The use of vemurafenib in Australian patients with unresectable or metastatic melanoma containing the V600 BRAF gene mutation. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10:1-15.
- Bucheit AD, Davies MA. Emerging insights into resistance to BRAF inhibitors in melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(3):381-9.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl. 5):v126-32.
- Hall RD, Kudchadkar RR. Braf mutations: Signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control.* 2014;21:221-30.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:358-65.
- Howlader N, Noone A, Krapcho M, Ai. E. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site [Internet]. 2011. Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2008/.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
- Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol.* 2014;6(3):228.
- Maharaj R. Adding cost to NNT: the COPE statistics. *ACP J Club.* 2008;148(1):pA8.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): Extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323-32.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 122 p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Pele – Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma – NCCN Practice Guidelines in Oncology v. 2. 2016. 2016.
- Paulo S, Reynaldo B, Sant J, Pereira De Souza A, Mattedi AP, Corrêa MP, et al. An estimate of the cost of treating non-melanoma skin cancer in the state of. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 19];86(4):657-62. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a05.pdf>.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Zelboraf (vemurafenibe) [Bula]. 2014. p. 1-20.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: A phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):954-65.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Jan [cited 2017 May 11];372(1):30-9. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Jun 25 [cited 2016 Dec 5];372(26):2521-32. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1503093>.
- Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1897-951.
- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365(9460):687-701.

Custo-efetividade de trimetazidina no tratamento de angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio

Cost-effectiveness of trimetazidine for stable angina treatment in non-responder diabetics after beta blockers, nitrates and calcium channel blockers

Luiz Antonio Machado Cesar^{1,2}, Camila Pepe³, Roberta Arinelli³

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p164-76

Palavras-chave:

angina estável, *angina pectoris*, avaliação de custo-efetividade, *diabetes mellitus*, doença das coronárias, trimetazidina

Keywords:

angina, stable, angina pectoris, cost-effectiveness evaluation, diabetes mellitus, coronary disease, trimetazidine

RESUMO

Objetivo: Avaliar o custo-efetividade da trimetazidina (TMZ) associada ao tratamento convencional (diurético, ácido acetilsalicílico [AAS], betabloqueador, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), nitrato, estatina, digitálico e antagonista dos canais de cálcio) versus tratamento convencional isolado no tratamento de pacientes diabéticos com angina estável não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio sob a perspectiva do Sistema Público de Saúde (SUS). **Métodos:** Foi elaborado um modelo de Markov, com ciclos de 1 ano, que acompanhou os pacientes ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas. Dados clínicos foram obtidos a partir de revisão da literatura. Custos unitários foram extraídos de bases de dados oficiais. Apenas custos médicos diretos foram contemplados. Custos e benefícios foram descontados a uma taxa de 5% ao ano. Desfecho clínico foi expresso como episódio de hospitalização por *angina pectoris* (EHAP) evitado. Análise de sensibilidade univariada foi realizada para determinar os parâmetros de maior influência nos resultados, variando-os em mais ou menos 20% comparado ao cenário base. **Resultados:** O tratamento com TMZ mostrou maior benefício comparado ao tratamento convencional e gerou uma Razão de Custo-Efetividade Incremental de R\$ 7.344,96 por EHAP evitado. O parâmetro de maior impacto no resultado foi o número de episódios de *angina pectoris*. Apesar do alto impacto, este não alterou o resultado da análise, mantendo-o custo-efetivo. **Conclusão:** TMZ associada ao tratamento convencional mostrou ser uma alternativa eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes diabéticos com angina estável não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio.

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-effectiveness analysis of trimetazidine (TMZ) associated with conventional treatment (diuretic, acetylsalicylic acid [ASA], beta blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), nitrate, statine, digitalis and calcium channel antagonist) versus conventional treatment alone in the treatment of diabetic patients with stable angina non-responders to beta blockers, nitrates and calcium channel blockers from the perspective of the Public Health System (SUS). **Methods:** A Markov model was developed, with one year cycles, to follow the patients along the natural course of disease until the end of your lifes. Clinical data were obtained from the literature

Recebido em: 03/05/2017. Aprovado para publicação em: 27/06/2017

1. Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

3. Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informação sobre auxílio recebido sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este projeto foi financiado pela Servier Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Nenhum até a data de submissão do artigo.

Instituição onde o trabalho foi executado: Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Camila Pepe. Rua São Paulino, 110. CEP: 04019-040, São Paulo, SP, Brasil.

review. Unit costs were extracted from official databases. Only direct medical costs were included. Costs and benefits were discounted at a rate of 5% per year. Outcome were expressed as hospitalization due to angina pectoris (HAP) avoided. Univariate sensitivity analysis was performed to determine the parameters of greatest influence on the results, varying them by plus or minus 20% compared to the baseline scenario. **Results:** Treatment with TMZ showed greater benefit compared to conventional treatment and generated an Incremental Cost-Effectiveness Ratio of USD 2,225.75 per HAP avoided (1USD = 3.30BRL). The parameter with the greatest impact on outcome was the number of angina pectoris episodes. Despite the high impact, it did not change the result, keeping it cost-effective. **Conclusion:** TMZ associated with conventional treatment has been shown to be an effective, safe and cost-effective alternative for the treatment of diabetic patients with stable angina non-responders to beta blockers, nitrates and calcium channel blockers.

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada uma das principais causas de óbito no mundo ocidental e, no Brasil, também representa uma das maiores causas de hospitalização e custos aos sistemas de saúde (Alves *et al.*, 2010; Bocchi *et al.*, 2012). A *angina pectoris* é sua principal manifestação clínica, sendo decorrente da isquemia do miocárdio, que ocorre quando oxigênio insuficiente é fornecido para o músculo cardíaco. Caracteriza-se por dor ou desconforto no tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, desencadeados principalmente pelo esforço físico ou estresse e aliviados com repouso ou medicamentos (Alves *et al.*, 2010; Cesar *et al.*, 2014). A angina pode ser classificada como estável ou instável, de acordo com o aparecimento dos sintomas. Tipicamente, a forma estável surge em situações de esforço e desaparece com o repouso. Já a instável se apresenta principalmente como angina em repouso, angina de aparecimento recente ou angina progressiva (Cesar *et al.*, 2014).

A angina afeta cerca de 112 milhões de pessoas no mundo (Werdan *et al.*, 2015). Na Austrália, está presente em mais de 353 mil habitantes e causa 72 mil admissões hospitalares anualmente (Wee *et al.*, 2015). No Reino Unido, a prevalência da angina estável é de aproximadamente 2,1 milhões de pessoas (Coleman *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, a cada ano, há 3,4 milhões de pessoas com 40 anos ou mais de idade com a doença (Benjamin *et al.*, 2017). Estima-se que o Brasil tenha, pelo menos, 900 mil habitantes com *angina pectoris* e cerca de 18 mil novos casos da doença ao ano (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2004).

Nos pacientes com DAC, alguns subgrupos podem apresentar gravidade ainda maior, entre eles os portadores de *diabetes mellitus* (DM). O DM é um importante fator de risco para eventos cardiovasculares futuros em pacientes com DAC. A taxa de mortalidade cardiovascular em diabéticos com DAC é duas vezes maior que a de pacientes não diabéticos (Rosano *et al.*, 2005). Em geral, a presença de DM faz com que os pacientes manifestem a ocorrência de doenças cardiovasculares 15 anos antes do esperado. Homens e mulheres diabéticos tipos 1 e 2, com idades respectivamente superiores a 40 e 50 anos geralmente apresentam risco de

eventos coronarianos > 2% ao ano (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). De acordo com dados do Sistema de Informação Sobre Mortalidade levantados por Barreto *et al.*, 2007 (Barreto *et al.*, 2007), foi estimado um total de 237.946 óbitos (8,8%) relacionados ao DM em adultos acima de 30 anos, residentes nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, entre os anos de 1999 e 2003. Em 4,2% dos adultos, o diabetes foi causa básica e em 4,6% causa associada. Doenças cardiovasculares contabilizaram 54,5% das causas básicas de óbito quando DM foi uma causa associada (Barreto *et al.*, 2007).

Em um estudo econômico (Straka *et al.*, 2009) que avaliou os custos associados ao manejo de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos *versus* não diabéticos, a população diabética apresentou maior permanência hospitalar e custos médicos diretos mais elevados durante a hospitalização e o acompanhamento. O custo incremental para o grupo de diabéticos foi de US\$ 10.131 por paciente em período de três anos, quando comparado ao grupo de não diabéticos.

Os objetivos fundamentais do tratamento da angina estável incluem: 1) prevenir o infarto agudo do miocárdio (IAM) e reduzir a mortalidade cardiovascular; 2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida (QV). Entre as opções terapêuticas encontram-se orientação dietética e de atividade física, e tratamentos medicamentoso, cirúrgico e intervencionista (César *et al.*, 2004; Fox *et al.*, 2006).

A trimetazidina (TMZ) é um derivado da piperazina, usada como agente antianginoso, que promove a inibição seletiva da enzima envolvida na betaoxidação de tiolase 3-acetil-coenzima A de cadeia longa. Seus benefícios têm sido atribuídos à preservação dos níveis intracelulares de trifosfato de adenosina (ATP) e da fosfocreatina, com o mesmo oxigênio residual (Kantor *et al.*, 2000), redução da acidose (Mody *et al.*, 1998), sobrecarga de cálcio (Kay *et al.*, 1995) e acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia (Maridonneau-Parini & Harpey, 1985) e preservação das membranas celulares.

Atualmente, não existe protocolo clínico do Ministério da Saúde para o tratamento da angina estável. No entanto, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o tratamento da doença coronária estável recomendam a utilização de TMZ para pacientes com angina estável sintomática em

uso de betabloqueadores isoladamente ou associados a outros agentes antianginosos, para angina estável e disfunção de VE associado à terapia clínica otimizada, e para angina estável durante procedimentos de revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica.

A partir da identificação da relevância dos pacientes diabéticos com DAC, o presente estudo teve como objetivo avaliar o custo-efetividade da TMZ adjuvante ao tratamento convencional, composto por diuréticos, ácido acetilsalicílico (AAS), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), nitratos, estatinas, digitálicos e antagonistas dos canais de cálcio *versus* tratamento convencional da angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio.

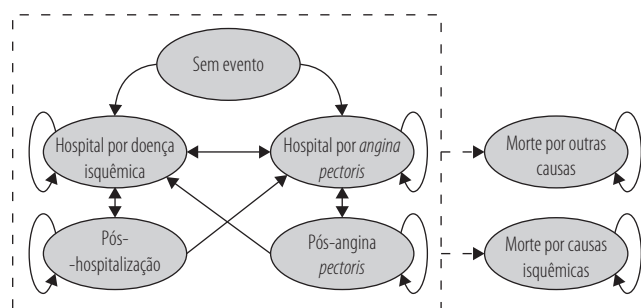
Métodos

Tipo de estudo e intervenções

A análise de custo-efetividade foi desenvolvida com base em uma estrutura de cadeia de Markov. Para o desenvolvimento do modelo matemático de decisão, a seguinte comparação foi considerada: tratar os pacientes diabéticos com angina estável não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio, com TMZ de forma adjuvante ao tratamento convencional (diurético, AAS, betabloqueador, IECA, nitrato, estatina, digitálico e antagonista dos canais de cálcio) *versus* tratamento convencional apenas.

Estrutura do modelo

O modelo de Markov elaborado acompanhou os pacientes diabéticos com angina estável ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas, e a transição dos pacientes pelos seguintes estados de saúde foi considerada: angina estável sem evento, hospitalização por doenças isquêmicas do coração, hospitalização por *angina pectoris*, angina estável pós-hospitalização, angina estável pós-*angina pectoris*, morte por causas isquêmicas e morte por outras causas. Foram utilizados ciclos de um ano, ou seja, a cada ano eram possíveis transições dos pacientes entre os estados de saúde. A Figura 1 representa a estrutura do modelo.



Hosp. = hospitalização.

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.

No modelo, o paciente diabético com angina estável inicia o tratamento com TMZ adjuvante ao tratamento convencional ou mantém apenas o tratamento convencional após ser considerado não respondedor a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores de canal de cálcio no estado de “angina estável sem evento”. Ao longo dos ciclos do Markov, os pacientes podem permanecer neste estado, necessitar de uma hospitalização por doença isquêmica do coração, hospitalização por *angina pectoris*, morrer por causas isquêmicas ou por outras causas. Os pacientes que sofrem uma hospitalização por doença isquêmica do coração ou hospitalização por *angina pectoris* podem sobreviver ao evento e passar para o estado de “angina estável pós-hospitalização” ou “angina estável pós-*angina pectoris*”, ou ainda podem morrer por causas isquêmicas ou por outras causas. Enquanto vivos, os pacientes podem sofrer novas hospitalizações, morrer por causas isquêmicas ou por outras causas.

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento foram avaliados pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida para duas alternativas de tratamentos específicos como o custo adicional proporcionado pela alternativa em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado por esta. Foi considerado como limiar de custo-efetividade o valor do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* no Brasil em 2016 de R\$ 30.407 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2016). O desfecho principal considerado na análise foram casos de hospitalização evitados. Portanto, a RCEI foi calculada visando identificar o custo necessário para se evitar uma hospitalização.

Análise de sensibilidade univariada foi realizada, com o objetivo de determinar os parâmetros de maior influência em relação aos resultados do modelo econômico apresentado. Para isso, todos os parâmetros foram variados em mais ou menos 20% em relação ao cenário base.

Revisão da literatura

Os desfechos clínicos e dados epidemiológicos utilizados no modelo econômico foram coletados por meio de revisão sistemática da literatura científica. A revisão e análise crítica da literatura foram realizadas com o objetivo de avaliar o número de episódios e a redução de angina nos pacientes tratados (efetividade e segurança) com TMZ combinada à terapia convencional, quando comparada ao padrão de tratamento adotado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), ou seja, sem TMZ. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, LILACS e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Foram incluídos metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real que tivessem avaliado a TMZ no tratamento da angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, publicados até maio de 2016. Na busca não foram utilizados limites temporais ou de idiomas. Dois revisores realizaram a

busca nas bases de dados e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014), os estudos incluídos na revisão foram analisados conforme cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva pública e resumem-se a medicamentos, hospitalizações por doenças isquêmicas do coração e acompanhamento dos pacientes após uma hospitalização.

O tratamento com TMZ foi realizado com uma dose de 35 mg duas vezes ao dia ao longo de todo o horizonte de vida do paciente e foi custeado de acordo com o preço proposto pelo fabricante para incorporação, com um desconto de 33% em relação ao preço máximo de venda ao governo obtido da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Ministério da Saúde – Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2016).

Além do tratamento medicamentoso com TMZ, foram adicionados os custos da terapia convencional (diuréticos, AAS, betabloqueadores, IECA, nitratos, estatinas, digitálicos e antagonistas dos canais de cálcio). Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde e a dose média utilizada, de acordo com a recomendação de bula dos medicamentos (Ministério da Saúde – Brasil, 2015).

Caso os pacientes sofressem uma hospitalização por doença isquêmica do coração ou *angina pectoris*, havia custos associados, de acordo com o valor médio por internação do DATASUS, para o período de maio de 2015 a maio de 2016 (Ministério da Saúde – Brasil. Departamento de Informática do SUS – DATASUS, 2016).

Também foi contabilizado o custo de acompanhamento com consultas e exames para pacientes que tenham sofrido ou não hospitalizações prévias de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (Ministério da Saúde – Brasil. DATASUS – Departamento de Informática do SUS, 2016).

Resultados

Clínicos

Por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia e a segurança do uso de TMZ combinada à terapia conven-

cional foram avaliadas no tratamento da angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, quando comparadas ao padrão de tratamento adotado pelo SUS. Após a realização da busca nas bases de dados, 53 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram nove estudos para leitura na íntegra. Desses, foram incluídos nove artigos completos, sendo oito ensaios clínicos (Fragasso *et al.*, 2003; Marazzi *et al.*, 2007; Ribeiro *et al.*, 2007; Rosano *et al.*, 2003; Szwed *et al.*, 1999; Thrainsdottir *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2013) e um estudo observacional pós-comercialização (Rodríguez Padial *et al.*, 2005), a fim de embasar as evidências científicas do uso de TMZ. O fluxograma de seleção de artigos está apresentado no Apêndice 1.

Para o modelo econômico, optou-se por utilizar os dados do estudo de Xu *et al.*, 2014, por se tratar de um estudo com os resultados apresentados para o grupo de pacientes em tratamento convencional, podendo ou não ter recebido TMZ adjuvante (Xu *et al.*, 2014). As características dos pacientes avaliados no estudo foram utilizadas para definir a idade inicial no modelo e a porcentagem de uso de cada medicamento do tratamento padrão (Tabela 1).

O estudo de Xu *et al.*, 2014, apresenta o número de hospitalizações por doenças isquêmicas, eventos de *angina pectoris* e mortalidade por causas isquêmicas em dois anos (Xu *et al.*, 2014). As probabilidades em dois anos foram convertidas para anuais. A fórmula de conversão utilizada está apresentada a seguir, e os resultados obtidos estão detalhados na Tabela 2. As probabilidades de mortalidade por outras causas foram aplicadas a pacientes com idade inicial média de 69 anos.

Tabela 1. Características dos pacientes na linha de base, nos grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional)

Variável	TMZ	Controle	Valor de p
Pacientes (n)	255	255	-
Idade (anos)	68,94	68,52	0,153
Mulheres (n)	83	81	0,850
Medicamentos concomitantes (n)			
AAS	255	255	-
Clopidogrel	255	255	-
Estatinas	255	255	-
Betabloqueadores	173	187	0,174
IECA ou BRA	124	108	0,155
Nitratos	196	208	0,190

AAS = ácido acetilsalicílico; TMZ = trimetazidina; IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador de receptor de angiotensina. Fonte: Xu *et al.*, 2014.

Tabela 2. Ocorrência de hospitalização e morte por causas isquêmicas nos grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional)

Eventos	TMZ	Controle	Valor de p
IAM e AVE			
Eventos (n)	25	27	-
Em 2 anos (%)	9,80	10,59	-
Anual (%)	5,03	5,44	-
Revascularização			
Eventos (n)	75	90	0,156
Em 2 anos (%)	29,41	35,29	-
Anual (%)	15,98	19,56	-
Angina pectoris			
Eventos (n)	72	96	0,024
Em 2 anos (%)	28,24	37,65	-
Anual (%)	15,29	21,04	-
Recorrência de angina pectoris			
Eventos (n)	102	130	0,01
Em 2 anos (%)	40,00	50,98	-
Anual (%)	22,54	29,99	-
Mortes por causas isquêmicas			
Eventos (n)	24	29	0,468
Em 2 anos (%)	9,41	11,37	-
Anual (%)	4,8	5,86	-

TMZ = trimetazidina; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVE = acidente vascular encefálico.

Fonte: Xu *et al.*, 2014.

Equação 1: Fórmula de conversão das probabilidades para taxas anuais

$$\text{Probabilidade_anual} = 1 - (1 - \text{Probabilidade_24meses})^{(12/24)}$$

As probabilidades de mortalidade segmentadas por ano foram retiradas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para idades até 80 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2010). A partir dessa idade, as probabilidades anuais foram projetadas considerando-se uma projeção linear do logaritmo neperiano da probabilidade de mortalidade a partir de 45 anos. Essa probabilidade é elevada com o aumento da idade dos pacientes ao longo do modelo, como detalhado no Apêndice 2.

As probabilidades anuais foram ajustadas excluindo da taxa geral de mortalidade as mortes por doenças isquêmicas do coração, equivalentes a 8,8% de todos os óbitos de acordo com dados do Sistema de Informações em Mortalidade do DATASUS (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2013). Foi utilizada a seguinte fórmula para o ajuste das probabilidades de mortalidade anuais excluindo-se as mortes por doenças isquêmicas do coração:

Equação 2: Fórmula para ajuste das probabilidades de mortalidade anuais

$$\text{Probabilidade} = \text{Probabilidade_12meses} * \text{mort_n\~ao_isq}$$

Onde:

Probabilidade: Probabilidade de mortalidade ajustada; Probabilidade_12meses: Probabilidade de mortalidade esperada em 12 meses; mort_não_isq: mortalidade geral excluindo as mortes por doenças isquêmicas do coração, equivalente a 91,2% neste caso, sendo igual a 100% menos 8,8% dos óbitos associados a doenças isquêmicas do coração (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2013).

A Figura 2 apresenta os resultados das extrapolações realizadas, sendo estes os resultados utilizados na composição do modelo.

Econômicos

Os custos associados à utilização de TMZ e tratamento convencional pelo ciclo de um ano são apresentados na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente. O Apêndice 3 mostra maior detalhamento do tratamento convencional.

Os custos de acompanhamento para pacientes que sofreram uma hospitalização por doença isquêmica e para aqueles sem evento prévio estão apresentados na Tabela 5 e, de forma detalhada, no Apêndice 3.

Os custos de tratamento medicamentoso, tratamento de eventos cardiovasculares e acompanhamento de pacientes com ou sem eventos prévios foram ponderados pelo percentual de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo da análise. A Figura 3 apresenta a composição total dos custos do modelo.

Os resultados de custo da comparação de TMZ adjuvante ao tratamento convencional com o tratamento convencional estão apresentados na Tabela 6, e os resultados comparativos de efetividade estão apresentados na Tabela 7. Como pode ser observado na Figura 4, é esperada uma redução das hospitalizações por angina estável com a incorporação da TMZ.

O uso da TMZ proporcionou ainda um aumento da sobrevida média esperada dos pacientes tratados. Os resultados de custo-efetividade, expressos como custo incremental por hospitalização por *angina pectoris* evitada, estão apresentados na Tabela 8.

Pode-se observar que o custo total de tratamento com TMZ em combinação com o tratamento convencional é superior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de cinco anos. Esse resultado é direcionado principalmente pelo custo de o medicamento ser parcialmente compensado pelo menor custo com hospitalizações por doenças isquêmicas. Em relação à eficácia, a TMZ apresentou um resultado melhor que o grupo com tratamento convencional, reduzindo o número esperado de casos de hospitalizações por *angina pectoris* e doenças isquêmicas e aumentando o número médio de anos vividos. Chega-se, portanto, a um resultado de maior custo e maior efetividade.

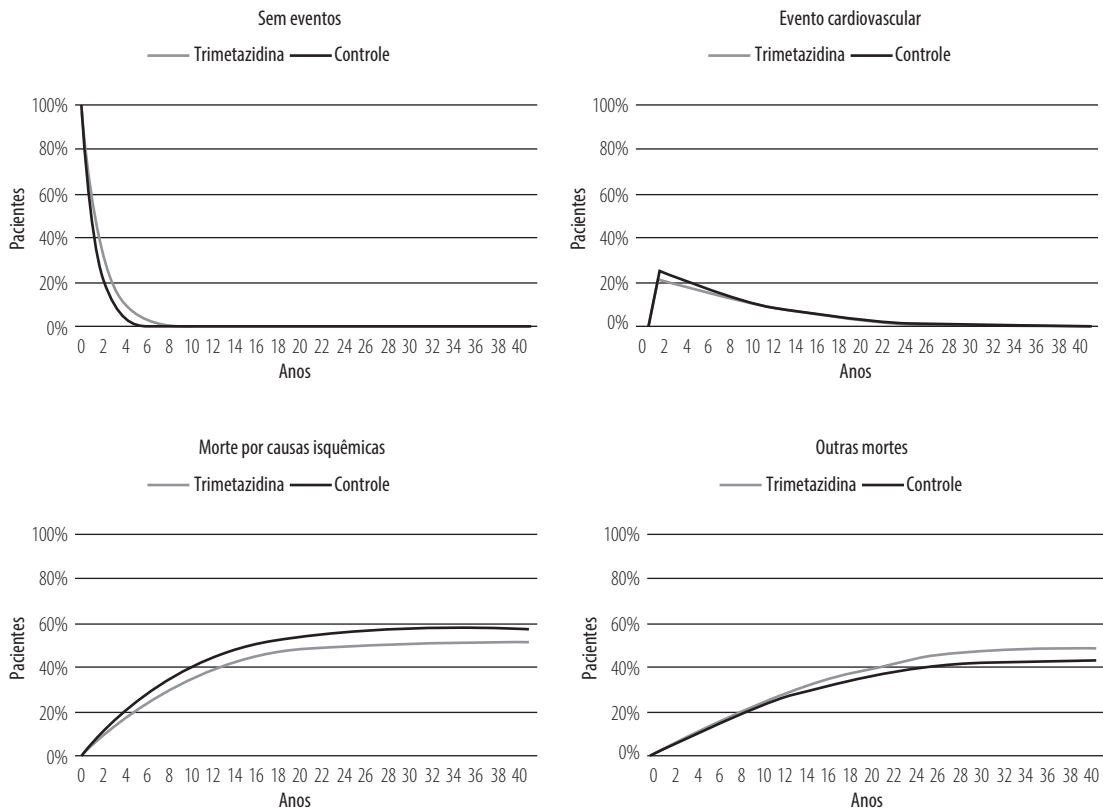


Figura 2. Percentual de pacientes sem evento, com evento cardiovascular, com morte por causa isquêmica ou morte por outra causa, nos grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional), em horizonte temporal de 40 anos (extrapolação de dados de efetividade).

Tabela 3. Custo anual de tratamento com trimetazidina

Medicamento	Nome Comercial	PMVG (R\$, ICMS 18%)	Preço considerado* (R\$)	Custo/dose (R\$)	Doses/ano	Custo anual (R\$)
TMZ 35 mg x 30 comp.	Vastarel MR*	40,43	21,00	0,70	720	504,00
TMZ 35 mg x 60 comp.	Vastarel MR*	80,86	42,00	0,70	720	504,00

* Informado pela empresa fabricante. PMVG = preço máximo de venda ao governo (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED); TMZ = trimetazidina.

Tabela 4. Custo anual do tratamento convencional

Medicamentos	Pacientes em uso (%) (Xu et al., 2014)	Custo anual (R\$)*
AAS	100	21,64
Clopidogrel	100	129,04
Estatinas	100	991,25
Betabloqueadores	70,59	356,35
Inibidores da ECA	45,49	26,41
Antagonistas da angiotensina II	45,49	4.972,23

AAS = ácido acetilsalicílico; ECA = enzima conversora da angiotensina.

* Baseado no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG – ICMS18%) fornecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.

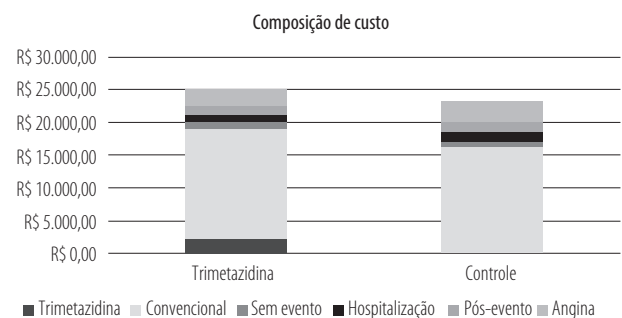


Figura 3. Composição de custos do modelo nos grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional).

Tabela 5. Resultados de custos para os grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional)

Tipos de custo	TMZ (R\$)	Controle (R\$)	Incremental (R\$)
Medicamentos	20.990,41	18.013,08	2.977,33
TMZ	2.514,50	0,00	2.514,50
Tratamento convencional	18.475,91	18.013,08	462,83
Hospitalização por doença isquêmica	1.381,29	1.610,09	-228,80
Hospitalização por <i>angina pectoris</i>	2.940,62	4.006,63	-1.066,01
Seguimento pós-evento	1.512,39	1.518,09	-5,70
Seguimento sem evento	1.129,20	927,77	201,43
Total (sem desconto)	27.953,91	26.075,67	1.878,24
Total (com desconto)	24.975,54	23.290,81	1.684,73

TMZ = trimetazidina.

Tabela 6. Resultados de efetividade

Desfecho	TMZ	Controle	Incremental
Episódios de hospitalização por <i>angina pectoris</i>			
Sem desconto	0,73	0,99	0,26*
Com desconto	0,63	0,86	0,23*
Episódios de hospitalização por doença isquêmica			
Sem desconto	0,91	1,06	0,15*
Com desconto	0,79	0,92	0,13*
Anos de vida			
Sem desconto	3,99	3,86	0,12
Com desconto	3,48	3,38	0,11

* Número de eventos evitados. TMZ = trimetazidina.

Tabela 7. Custo por hospitalização e acompanhamento

Recursos de saúde	Custo por hospitalização/ acompanhamento (R\$)	Fonte
Hospitalização por IC	1.523,21	DATASUS – maio/15 a maio/16
Hospitalização por <i>angina pectoris</i>	4.053,21	DATASUS – maio/15 a maio/16
Acompanhamento pós-hospitalização	739,42	Calculado
Acompanhamento sem evento	509,06	Calculado

IC = insuficiência cardíaca.

Tabela 8. Resultados de custo-efetividade descontados no horizonte temporal de cinco anos

Desfecho	TMZ	Controle	Incremental
Custo total (R\$)	24.975,54	23.290,81	1.684,73
Episódios de hospitalização por <i>angina pectoris</i>	0,63	0,86	0,23
RCEI (R\$/episódio de hospitalização por <i>angina pectoris</i> evitada)			7.344,96

RCEI = razão de custo-efetividade incremental; TMZ = trimetazidina.

A RCEI calculada para os diferentes desfechos da análise resultou em R\$ 7.344,96 por hospitalização por *angina pectoris* evitada (Tabela 8). Considerando-se que o custo adicional por hospitalização por *angina pectoris* evitada calculado está abaixo

do limite de uma vez o PIB *per capita* no Brasil, igual a R\$ 28.876 em 2015, pode-se dizer que o tratamento com TMZ é custo-efetivo em comparação ao tratamento convencional somente (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2016).

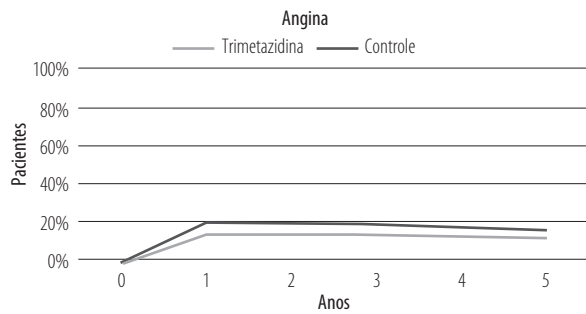


Figura 4. Percentual de pacientes hospitalizados por angina nos grupos TMZ (trimetazidina + tratamento convencional) e controle (tratamento convencional), em horizonte temporal de cinco anos.

Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão apresentados na Figura 5. O parâmetro de maior impacto no resultado do modelo foi o número de episódios de *angina pectoris* em ambos os grupos. Apesar do alto impacto desse parâmetro, ele não alterou o resultado da análise, mantendo-o custo-efetivo. Os demais parâmetros não alteraram de maneira significativa os resultados da análise.

Discussão

O relevante impacto clínico e econômico das DAC nas populações de risco leva à necessidade de medidas comportamentais e medicamentosas que possam amenizar desfechos indesejáveis. Em estudo conduzido no Brasil, o custo anual médio estimado por paciente com cardiopatia isquêmica foi de R\$ 2.733,00 sob a perspectiva do SUS e de R\$ 6.788,00,

para a perspectiva privada, com tendência a um maior custo naqueles com DM, quando comparados aos não diabéticos (Ribeiro *et al.*, 2005). Em outro estudo nacional (Teich & Araujo, 2011), a estimativa do custo direto associado à síndrome coronariana aguda em 2011 sob a perspectiva do SUS foi de R\$ 522.286.726 (0,77% do orçamento total do sistema), e de R\$ 515.138.617 para a saúde suplementar. Os custos indiretos totalizaram R\$ 2,8 bilhões, sob a perspectiva da sociedade. O custo total estimado para a síndrome coronariana aguda em 2011, incluindo custos diretos e indiretos, foi de R\$ 3,8 bilhões (Teich & Araujo, 2011).

Uma análise da coorte de Framingham mostrou que indivíduos com DM não experimentaram os declínios necessários nos fatores de risco para doença cardiovascular a fim de superar seu risco basal aumentado e reforçou a necessidade de esforços para o controle agressivo de tais fatores entre os diabéticos (Preis *et al.*, 2009). A taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos com DAC é duas a quatro vezes maior que a de pacientes não diabéticos (Benjamin *et al.*, 2017; Rosano *et al.*, 2005). Diabéticos respondem por cerca de um quarto de todos os procedimentos de revascularização coronária e apresentam resultados piores em comparação com pacientes não diabéticos (Berry *et al.*, 2007; Donahoe *et al.*, 2007). Pelo menos 68% dos pacientes diabéticos com mais de 65 anos de idade morrem por alguma forma de doença cardíaca (Benjamin *et al.*, 2017).

A regulação do metabolismo da glicose é um marco importante no controle de fatores de riscos cardiovasculares. A captação de glicose nos músculos cardíacos e esqueléticos é inversamente proporcional aos níveis séricos de ácidos graxos livres (AGL). Além disso, novas evidências sugerem que níveis aumentados de AGL não só prejudicam a captação de glicose pelo coração e músculo esquelético, mas também

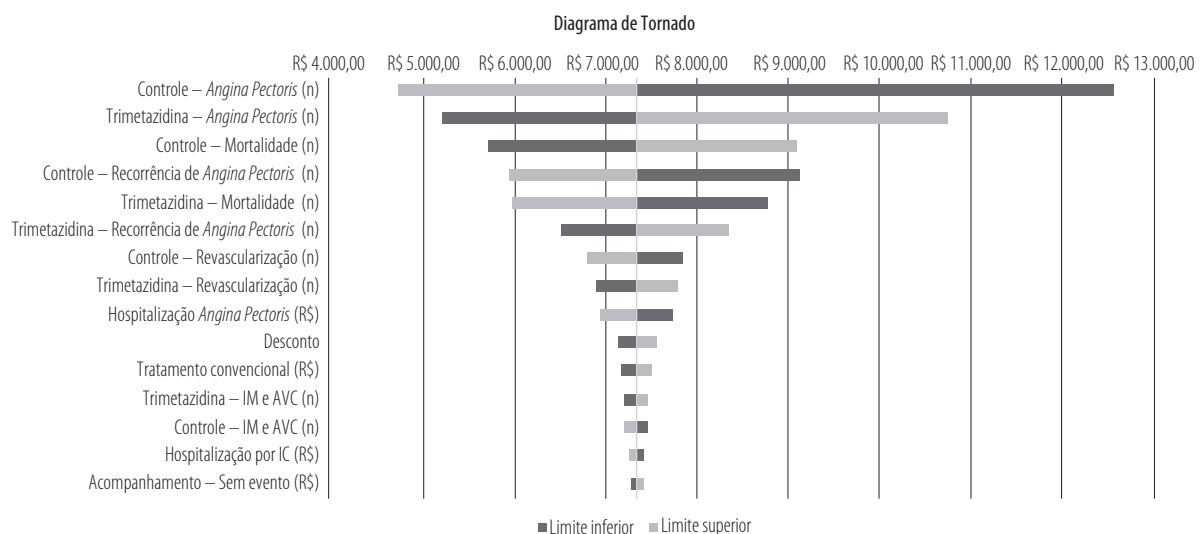


Figura 5. Diagrama de Tornado – Análise de sensibilidade univariada para o desfecho “Custo adicional por hospitalização por *angina pectoris* evitada”.

causam alterações no metabolismo do endotélio vascular, levando a aterogênese acelerada, alteração cardiovascular prematura, além de contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes diabéticos (Fragasso *et al.*, 2009).

Os efeitos benéficos combinados da inibição parcial de AGL e metabolismo da glicose tornam o uso de fármacos com esse princípio particularmente atraente, especialmente nos pacientes cardiopatas que apresentam anormalidades do miocárdio e do metabolismo da glicose (Fragasso *et al.*, 2009). Por meio de uma revisão sistemática da literatura, avaliaram-se a eficácia e segurança do uso da TMZ combinada à terapia convencional no tratamento da angina estável em pacientes diabéticos não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, quando comparada ao padrão de tratamento adotado pelo SUS. Nessa revisão foram incluídos nove artigos completos, sendo oito ensaios clínicos e um estudo observacional pós-comercialização, a fim de embasar as evidências científicas.

De acordo com os resultados demonstrados pelos estudos incluídos nessa análise, a TMZ em 20 mg administrada três vezes ao dia, que é equivalente à dosagem atualmente comercializada do medicamento de 35 mg duas vezes ao dia, demonstrou ser bem tolerada e eficaz em pacientes diabéticos que não apresentaram controle com uso do tratamento padrão, controlando e melhorando diversos parâmetros cardíacos, bem como o metabolismo da glicose e a função endotelial (Fragasso *et al.*, 2003; Marazzi *et al.*, 2007; Ribeiro *et al.*, 2007; Rodríguez Padial *et al.*, 2005; Rosano *et al.*, 2003; Szwed *et al.*, 1999; Thrainsdottir *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2013).

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com TMZ tem maior benefício comparado ao tratamento convencional no cenário base da análise e gerou uma RCEI de R\$ 7.344,96 por episódio de hospitalização por *angina pectoris* evitada. Algumas limitações podem ser destacadas nesta análise. Para os dados clínicos de entrada utilizados, alguns ensaios clínicos apresentaram tamanho amostral reduzido, o que dificulta a extrapolação dos resultados para a população. Além disso, alguns não apresentavam braço comparador e apresentavam desenho de estudo aberto.

Um estudo de custo-efetividade foi conduzido na Grécia para avaliar TMZ como terapia complementar ao tratamento convencional em pacientes com angina crônica estável que não responderam adequadamente à terapia de primeira linha com betabloqueadores, nitratos ou antagonistas de canal de cálcio. A análise mostrou que o custo de TMZ adicionada ao tratamento convencional foi de € 1.755,57 *versus* € 1.751,76 para o tratamento convencional. A associação de TMZ gerou 0,6650 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) *versus* 0,6562 para o tratamento convencional, o que

gerou uma RCEI de € 430,67 por QALY ganho. O estudo concluiu que a adição de TMZ nesta população foi custo-efetiva.

Cabe ressaltar que essa avaliação econômica tem limitações inerentes à característica do estudo realizado. Por se tratar de um modelo baseado em projeção matemática, temos incertezas associadas. As incertezas e limitações são minimizadas com a aplicação de análises de sensibilidade que, neste estudo, comprovaram a robustez dos resultados do caso base. As limitações são inerentes às avaliações econômicas, como, por exemplo, a extrapolação dos dados de eficácia dos estudos clínicos para dados de efetividade.

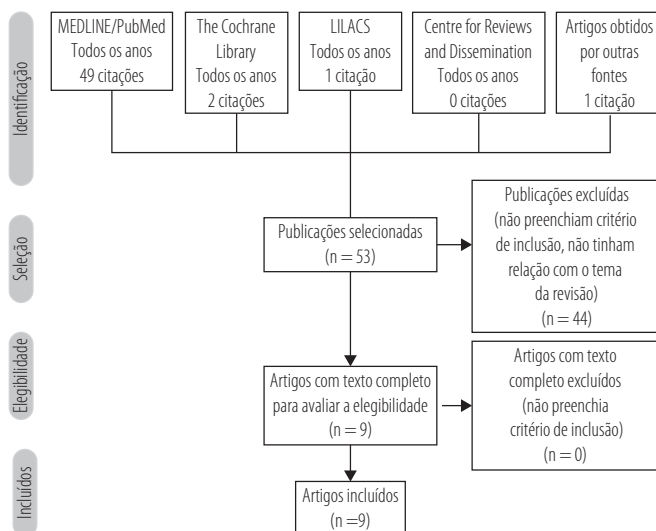
Conclusão

Na análise desenvolvida sob a perspectiva do SUS, TMZ associada ao tratamento convencional mostrou ser uma alternativa eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento da angina estável na população de pacientes diabéticos com angina estável não respondedores a betabloqueadores, nitratos e bloqueadores do canal de cálcio.

Referências bibliográficas

- Alves L, Cesar J, Horta B. Prevalence of Angina Pectoris in Pelotas (south of Brazil). *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):179-85.
- Barreto SM, Passos VM, Almeida SK, Assis TD. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(4):239-45.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R. Heart Disease and Stroke Statistics--2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
- Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary Heart Disease in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):643-56.
- Bocchi E, Marcondes-Braga F, Bacal F, Ferraz A, Albuquerque D, Rodrigues D. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
- César LAM, Mansur AP, Armaganijan D, Amino JG, Sousa AC, Simão AF, et al. Diretrizes de doença coronariana crônica e angina estável. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(Suppl. 2):2-43.
- Cesar L, Ferreira J, Armaganijan D, Gowdak L, Mansur A, Bodanese L, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Supl. 2):1-59.
- Coleman CI, Freemantle N, Kohn CG. Ranolazine for the treatment of chronic stable angina: a cost-effectiveness analysis from the UK perspective. *BMJ Open.* 2015;5(11):e008861.
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765-75.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1341-81.
- Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2003;146(5):E18.
- Fragasso G, Salerno A, Spoladore R, Cera M, Montanaro C, Margonato A. Effects of metabolic approach in diabetic patients with coronary artery disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15(8):857-62.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2013). Tábua de mortalidade 2013: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade 2013. Retrieved July 14, 2014. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2012/>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2016). Sala de Imprensa: contas nacionais trimestrais – Indicadores de volume e valores correntes. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Contas_Nacionais/Contas_Nacionais_Trimestrais/Fasciculo_Indicadores_IBGE/pib-vol-val_201604caderno.pdf.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2010). Tábua completa de mortalidade de 2010 – Ambos os sexos. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/defaulttab_val.pdf.shtm.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8.
- Kay L, Finelli C, Aussedat J, Guarnieri C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. *Am J Cardiol*. 1995;76(6):45B-49B.
- Marazzi G1, Wajngarten M, Vitale C, Patrizi R, Pelliccia F, Gebara O, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2007;120(1):79-84.
- Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148-51.
- Ministério da Saúde (Brasil). (2015). Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/bps/login.jsf>.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (2016). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>.
- Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS – Departamento de Informática do SUS. (2016). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). (2016). Informações de Saúde – Assistência à Saúde – Procedimentos hospitalares por local de internação a partir de 2008. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?a>.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. (2014). Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4.ed. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7>.
- Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: An evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol*. 1998;82(5A):42K-49K.
- Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120(3):212-20.
- Ribeiro LW, Ribeiro JP, Stein R, Leitão C, Polanczyk CA. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Am Heart J*. 2007;154(1):78.e1-7.
- Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):3-8.
- Rodríguez Padiá L, Maicas Bellido C, Velázquez Martín M, Gil Polo B. Estudio prospectivo en pacientes diabéticos de la efectividad y la tolerabilidad de la trimetazidina en asociación al tratamiento previo de su enfermedad coronaria. *Estudio DIETRIC*. *Rev Clin Esp*. 2005;205(2):57-62.
- Rosano GMC, Vitale C, Volterrani M, Fini M. Metabolic therapy for the diabetic patients with ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis*. 2005;16(Suppl. 1):S17-S21.
- Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:16.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Doença Coronariana Crônica Angina Estável. *Arq Brasil Cardiol*. 2004;83(Supl. 2):2-43.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2015). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. (Oliveira J, Vencio S, Eds.). São Paulo: AC Farmacêutica.
- Straka RJ, Liu LZ, Girase PS, DeLorenzo A, Chapman RH. Incremental cardiovascular costs and resource use associated with diabetes: an assessment of 29,863 patients in the US managed-care setting. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:53.
- Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, Domżał-Bocheńska M, Szymczak K, Szydłowski Z, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(3):217-22.
- Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.
- Thrainsdóttir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44(1):101-8.
- Wee Y, Burns K, Bett N. Medical management of chronic stable angina. *Aust Prescr*. 2015;38(4):131-7.
- Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Hopfner F, Stockl G, Muller-Werdan U. Ivabradine in Combination with Beta-Blockers in Patients with Chronic Stable Angina After Percutaneous Coronary Intervention. *Adv Ther*. 2015;32(2):120-37.
- Xu X, Zhang W, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y, Shi D, et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind. *Clin Drug Investig*. 2014;34(4):251-8.
- Zhao P, Zhang J, Yin XG, Maharaj P, Narraindoo S, Cui LQ, et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci*. 2013;92(11):633-8.

Apêndice 1. Fluxo de seleção de artigos**Apêndice 2. Taxa de mortalidade**

Taxa de mortalidade anual por outras causas

Idade	Taxa anual (%)†	Taxa anual ajustada (%)*
69	2,56	2,33
70	2,79	2,54
71	3,03	2,76
72	3,30	3,01
73	3,60	3,28
74	3,92	3,58
75	4,27	3,90
76	4,65	4,24
77	5,06	4,62
78	5,51	5,02
79	5,99	5,47
80	4,68	4,27
81	5,09	4,64
82	5,54	5,05
83	6,02	5,49
84	6,54	5,97
85	7,11	6,49
86	7,73	7,05
87	8,41	7,67
88	9,14	8,34
89	9,94	9,07
90	10,81	9,86

† Todas as causas.

* Taxa ajustada excluindo da mortalidade geral as mortes por doenças isquêmicas do coração.

Apêndice 3. Custos de tratamento

Custo anual do tratamento convencional						
Medicamentos	Bula (mg/dia)	Apresentação (mg)	Custo/dose (R\$)	Doses/ano	% pacientes	Custo anual (R\$)
AAS	300	100	0,02	1.080	100	21,64
Clopidogrel	75	75	0,36	360	100	129,04
Isossorbida	40	40	0,13	360		45,32
Estatinas					100	991,25
Atorvastatina	80	80	0,64	360		230,65
Lovastatina	80	20	2,16	1.440		3.114,43
Pravastatina	40	20	0,80	720		573,04
Sinvastatina	40	40	0,13	360		46,88
Betabloqueadores					70,59	356,35
Atenolol	100	100	0,05	360		19,62
Carvedilol	50	25	0,20	720		142,42
Cloridrato de propranolol	240	80	0,25	1.080		266,71
Succinato de metoprolol	200	100	1,66	720		1.195,75
Tartarato de metoprolol	200	100	0,22	720		157,26
Inibidores da ECA					45,49	26,41
Captopril	150	50	0,03	1.080		37,04
Maleato de enalapril	20	20	0,04	360		15,78
Antagonistas da angiotensina II					45,49	4.972,23
Ambrisentana	10	10	25,24	360		9.086,00
Bosentana	250	125	8,07	720		5.807,97
Losartana potássica	50	50	0,06	360		22,71
Total						3.703,27

AAS = ácido acetilsalicílico; ECA = enzima conversora da angiotensina.

Os custos por grupo farmacológico foram estimados pela média dos custos dos medicamentos incluídos em cada grupo farmacológico.

Custo anual de acompanhamento para pacientes pós-hospitalização

Recursos de saúde	Custo unitário (R\$)	Quantidade	Custo total (R\$)	Fonte
Consulta médica	10,00	6	60,00	SIGTAP 2016 – 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	4,11	1	4,11	SIGTAP 2016 – 02.02.02.038-0 – Hemograma completo
Colesterol total	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.029-5 – Dosagem de colesterol total
HDL	3,51	1	3,51	SIGTAP 2016 – 02.02.01.027-9 – Dosagem de colesterol HDL
LDL	3,51	1	3,51	SIGTAP 2016 – 02.02.01.028-7 – Dosagem de colesterol LDL
Triglicérides	3,51	1	3,51	SIGTAP 2016 – 02.02.01.067-8 – Dosagem de triglicérides
TGO	2,01	1	2,01	SIGTAP 2016 – 02.02.01.064-3 – Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	2,01	1	2,01	SIGTAP 2016 – 02.02.01.065-1 – Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica
Glicose	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.047-3 – Dosagem de glicose
Hemoglobina glicosilada	7,86	1	7,86	SIGTAP 2016 – 02.02.01.050-3 – Dosagem de hemoglobina glicosilada
Ureia	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.069-4 – Dosagem de ureia
Creatinina	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.031-7 – Dosagem de creatinina
Sódio	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.063-5 – Dosagem de sódio
Potássio	1,85	1	1,85	SIGTAP 2016 – 02.02.01.060-0 – Dosagem de potássio
Radiografia de tórax	9,50	1	9,50	SIGTAP 2016 – 02.04.03.015-3 – Radiografia de torax (PA e perfil)
Eletrocardiograma	5,15	6	30,90	SIGTAP 2016 – 02.11.02.003-6 – Eletrocardiograma
Ecocardiograma	39,94	1	39,94	SIGTAP 2016 – 02.05.01.003-2 – Ecocardiografia transtorácica
Holter 24 horas	30,00	1	30,00	SIGTAP 2016 – 02.11.02.004-4 – Monitoramento pelo sistema Holter 24 h
Cintilografia miocárdica	408,52	1	408,52	SIGTAP 2016 – 02.08.01.002-5 – Cintilografia de miocárdio para avaliação da perfusão em situação de estresse (mínimo 3 projeções)
Cateterismo ambulatorial	614,72	0,2	122,94	Quantidade: Ribeiro R. <i>et al.</i> 2005; Custo unitário: SIGTAP 2016 – 02.11.02.001-0 – Cateterismo cardíaco
Total			739,42	

Custo anual de acompanhamento para pacientes sem evento prévio

Recursos de saúde	Custo unitário (R\$)	Quantidade	Custo total (R\$)	Fonte
Consulta médica	10,00	4	40,00	SIGTAP 2016 – 03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada
Eletrocardiograma	5,15	4	20,60	SIGTAP 2016 – 02.11.02.003-6 – Eletrocardiograma
Ecocardiograma	39,94	1	39,94	SIGTAP 2016 – 02.05.01.003-2 – Ecocardiografia transtorácica
Cintilografia miocárdica	408,52	1	408,52	SIGTAP 2016 – 02.08.01.002-5 – Cintilografia de miocárdio para avaliação da perfusão em situação de estresse (mínimo três projeções)
Total			509,06	

Indicadores para avaliação econômica da aquisição hospitalar de medicamentos

Indicators for economic evaluation of drug hospital's acquisition

Patrícia de Carvalho Mastroianni¹, Alice Rosa Alves de Oliveira¹,
Tales Rubens de Nadai², Rosa Camila Lucchetta³

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p177-84

Palavras-chave:

preço de medicamento, custos de medicamentos, indicadores de gestão, indicadores econômicos, benchmarking

Keywords:

drug price, drug costs, management indicators, economic indexes, benchmarking

RESUMO

Objetivos: Propor indicadores de avaliação de aquisição de medicamentos e comparar os seus resultados econômicos. **Métodos:** Avaliou-se o resultado da compra de medicamentos do Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB) por meio de um estudo descritivo e transversal. Para isso, foi realizada pesquisa documental dos relatórios de compra e de consumo de medicamentos por um ano. Obteve-se o número de medicamentos adquiridos em cada compra, seus preços unitários e a taxa de consumo mensal em unidades, para elaboração da curva ABC e cálculo dos indicadores de *percentual econômico* – percentual de economia entre o preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% CMED e preço médio unitário das aquisições analisadas – e *razão econômica* – razão entre o PMVG 18% CMED e o preço médio unitário das aquisições analisadas. **Resultados:** Foi calculada a eficiência da aquisição para 51/72 apresentações classificadas como A e B, segundo curva ABC. A mediana da economia total gerada calculada pelo *percentual econômico* foi de 41,6% (mínimo = -2008,6%, máximo = 99,3%, intervalo interquartil (IIQ 25-75%) = -15,2-54,9) e de 0,6 (mínimo = 0, máximo = 21,1, IIQ 25-75% = 0,5 – 1,2) calculada pela *razão econômica*. **Conclusões:** Observou-se que o processo de aquisição do HEAB foi eficiente, porque gerou economia. Devido à similaridade dos resultados obtidos pelos dois indicadores, consideram-se ambos elegíveis e aplicáveis para o monitoramento da economia gerada. No entanto, o indicador *razão econômica* seria o melhor aceito e implantável pelo serviço devido a maior facilidade de cálculo e interpretação do que o indicador *percentual econômico*.

ABSTRACT

Objectives: To propose indicators of evaluation of drug acquisition and to compare their economic results. **Methods:** The results of the purchase of medications from the Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB) were evaluated through a descriptive and cross-sectional study. To this end, a documentary survey of drugs purchases and consumption reports was accomplished for a year. The number of medicines purchased in each acquisition, their unit prices, and the monthly consumption rate in units were obtained in order to elaborate the ABC analysis and to calculate the indicators of *economic percentage* – percentage of savings between the CMED maximum selling price to the government (MSPG) 18% and average unit price of the analyzed acquisitions – and *economic ratio* – ratio between the CMED (MSPG) 18% and the average unit price of the analyzed acquisition.

Recebido em: 20/03/2017. Aprovado para publicação em: 13/06/2017

1. Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Araraquara, SP, Brasil.

2. Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB), Américo Brasiliense, São Paulo, SP, Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB), São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Pró-reitora de Extensão (PROEX) da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp) por meio de apoio financeiro e bolsa ao Projeto de Extensão em Farmacovigilância.

Agradecimentos: À Pró-reitora de Extensão (PROEX) pelo financiamento e à graduanda Beatriz Urías por auxiliar a coleta de dados, ao Diretor Administrativo do Hospital, Mário Sérgio de Bezerra Menezes, e a Supervisora Administrativa, Márcia Regina Batista Gürtler.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Os resultados preliminares deste estudo foram apresentados em forma de pôster no XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp) (2016).

Autores correspondentes: Patrícia de Carvalho Mastroianni. Rodovia Araraquara-Jaú. Km 1, s/n, bairro Campus Ville, Araraquara SP, Brasil. CEP: 14800-903. Telefone: (+55 16) 3301-6977. E-mails: pmastro@fcar.unesp.br, patriciamastroianni@yahoo.com.br
Rosa Camila Lucchetta. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: rc.lucch@yahoo.com.br

tions. **Results:** The acquisition efficiency was calculated for 51/72 presentations classified as A and B, according to the ABC curve. The total saving median engendered by the *economic percentage* was 41,6% (minimum = -2008,6%, maximum = 99,3%, interquartile range (IIQ 25-75%) = -15-54,9) and 0.6 (minimum = 0, maximum = 21.1, IIQ 25-75% = 0.5-1.2) calculated by the *economic ratio*. **Conclusions:** It was observed that the acquisition process of HEAB was efficient, since it engendered savings. Because of the similarity of the results obtained by the two indicators, both are considered eligible and applicable to monitoring the economy. However, the *economic ratio* indicator would be better accepted and implantable by the service due to greater ease of calculation and interpretation than the *economic percentage*.

Introdução

A aquisição de medicamentos é uma das atividades do Ciclo da Assistência Farmacêutica que objetiva assegurar o abastecimento de medicamentos em quantidade adequada, qualidade assegurada, ao menor custo possível, dentro da realidade do mercado, promovendo o uso racional de medicamentos, em local e tempo determinados (Brasil, 1998). Essa premissa vai ao encontro da definição de uso racional de medicamentos estabelecida pela política nacional de medicamentos (Brasil, 1998) e a Organização Mundial de Saúde (Conferencia de Expertos, 1986): “Existe uso racional quando os pacientes recebem os medicamentos apropriados à sua condição clínica, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo possível para eles e sua comunidade”.

No serviço público, a aquisição de medicamentos deve considerar o menor preço e a melhor qualidade (Brasil, 1993; Brasil 2002). Além disso, é obrigatória a aquisição apenas de medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde, no qual o processo de registro permite e garante no âmbito técnico, jurídico e administrativo a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento aprovado, dentre outros documentos necessários às empresas licitantes, que comprovem, por exemplo, a regularidade fiscal e a qualificação econômico-financeira da empresa (Brasil, 1993; Mastroianni e Lucchetta, 2011).

Logo, partindo do pressuposto de que todos os medicamentos registrados possuem qualidade comprovada, o critério determinante acaba sendo o preço, exceto nos casos em que há histórico de não conformidade do fornecedor ou notificações de inefetividade terapêutica, desvio de qualidade e queixa técnica do produto ou, ainda, outros dados de farmacovigilância que evidenciam falta de qualidade do produto pós-comercialização (Capucho, 2008; Capucho *et al.*, 2008)

Um processo efetivo de aquisição de medicamentos deve ser feito de forma racional, baseado em evidência científica, a fim de garantir a otimização dos gastos públicos com saúde (Secoli *et al.*, 2005). Nesse sentido, o uso de indicadores capazes de monitorar o desempenho das atividades da Farmácia Hospitalar, bem como a realização de estudos com a finalidade de aprimorar e/ou desenvolver indicadores mais apropriados para tal função, é essencial (Magarinos-Torres *et al.*, 2007).

De acordo com Donabedian, uma avaliação deve ser facilmente mensurável e razoavelmente válida, compreendendo aspectos de estrutura, processo ou resultado (Donabedian, 2005). Os atributos de um indicador são: validade, sensibilidade, especificidade, simplicidade, objetividade e baixo custo (Bittar, 2001).

Neste contexto, propor indicadores qualificados para avaliar economicamente a eficiência da aquisição de medicamentos é essencial para garantir que haja medicamentos em quantidade necessária, evitando o desabastecimento e corroborando para o uso racional de medicamentos. Portanto, os objetivos do estudo foram (i) propor indicadores de avaliação de aquisição de medicamentos e (ii) avaliar o resultado econômico na aquisição dos medicamentos do Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB) por meio dos indicadores propostos.

Métodos

Realizou-se um estudo descritivo e transversal no Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB), São Paulo, Brasil. Trata-se de um hospital de média complexidade, integrado ao SUS, com 104 leitos (HEAB, 2016).

Foi avaliado o processo de compra de medicamentos em um período de 12 meses (abril de 2015 a março de 2016). Os pedidos de compra de medicamentos do HEAB são realizados pela farmacêutica responsável da instituição de acordo com prévia análise do estoque e em quantidades necessárias para dois meses de uso.

A frequência de compra para cada medicamento variou de acordo com seu consumo, mês a mês. Em geral, as compras foram realizadas a cada dois meses (média = 0,68/mês, DP = 0,24).

No período do estudo foram adquiridas 560 apresentações de medicamentos, totalizando um gasto de R\$ 1.666.503,69. As compras foram realizadas segundo regimento da Fundação que administra o Hospital (FAEPA, 2008). Esse regimento foi aprovado pelo tribunal de contas do estado de São Paulo, com um teto de R\$ 180 mil/ano por unidade comprada, ou seja, se a compra não ultrapassar o teto/ano, são adquiridos por cotação simples e com necessidade mínima de três orçamentos (FAEPA, 2008).

A coleta de dados foi realizada por meio de pesquisa documental dos relatórios de compra e de consumo de medicamentos referentes aos meses de abril de 2015 a março de 2016, disponibilizados pelo setor de compras do HEAB. Foram coletadas informações como o número de medicamentos adquiridos em cada compra, bem como seus valores unitários e a taxa de consumo mensal em unidades. Os dados foram processados em planilhas do Software Microsoft Excel 2010 para a elaboração da curva ABC e o cálculo dos indicadores de percentual econômico e de razão econômica.

Para a elaboração da curva ABC, utilizaram-se o preço unitário de todas as apresentações compradas e seus respectivos valores de consumo mensal, a fim de calcular o percentual acumulado dos itens (Vecina Neto e Reinhardt Filho 1998). Foram identificadas 72 apresentações que correspondem a 95% dos gastos (R\$ 1.583.178,50), sendo 26 classificados como A (cerca de 20% dos itens do estoque e cerca de 80% do valor total do estoque) e 46 como B (cerca de 15% dos itens do estoque e cerca de 15% do valor total do estoque). Dessa forma, as 488 apresentações que, segundo a curva ABC, foram classificadas como C (85% das apresentações) não foram utilizadas na elaboração dos indicadores, visto que correspondem a apenas 15% dos gastos.

Para o primeiro indicador de avaliação econômica da aquisição de medicamentos, o *Percentual Econômico*, propôs-se a aplicação do cálculo “percentual de economia entre o menor e o maior preço observados, um indicador de acesso a medicamentos desenvolvido pela Organização Pan-Americana de Saúde juntamente com o Ministério da Saúde OPAS/MS, cuja fórmula é (Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde/Ministério da Saúde 2005; Ferreira-Filho *et al.* 2010):

$$[1 - (\text{maior preço unitário} / \text{menor preço unitário})] \times 100.$$

Considerou-se o “maior preço unitário” o preço médio das aquisições analisadas e o “menor preço unitário” o preço tabelado como preço máximo de venda ao governo (PMVG) pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), órgão interministerial, monitorado pela ANVISA e responsável por regular o mercado e estabelecer critérios para a definição e o ajuste de preços (CMED, 2016). A tabela CMED utilizada foi referente a março/2016, considerando a alíquota de ICMS de 18%, referente ao estado de São Paulo (CMED 2016); na ocorrência de mais de um fabricante para o mesmo medicamento, foi considerado o fabricante com menor preço.

Assim, a fórmula adaptada e utilizada nesse estudo foi:

$$\text{Percentual Econômico} = [1 - (\text{preço unitário de aquisição médio} / \text{PMVG CMED})] \times 100$$

Dessa forma, um resultado positivo sinalizou uma economia na compra do medicamento, ou seja, o valor pago era menor que o preço tabelado; um resultado negativo indicou prejuízo na compra; e um resultado igual a zero correspondeu a ausência de economia ou prejuízo para a instituição de saúde.

Já o segundo indicador, *Razão Econômica*, foi baseado na metodologia desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde/Ação de Saúde Internacional denominada “razão de preço de medicamento” (“*Medicine Price Ratio*”), com o objetivo de levantar informações sobre preço, disponibilidade e acessibilidade de determinados medicamentos, pertencentes aos setores públicos e privados (WHO/HAI, 2008), cuja fórmula é (WHO – World Health Organization/ HAI – Health Action International 2008):

$$\text{Preço médio} = \text{preço unitário médio local} / \text{preço unitário de referência internacional}$$

Considerou-se como “preço unitário médio local” o preço médio das aquisições analisadas para cada medicamento, replicando-se o cálculo a cada compra, e como “preço unitário de referência internacional” o preço tabelado PMVG pela CMED (CMED 2016), ICMS 18%.

Dessa forma, a fórmula adaptada e utilizada nesse estudo foi:

$$\text{Razão Econômica} = \text{preço unitário de aquisição} / \text{PMVG CMED}$$

Salienta-se que na presente análise PMVG foi utilizado como referencial por se tratar de um hospital estadual integrado ao SUS. No caso dos indicadores serem utilizados em um serviço privado, recomenda-se que o referencial seja o de *preço máximo ao consumidor* (PMC) (CMED, 2016).

Para facilitar a replicação dessa metodologia, a WHO/HAI refere o uso da razão como método de comparação entre os preços. Assim, se a razão entre o preço do medicamento coletado no estudo e o preço padronizado internacionalmente for 2, por exemplo, significa que tal medicamento custou o dobro do preço referência.

Além disso, foi calculada a mediana de economia para cada uma das apresentações no período total de estudo (12 meses), bem como a média de economia de todas as apresentações compradas no período.

Resultados

Foi calculado o resultado econômico da aquisição de 51 apresentações classificadas como A e B, pois para 21 apresentações não havia valores tabelados pela CMED, por serem medicamentos específicos, tais como soluções fisiológicas,

glicofisiológicas e de ringer. A economia total gerada na aquisição das 51 apresentações, considerando o consumo mensal de cada uma, foi de R\$ 2.188.120,59.

A mediana da economia total gerada calculada pelo *percentual econômico* foi de 41,6% (mínimo = -2008,6%, máximo = 99,3%, intervalo interquartil (IIQ 25-75%) = -15,2-54,9) e de 0,6 (mínimo = 0, máximo = 21,1, IIQ 25-75% = 0,5 - 1,2) calculada pela *razão econômica* (Tabela 1).

Os medicamentos anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml, ciprofloxacino injetável frasco ou bolsa 200 mg 100 ml e cefepima, clor. injetável foram os medicamentos que mais geraram economia (Tabela 1). Por outro lado, os medicamentos que mais geraram prejuízo foram manitol 20% injetável, oxacilina injetável frasco-ampola 500 mg e nalbufina, clor., injetável; ao todo, 16 medicamentos geraram prejuízo.

Tabela 1. Apresentações farmacêuticas segundo categoria curva ABC, preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED, valor de aquisição unitário médio de todas as compras, percentual econômico e razão econômica realizada pelo Hospital Estadual de Américo Brasiliense (HEAB), no período de abril de 2015 a março de 2016. Em negrito medicamentos que apresentaram prejuízo no processo de compra

Apresentação	ABC	PMVG - CMED (R\$)	Valor unitário médio (R\$)	Economia ou prejuízo considerando consumo médio mensal (R\$)	Percentual econômico	Razão econômica
Anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml	A	1871,9	13,5	112687,1	99,3	0,01
Ciprofloxacino inj. Frasco ou bolsa 200 mg 100 ml	B	56,4	1,8	102344,8	96,8	0,03
Cefepima, clor. Injetável frasco-ampola 1g	B	34,7	3,4	172976,7	90,1	0,10
Meropeném injetável frasco-ampola 500 mg	A	73,0	7,7	668644,8	89,4	0,11
Midazolam injetável ampola 50 mg 10 ml	B	15,3	2,5	45464,3	83,4	0,17
Propofol injetável frasco-ampola 200 mg 20 ml	A	22,5	4,0	140624,5	82,2	0,18
Omeprazol sódico injetável frasco-ampola 40 mg	B	20,9	3,9	100115,1	81,1	0,19
Clarithromicina injetável frasco-ampola 500 mg	A	81,4	26,1	74444,7	67,9	0,32
Lactulose xarope 667 mg/ml frasco 120 ml	B	18,9	6,2	16292,0	67,4	0,33
Sevoflurano 100%, inalatório, frasco 250 ml	A	716,8	262,0	80257,9	63,5	0,37
Albumina humana sérica 20% injetável frasco-ampola 50 ml	B	173,6	69,0	35461,3	60,3	0,40
Água para injeção embalagem 250 ml	B	4,0	1,6	21010,9	58,9	0,41
Rocurônio, brometo frasco 5 ml 50 mg	B	23,5	10,4	17337,6	55,6	0,44
Piperacilina 4 g + tazobactam 0,5 g inj. frasco-ampola	A	61,7	28,3	160114,6	54,1	0,46
Clindamicina, fosfato injetável amp. 600 mg 4 ml	B	8,2	3,7	22605,5	54,1	0,46
Cetoprofeno injetável e.v. frasco-ampola 100 mg	B	5,1	2,6	21499,5	49,4	0,51
Água para injeção ampola 10 ml	B	0,3	0,1	16954,5	48,6	0,51
Enoxaparina sódica injetável seringa 20 mg 0,2 ml	B	13,4	6,9	18538,1	48,1	0,52

Apresentação	ABC	PMVG - CMED (R\$)	Valor unitário médio (R\$)	Economia ou prejuízo considerando consumo médio mensal (R\$)	Percentual econômico	Razão econômica
Enoxaparina sódica injetável seringa 40 mg 0,4 ml	A	25,9	13,5	94286,6	48,0	0,52
Enoxaparina sódica injetável seringa 80 mg 0,8 ml	A	51,8	27,5	49034,6	47,0	0,53
Água para injeção embalagem 1000 ml	B	6,2	3,3	8907,3	46,7	0,53
Enoxaparina sódica injetável seringa 60 mg 0,6 ml	A	38,6	20,6	36337,5	46,6	0,53
Amoxicilina 1000 mg + clavulanato 200 mg injetável frasco-ampola	B	13,0	7,1	13811,6	45,6	0,54
Polimixina b, sulfato injetável frasco-ampola 500.000 UI	A	57,9	31,5	34469,6	45,5	0,54
Vancomicina, clor. Injetável frasco-ampola 500 mg	A	9,1	5,2	23664,2	43,0	0,57
Ropivacaína, clor. 1% injetável ampola 20 ml	B	25,0	14,6	22610,7	41,6	0,58
Anidulafungina, injetável, frasco-ampola 100 mg	B	282,2	181,1	11110,7	35,8	0,64
Ceftriaxona sódica injetável e.v. frasco-ampola 1 g	A	5,2	3,3	23134,2	35,3	0,65
Aciclovir injetável frasco-ampola 250 mg	B	44,6	30,2	6183,6	32,2	0,68
Etonogestrel 68 mg implante via subdérmica	A	651,9	508,0	20474,6	22,1	0,78
Fentanila, citrato, injetável frasco-ampola 0,50 mg 10 ml	B	3,2	2,8	5782,6	12,2	0,88
Morfina, sulfato, injetável ampola 10 mg 1 ml	B	2,2	1,9	1188,0	11,4	0,89
Dipirona sódica injetável ampola 1 g 2 ml	B	0,4	0,4	3382,2	9,9	0,90
Lidocaína 2% geleia esteril seringa 10 g	A	11,9	10,8	9677,4	9,1	0,91
Ciprofloxacina + dexametasona colírio frasco 5 ml	B	12,1	12,4	6609,1	-2,9	1,03
Heparina sódica subcutânea ampola 5.000 UI 0,25 ml	A	2,9	3,2	5863,1	-9,4	1,09
Sugamadex injetável frasco-ampola 200 mg 2 ml	B	221,6	250,9	1446,7	-13,2	1,13
Bupivacaína, clor. 0,5% pesada inj. Amp. 4 ml	B	5,7	6,5	510,5	-14,4	1,14
Poliestirenosulfonato de cálcio pacote 30 g	B	13,5	15,6	747,6	-15,9	1,16
Alprostadil injetável ampola 20 mcg	B	50,0	58,5	404,4	-17,0	1,17
Norepinefrina, hemitartrato injetável ampola 8 mg/4 ml	A	3,2	3,7	1594,8	-18,5	1,19
Tigeciclina injetável frasco-ampola 50 mg	B	129,5	154,3	482,7	-19,2	1,19



Apresentação	ABC	PMVG - CMED (R\$)	Valor unitário médio (R\$)	Economia ou prejuízo considerando consumo médio mensal (R\$)	Percentual econômico	Razão econômica
Cefazolina injetável frasco-ampola 1 g	B	3,3	4,0	1021,8	-20,6	1,21
Remifentanila, clor, injetável frasco-ampola 2 mg	A	26,8	35,1	-2483,1	-30,9	1,31
Octreotida ampola 1 mg 1 ml	B	31,1	41,4	1235,2	-33,1	1,33
Dobutamina, cloridrato, injetável ampola 250 mg 20 ml	B	14,2	19,2	100,3	-34,9	1,35
Nicotina adesivo transdérmico 21 mg	B	5,0	6,8	797,1	-36,8	1,37
Pancurônio, brometo, injetável ampola 2 ml 4 mg	B	3,3	4,6	-583,2	-39,6	1,40
Nalbufina, clor, injetável ampola 10 mg 1 ml	B	6,9	11,0	-2510,9	-58,8	1,59
Oxacilina injetável frasco-ampola 500 mg	A	1,5	2,5	-6223,0	-66,9	1,67
Manitol 20% injetável embalagem rígida 250 ml	B	0,2	4,0	-12321,3	-2008,6	21,09
Mediana					41,6	0,58
Mínimo					-2008,6	0,01
Máximo					99,3	21,09
Intervalo interquartil (25-75%)					-15,2 – 54,9	0,45 – 1,15

ABC: Classificação ABC das apresentações; PMVG – CMED: preço máximo de venda ao governo tabelado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Discussão

A aquisição de medicamentos deve ser monitorada por indicadores quantitativos e qualitativos, tais como a utilização de avaliações econômicas para a manutenção da qualidade dos serviços de saúde (Santana *et al.*, 2014). No caso dos serviços públicos, os indicadores são um modo de monitorar a razoabilidade e a eficiência dos gastos públicos a fim de atender aos princípios do direito administrativo (Brasil, 1988).

A OMS lista exemplos de ações relacionadas à aquisição de medicamentos que influenciam o preço, a disponibilidade e/ou a acessibilidade. Destacamos a realização de contratos competitivos com transparência de preços, uso de avaliações econômicas em saúde ou comparações internacionais de preços como diretrizes para a fixação de preços de produtos referências e garantia de transparência e monitoramento de preços de qualidade e informação pública (WHO – World Health Organization/ HAI – Health Action International, 2008).

Nesse contexto, a OMS propõe o uso do MPR (*Medicine Price Ratio*, Razão do Preço do Medicamento) para avaliação da eficiência de aquisição de medicamentos de uma região

ou país, utilizando como parâmetro a razão entre o preço unitário local médio pelo preço de referência internacional, em vez do preço de fábrica CMED proposto no presente estudo, com o objetivo de permitir uma comparação entre os países (WHO – World Health Organization/HAI – Health Action International, 2008).

A proposta de comparar o preço de aquisição com o preço de fábrica CMED, tanto por meio do percentual econômico quanto pela razão econômica, se justifica, pois este é o preço máximo permitido para venda a farmácias, drogarias e para entes da administração pública, praticado pelas empresas produtoras ou importadoras do produto e pelas empresas distribuidoras.

Faria *et al.* (Faria *et al.*, 2005) ressaltam a importância de avaliações econômicas em saúde como auxílio para tomada de decisões que visam à otimização de recursos no sistema de saúde, pois levam em consideração o fator econômico para a escolha de alternativa terapêutica. Avaliações econômicas em saúde compreendem análises comparativas entre ao menos duas tecnologias com relação aos custos e consequências em saúde (Drummond *et al.*, 2005).

Os indicadores propostos visaram avaliar a eficiência econômica da aquisição de medicamentos, ou seja, as alternativas comparadas correspondem às mesmas especialidades terapêuticas comercializadas por diferentes fornecedores e, portanto, espera-se desempenho equivalente das tecnologias comparadas em termos de eficácia e segurança.

Ademais, evidenciou que o processo de compra diferente do proposto pelo processo licitatório foi eficiente, logo o seu resultado pode ser utilizado como benchmarking funcional para outros processos de compra, incluindo o licitatório (Bittar, 2001).

Portanto, esses indicadores possuem um caráter exclusivamente econômico, analisando se a aquisição de medicamentos foi ou tem sido satisfatória em relação a um parâmetro fixo, como a lista de preços de fábrica de medicamentos, de forma simples e prática e/ou o seu benchmarking.

Ambos os indicadores propostos possuem as características de um indicador de resultado adequado. Eles são de aplicação simples, pois, utilizando apenas cerca de 12% dos medicamentos adquiridos, são capazes de refletir a eficiência da compra, visto que gerou economia de R\$ 2.188.120,59. Também, são confiáveis e significativos, visto que utilizam cálculos matemáticos que podem ser replicados a outras situações e avaliam economicamente a aquisição de maneira eficiente. A mais eles são de baixo custo de implantação, específicos, simples e objetivos (Bittar, 2001).

Ambos se mostraram eficientes para avaliar cada compra, pois, nesse caso, viabilizou identificar possíveis prejuízos pontuais gerados na compra de alguns medicamentos de menor economia ou de gastos maiores que o valor tabelado, permitindo ações pontuais para a melhoria da aquisição, tais como contato com fornecedores, gerando histórico de compra e de fornecedores.

O histórico de compras e histórico de fornecedores são dados imprescindíveis para o cumprimento de boas práticas de aquisição na assistência farmacêutica por permitir obtenção de preços menores, agilizar o processo de aquisição e de contratação do licitante (Brasil/Ministério da Saúde, 2006).

É importante destacar que o volume de compras é um fator de grande influência no preço unitário dos medicamentos. Isso ocorre, pois, quanto maior o volume a ser adquirido, maior será o interesse dos fornecedores, aumentando a concorrência entre eles e, conseqüentemente, levando a um menor preço ofertado. Porque um volume maior pode atrair fornecedores de maior porte que, além de praticarem um preço mais próximo ao do produtor, possuem lucro unitário menor aplicado a uma quantidade maior de produtos (Marin *et al.*, 2003).

Entretanto, isso não explica, por exemplo, o fato de que a compra de alguns medicamentos não gerou economia (percentual econômico < 0 e razão econômica > 1). Para esses medicamentos, o preço pago na aquisição foi maior que o PMVG tabelado. O prejuízo gerado na compra das apresentações pode ter ocorrido por falhas no processo de negociação

de compra que está sendo monitorado. No caso de compras pelo processo de licitação, poderia ser devido a compras não feitas diretamente com o fabricante, nas quais valores de impostos e transporte podem estar embutidos no preço do medicamento ou, ainda, devido a entregas parceladas encarecendo o produto considerando todo o processo de distribuição e atividades agregadas (Marin *et al.*, 2003).

Portanto, os medicamentos que obtiveram percentual econômico positivo ou razão menor que 1 representam as compras que geraram economia, ou seja, as apresentações foram adquiridas por um valor menor que o PMVG tabelado. Já aqueles com percentual econômico negativo ou razão maior ou igual a 1 permitiram uma maior atenção e mudanças de estratégias no próximo processo de compra, tais como compras maiores com entregas parceladas e busca de cadastrar novos fornecedores.

Como limitação do estudo, destacamos que não foi considerado o preço internacional, tendo em vista que muitos dos medicamentos consultados não foram encontrados na base consultada e ainda que, ao utilizar o preço internacional, outras incertezas poderiam ser agregadas à análise como taxa de câmbio.

Considerações finais

O processo de aquisição do HEAB foi considerado eficiente no período estudado, porque gerou uma economia 41,6% (mínimo = -2008,6%, máximo = 99,3%, intervalo interquartil (IIQ 25-75%) = -15,2-54,9) e de 0,6 (mínimo = 0, máximo = 21,1, IIQ 25-75% = 0,5 - 1,2) segundo os indicadores de percentual econômico e razão econômica, respectivamente, considerando como referencial os preços máximo de venda ao governo CMED, o que evidencia que o processo de compra regimentado pelo hospital otimiza os gastos em aproximadamente 60%. Estima-se que se as medidas propostas forem implantadas no HEAB, poderá aumentar a economia gerada e a eficiência no processo de aquisição.

Devido à similaridade entre os resultados dos dois indicadores, qualquer um deles poderia ser aplicado para o monitoramento da economia gerada. No entanto, o indicador *razão econômica* seria mais bem aceito e implantável pelo serviço devido a sua simplicidade, maior facilidade de cálculo e interpretação do que o indicador *percentual econômico*.

Referências bibliográficas

- Bittar OJNV. Indicadores de qualidade e quantidade em saúde. RAS. 2001;3(12):21-8.
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, DF: Diário Oficial da União.
- Brasil. Lei nº 10.520, de 17 de Junho de 2002: Institui, no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e. Diário Oficial da União.

- Brasil. Lei nº 8.666, de 21 de Junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências, 1993.
- Brasil. Portaria no 3.916, de 30 de outubro de 1998. [Internet]. Dispõe sobre a Política Nacional de medicamentos. Brasília; 1998 [citado 12 de março de 2015]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-696.htm>.
- Brasil/Ministério da Saúde. Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS: orientações básicas. Brasília, DF; 2006.
- Capucho H. Farmacovigilância hospitalar: processos investigativos em farmacovigilância. *Pharm Bras*. 2008;12.
- Capucho HC, Mastroianni PC, Cuffini S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2008;29:277-83.
- CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Secretaria executiva; 2016 [citado 1 de abril de 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>.
- Conferencia de Expertos. Uso Racional de Medicamentos. Informe de La Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. In Ginebra: Organización Mundial de La Salud; 1986. p. 304.
- Donabedian A. Evaluating the Quality of Medical Care. *Milbank Q*. dezembro de 2005;83(4):691-729.
- Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005.
- FAEPA. Regulamento de licitação e contrato da fundação de apoio ao ensino, pesquisa e assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FAEPA; 2008.
- Faria ACM, Giraud CS, Pereira ML, Baldoni A de O. Estudos Farmacoeconômicos no Brasil: onde estamos? *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2005;5(4):13-8.
- Ferreira-Filho JCR, Correia GT, Mastroianni PC. Acesso a medicamentos essenciais em farmácias e drogarias do Município de Araraquara. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010;31(2):177-82.
- HEAB. A História do Hospital Estadual Américo Brasiliense [Internet]. Hospital Estadual Américo Brasiliense. 2016 [citado 7 de março de 2017]. Disponível em: <http://www.heab.fmrp.usp.br/Home/Conteudo?IdNoticia=4>.
- Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS, Pepe VLE. Critérios e indicadores de resultados para a farmácia hospitalar brasileira utilizando o método Delfos. *Cad Saude Publica*. 2007;23(8):1791-802.
- Marin N, Luiza VL, Osorio-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: Opas/OMS; 2003. p. 373.
- Mastroianni PC, Lucchetta RC. Regulamentação sanitária de medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(1):127-32.
- Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde/Ministério da Saúde. Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil. Brasília; 2005. p. 260.
- Santana RS, Jesus EMS de, Santos DG dos, Lyra Júnior DP de, Leite SN, Silva WB da. Indicadores da seleção de medicamentos em sistemas de saúde: uma revisão integrativa. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):228-34.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Cien Saude Colet*. 2005;10:287-96.
- Vecina Neto G, Reinhardt Filho W. *Gestão de Recursos Materiais e de Medicamentos*. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1998.
- WHO – World Health Organization/ HAI – Health Action International. *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components*. 2ª ed. Switzerland; 2008.

Registo de saúde eletrónico: contributos para novos modelos organizacionais no sector público da saúde

Electronic health record: contributions to new organizational models in the public health sector

Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia¹, Helena de Jesus Fernandes Ruivo Bernardes¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p185-97

Palavras-chave:

administração pública, administração de saúde, modelos de gestão, registo de saúde eletrónico, enfermagem

Keywords:

public administration, health administration, management models, electronic health record, nursing

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi analisar os Registos de Saúde Eletrónicos, pertencente a utentes com internamento, numa unidade de cuidados de um hospital público, em Portugal. **Métodos:** Foram utilizados dados relativos ao ano de 2014 e 2015, referentes a 668 doentes, com 14.001 dias de internamento, 4.123 diagnósticos e 614.634 intervenções, pelo que podemos considerar a análise empírica robusta. **Resultados:** Em ambos os anos, é notório que os dados são bem aproximados por funções exponenciais, o que fica espelhado pelos coeficientes de determinação extremamente elevados, obtidos para cada um dos casos. Este facto têm como implicação que a maior parte do trabalho efetivo dos enfermeiros desta unidade de cuidados advém de um pequeno número de tipos de intervenção, sendo possível argumentar, de forma análoga ao verificado para os diagnósticos, o que tem impactos importantes ao nível da gestão. **Conclusões:** A análise dos dados revelaram potencial para a criação de indicadores e análise da qualidade. Os Registos de Saúde Eletrónicos permitem a medição de resultados e também a identificação de melhores práticas clínicas associadas a esses resultados, devendo ser visto como uma ferramenta de gestão e de investigação, que pode apoiar processos de trabalho e de inovação na prestação de cuidados.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to analyze the Electronic Health Registries, belonging to hospitalized patients, in a care unit of a public hospital in Portugal. **Methods:** Data were used for the year 2014 and 2015, referring to 668 patients, with 14,001 days of hospitalization, 4,123 diagnoses and 614,634 interventions, so we can consider the robust empirical analysis. **Results:** In both years, it is well known that the data are well approximated by exponential functions, which is mirrored by the extremely high coefficients of determination obtained for each case. This has the implication that most of the effective work of nurses in this care unit comes from a small number of intervention types, and it is possible to argue, in a way analogous to what was verified for the diagnoses, which has important impacts at the management level. **Conclusions:** Data analysis revealed potential for the creation of indicators and quality analysis. The Electronic Health Registers allow the measurement of results and also the identification of best clinical practices associated with these results, and should be seen as a management and research tool that can support work processes and innovation in the delivery of care.

Recebido em: 02/02/2017. Aprovado para publicação em: 02/08/2017

¹. Universidade de Lisboa (ULisboa), Lisboa, Portugal.

Financiamento: O estudo cujos resultados se apresentam neste artigo não foi financiado.

Declaração de conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Autor correspondente: Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia. Universidade de Lisboa (ULisboa), Alameda da Universidade, 1.469, Lisboa, Portugal, 004. E-mail: pcorreia@iscsp.ulisboa.pt

Introdução

A rápida evolução do conhecimento e da tecnologia, condiciona a sociedade e a vida do Homem, aos mais diferentes níveis. A crescente evolução das Tecnologias de Informação e Comunicação têm promovido o aparecimento nas organizações de diferentes estratégias e ferramentas, incluindo as utilizadas na gestão. Esta nova era da informação trouxe mais dados, maior complexidade e maior capacidade de monitorização, o que implica uma reorganização dos métodos de trabalho e a uma reformulação das metodologias na gestão. Para atingir objetivos e metas, cada organização utiliza estratégias de gestão aproveitando todos os recursos disponíveis, nomeadamente os relacionados com as Tecnologias de Informação e Comunicação.

No sector público, a gestão e os modelos organizacionais sofreram uma evolução, e mudanças importantes. Embora na atualidade se encontrem diferentes modelos de gestão, nas nossas organizações, o *New Public Management* trouxe novas formas de gestão, promoveu novas técnicas e padrões de gestão pública, por forma às organizações se tornarem mais efetivas e eficientes (Simione, 2014). Harfouche (2016) considera que a *New Public Management* introduziu métodos oriundos do privado na área pública, promovendo uma gestão centrada no aumento da eficácia e eficiência, e introduzindo mecanismos de avaliação de performance, como a criação de indicadores. Neste âmbito, Osbone *et al.* (2013) referem que o desenvolvimento das Tecnologias de Informação e Comunicação colocaram novos desafios para a gestão de serviços. Com modelos de gestão no sector público cada vez mais semelhantes ao do sector privado, onde se utilizam métodos como o planeamento e monitorização de indicadores e Objetivos, as Tecnologias de Informação e Comunicação assumem cada vez mais um papel importante.

A área da saúde é uma grande produtora de informação e alvo de grandes transformações. O panorama da prestação de cuidados de saúde está em transformação, com o desenvolvimento de conceitos e ferramentas necessárias à implementação de um verdadeiro modelo orientado para os resultados em saúde mais relevantes (Boston Consulting Group [BCG], 2016). Alguns autores (Villax (Ed.), 2015) acrescentam que a sustentabilidade da saúde têm como elementos centrais a inovação tecnológica e as iniciativas baseadas no conhecimento. É um facto que os cuidados de saúde são uma atividade que implica bastante informação, pelo que existem ganhos potenciais na implementação de novas tecnologias como a eletrónica e o *eHealth*, que podem também modificar e tornar mais eficiente a gestão (Carrasqueiro & Monteiro, 2010).

O termo *eHealth* é definido como "(...) a aplicação das tecnologias da informação e das comunicações em toda a gama de funções que afetam o sector da saúde." (Organization for

Economic Cooperation and Development/European Union [OECD/ EU], 2016, p. 178). Os registos de dados, realizados pelos profissionais de saúde, no processo clínico do utente alvo de cuidados, ou Registos de Saúde Eletrónicos, está incluído nas diferentes soluções *eHealth*, e são para Carrasqueiro e Monteiro (2010) "(...) serviços baseados em sistemas de informação que implementam meios para registrar, recuperar e compartilhar informações clínicas" (p. 462). Trata-se de um recurso importante no sector da saúde, de uma ferramenta de grande potencial no apoio à decisão, aos mais diferentes níveis, da prática clínica à gestão. Das diferentes capacidades deste Registo de Saúde Eletrónico Odekunle (2016) refere ainda a visão integrada de informações e dados sobre o utente do sistema de saúde, mas também o acesso a recursos valiosos de conhecimento. A aplicação ampla e adequada destes Registos de Saúde Eletrónicos no sistema de cuidados de saúde têm ainda um grande potencial no apoio aos profissionais de saúde, ao reduzir os erros médicos, a conseguir uma melhor coordenação e eficácia dos cuidados, ao melhorar a segurança e a qualidade dos cuidados, e ainda ao reduzir os custos na saúde (Odekunle, 2016). As instituições destinadas aos cuidados de saúde, à semelhança de outras entidades empresariais, são empresas que utilizam muita informação, pelo que é importante que os profissionais de saúde utilizem dados, e ferramentas adequadas, para fazer uma boa gestão da informação, de forma a tomar decisões precisas aos mais diferentes níveis (Odekunle, 2016).

Neste trabalho é dada especial atenção a um grupo profissional da área da saúde com grande expressão em número e volume de cuidados, os enfermeiros (Instituto Nacional de Estatística [INE], 2016), com implicações importantes na qualidade e sustentabilidade do sistema de saúde. O foco de atenção dos autores foram os Registos de Saúde Eletrónicos de uma importante instituição de saúde do sector público, do centro do país. Ao analisar o conteúdo da informação, produzida ao longo de dois anos (2014 e 2015) pelos enfermeiros, procuram responder às seguintes questões:

1. Que evidências existem nos dados do Registo de Saúde Eletrónico, produzidos pelos enfermeiros de uma unidade de cuidados hospitalares do sector público?
2. Quais os contributos do Registo de Saúde Eletrónico para a caracterização da qualidade e produtividade dos cuidados de enfermagem de uma unidade de cuidados hospitalares?

Assim, o objetivo geral deste trabalho foi analisar os Registos de Saúde Eletrónicos, pertencente aos utentes, com episódio de internamento numa unidade de cuidados de um hospital público em Portugal, no período de 2014 e 2015. Como Objetivos específicos definimos: Reunir os principais dados padronizados de todos os utentes com episódios de internamento e alta durante os anos de 2014 e 2015; Conhe-

cer e descrever os padrões de diagnósticos e intervenções de enfermagem; Conhecer e descrever os indicadores que mais se destacaram nos dados; Conhecer e descrever as áreas com necessidade de plano de melhoria da qualidade. Esta análise foi enquadrada com diferentes teorias sobre Administração Pública, Gestão e Inovação, como forma de contextualização.

Enquadramento

Os cuidados de saúde envolvem um grande volume de complexa informação, e a evolução das Tecnologias de Informação e Comunicação não só elevaram as expectativas, mas também as exigências aos mais diferentes níveis neste sector. Estas tecnologias evoluíram em diferentes áreas e transformaram antigos paradigmas nas organizações. O sector da saúde, embora tradicionalmente mais conservador, também se debate com novos desafios nas organizações. A gestão assume um papel primordial, na adoção de novas estratégias, na implementação de novos projetos tecnológicos e na reorganização do trabalho. Silva (2004) refere que “*O modelo organizacional é um meio facilitador da inserção de tecnologias de gestão, produção e de comunicação, mesmo sendo tecnologias com origem noutras indústrias.*” (p. 24). Este autor, considera que as organizações devem adaptar-se permanentemente à evolução da sociedade, e criar condições face às alterações estruturais que o crescente conhecimento tecnológico impõe. Para Druke e Klinger (2011) também a Administração Pública sofre com a pressão da mudança. Para estes autores, a utilização destas novas tecnologias são importantes elementos impulsionadores da inovação e modernização do sector público.

A gestão numa organização utiliza diferentes ferramentas, sendo a informação uma poderosa aliada em muitos âmbitos, incluindo na criação de indicadores, sua monitorização e avaliação. Silva (2004) considera que uma unidade organizacional deve construir indicadores e avaliar os resultados dos seus processos, identificando as competências necessárias, captando tendências requeridas no futuro, de forma a dar uma resposta eficiente e eficaz. Esta abordagem, centrada na eficiência, qualidade e excelência, com gestores que procuram acompanhar e medir resultados dos diferentes processos, enquadra-se num modelo a que Silva (2004) denomina de gestão gestonária. No sector público este é um grande desafio, e é para Simione (2014) uma necessidade premente, de forma a se constituir um sector cada vez mais capacitado. Capacitado para poder responder às solicitações da sociedade, para uma prestação de serviços públicos com maior qualidade, assim como, para uma elevação do desempenho, o que realça mais uma vez o papel primordial da gestão.

Já as concepções da *New Public Management*, surgidas na década de 80, sugeriam novas formas de gestão, com novas estratégias, técnicas e padrões para o sector público, por for-

ma a transformar as organizações em entidades mais efetivas (Simione, 2014). Secchi (2009) aborda a temática da gestão e dos modelos organizacionais, bem como a forma como os quatro principais modelos inspiraram as reformas da Administração Pública. Este autor considera que no sector público ainda subsiste a evidência de um convívio de diferentes modelos organizacionais, em especial os quatro seguintes: o Burocrático, a Administração Pública Gerencial, o Governo Empreendedor e a Governança Pública.

O modelo Burocrático ou *Weberiano* é descrito por Secchi (2009) como ultrapassado, ineficaz, centrado numa visão normativa e legal, e afastado dos cidadãos. Mas, este modelo cujas algumas das características ainda persistem nas organizações, teve um apogeu e fez parte de reformas importantes na Administração Pública, ficando conhecido como *Progressive Public Manager* (Secchi, 2009). Após a segunda guerra mundial surgiram os primeiros sinais de necessidade de mudança, e três novos modelos conhecidos por: a Administração Pública Gerencial e o Governo Empreendedor (fazendo parte do Gerencialismo) e a Governança Pública. Na Administração Pública Gerencial, modelo também conhecido por *New Public Management*, os principais valores que lideraram a mudança foram: a eficácia, a eficiência e a competitividade (Secchi, 2009). A eficiência é um valor partilhado por um outro modelo, o Governo Empreendedor (Secchi, 2009). Para este autor, estes dois modelos partilham ainda outras características, que descreve como: a produtividade, a orientação para o serviço, a descentralização, a utilização de ferramentas de mercado (*Marketization*) e ainda a *Accountability* (responsabilidade, transparência, controlo). A Governança Pública é considerado o modelo de modernização das organizações públicas, inspirado nos conhecimentos do sector privado, que associa uma mudança do papel do Estado (Secchi, 2009).

Bilhim (2004) considera que uma nova visão da Administração Pública conhecida por “*novo serviço público*” (p.30) apresenta um conjunto de lições práticas, que desafiam as práticas tradicionais, e que requer novos modelos de gestão. De facto, o *New Public Management* introduziu métodos oriundos do privado na área pública, promovendo uma gestão centrada no aumento da eficácia e eficiência, introduzindo mecanismos de avaliação de performance como a criação de indicadores e sua monitorização (Harfouche, 2016). Para este autor, as necessidades de reforma da Administração Pública, numa tentativa de modernização da sua estrutura, tiveram reflexo em especial na área da saúde. Estas mudanças permitiram alterações significativas e mudanças entre os antigos modelos tradicionais até ao *New Public Management*, e mais recentemente, o *New Public Service*, baseado no interesse público, centrado no cidadão e na cidadania como prática estruturante (Harfouche, 2016). A intervenção do Estado passou para um lugar de menor destaque, os modelos de gestão das unidades de saúde foram sendo alterados, des-

tacando-se estratégias do sector privado, como a procura da eficiência e a monitorização de indicadores (Harfouche, 2016).

Os cuidados de saúde constituem uma área crítica em relação a todas estas questões. A este propósito Taylor *et al.* (2015) analisaram fatores associados, e estratégias práticas, de melhoria da performance dos hospitais, e da sua eficiência. Neste trabalho, estes autores identificam sete áreas que representam fatores associados ao alto desempenho, salientando a monitorização efetiva do desempenho. O tema da monitorização é para estes autores apoiado por sistemas de dados sofisticados, sendo benéfico investir recursos e infraestruturas que funcionem por forma a monitorizar o desempenho clínico e financeiro, e assim apoiar a melhoria contínua da qualidade. A transformação do sector da saúde deve estar centrada nos resultados (BCG, 2016). Para tal, é importante adotar indicadores de resultados em saúde, e é imprescindível criar um sistema de registos que reúna uma certa qualidade de dados, referentes aos cuidados de saúde (BCG, 2016). Gestão de cuidados de saúde baseada na monitorização dos resultados privilegia a inovação e o foco na obtenção de ganhos em saúde, criando ao mesmo tempo uma ênfase no valor e na sustentabilidade (BCG, 2016).

Como já foi referido, os enfermeiros constituem o grupo profissional de maior dimensão no sector da saúde (INE, 2016) pelo que são responsáveis por um grande volume de cuidados de saúde e também de informação. A Ordem dos Enfermeiros, preocupada com a questão da qualidade dos cuidados prestados, publicou Padrões de Qualidade com enunciados descritivos, com o objetivo de melhorar os cuidados a fornecer aos cidadãos (Ordem dos Enfermeiros [OE], 2001). Para esta Ordem profissional *“Criar sistemas de qualidade em saúde revela-se uma ação prioritária”* (OE, 2001, p. 5-6). Estes padrões foram conceptualmente enquadrados, promovendo a implementação de projetos no âmbito da qualidade dos cuidados, em diferentes instituições de saúde, monitorizados através de indicadores, evidenciando as novas tendências da gestão no sector da saúde, que coloca um particular destaque na eficiência e eficácia.

De facto, o sector da saúde envolve um esforço intensivo em informação, nas novas tecnologias, originando novas terminologias neste cenário. A adoção de tecnologia digital na saúde, também denominado *eHealth*, pode promover e apoiar a melhoria dos cuidados (OCDE/ EU, 2016). Organizações internacionais consideram que estes benefícios incluem também a melhoria no planeamento e na gestão (OECD/ EU, 2016). A informação em cuidados de saúde assume um grande protagonismo na figura do Registo de Saúde Eletrónico, do utente do sistema de saúde, pois constitui a evidência do estado e dos cuidados de saúde à pessoa, podendo contribuir para a monitorização de diferentes indicadores, bem como, para a análise do desempenho do sistema. Monteiro (2010) apresenta dezasseis grandes grupos denominados

serviços de *eHealth*, entre os quais se enquadra o Registo de Saúde Eletrónico que define como: *“Electronic Health Record (EHR) and Online Clinical Transactions - These are services based on information systems which implement means to register, retrieve and share clinical information (...)”* (p. 106). Kierkegaard *et al.* (2014) referem que ainda permanecem desafios no aumento do uso desta informação registada ao longo dos cuidados de saúde. Estes autores consideram que os dados podem fornecer padrões de cuidados aos utentes e fornecer dados que podem melhorar a gestão dos cuidados, contribuindo para uma potencial economia e equilíbrio dos gastos na saúde. Um melhor uso dos dados e da tecnologia têm o poder de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde e de reduzir o custo dos serviços e dos cuidados (National Information Board, 2014).

As Tecnologias de Informação e Comunicação aplicadas à saúde podem aumentar a eficiência e a qualidade, princípios importantes nos novos modelos de gestão, e podem ainda estimular a inovação nos mercados da saúde (Comissão Europeia, 2012). Mas, as diferentes dimensões de saúde, que a Organização Mundial de Saúde preconiza, devem estar refletidas no Registo de Saúde Eletrónico (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2016). Villax (2015) chama a atenção para outro aspeto importante do Registo de Saúde Eletrónico, o de permitir o apoio à investigação. Este autor dá também um outro destaque ao seu potencial da seguinte forma: *“Melhorar a saúde, os cuidados de saúde e o bem estar dos utentes através da gestão dos seus registos de saúde (...)”* (Villax, 2015, p. 11). De facto, a proliferação da tecnologia transformou a forma como a informação é capturada, processada, armazenada e analisada. O termo *eHealth* é definido como *“a aplicação das tecnologias da informação e das comunicações em toda a gama de funções que afetam o sector da saúde”* (OECD/ EU, 2016, p. 178). Para Carrasqueiro e Monteiro (2010) a OMS define *eHealth* como: *“(...) a utilização combinada no sector da saúde das comunicações eletrónicas e das tecnologias da informação (...) para fins clínicos, educativos e administrativos (...)”* (p. 452).

Segundo a Administração Central do Sistema de Saúde (Portugal, 2009) o Registo de Saúde Eletrónico deveria cumprir os desígnios de partilha de informação de saúde, centrada no utente, e orientada para o apoio ao cumprimento da missão dos profissionais de saúde, princípios presentes nos novos modelos organizacionais. A disponibilização de um sistema de registo, alicerçado na utilização de ferramentas indutoras de eficácia e eficiência da prestação de cuidados de saúde, traz ainda benefícios acrescidos, possibilitando *“(...) Melhorar de forma significativa os indicadores de gestão (...)”* (Portugal, 2009, p.6).

Parece claro, para diferentes autores, que o Registo de Saúde Eletrónico permitirá a medição de resultados, e a identificação das melhores práticas clínicas associadas a esses resultados. A grande revolução consiste na utilização destas

novas tecnologias numa combinação, com uma mudança nos modelos de organização e gestão nos sistemas de saúde, por forma a melhorar os cuidados de saúde, não esquecendo a eficiência, a produtividade, o valor económico e social de saúde (BCG, 2016). O Registo de Saúde Eletrónico deve ser visto como uma ferramenta de gestão e de investigação, que pode apoiar processos de trabalho e de inovação na prestação de cuidados (Poissant *et al.*, 2005). A utilização destes registos permite entender padrões de práticas e cuidados, bem como a eficiente utilização dos recursos (Odekunle, 2016). Odekunle (2016) refere que têm sido demonstrado que o Registo de Saúde Eletrónico desempenha um papel relevante, e sua aplicação abrange muitos aspetos do sistema de saúde. Os principais fatores para o papel crescente destes registos incluem, a necessidade de melhorar a eficiência na prestação de serviços, a segurança do utente, aumentar o acesso e a necessidade de reduzir os custos (Odekunle, 2016).

Uma eficaz utilização do Registos de Saúde Eletrónico com todos estes objetivos requer uma padronização da linguagem, o que têm preocupado diferentes profissionais do sector. Os enfermeiros tomam decisões em grande volume, muitas delas complexas, reunindo assim muita informação (Simões & Simões, 2007). Aposta-se cada vez mais, para estes profissionais, em sistemas de registo que permitam a utilização da informação recolhida para as diferentes finalidades (Simões & Simões, 2007). Neste âmbito, as organizações profissionais preocuparam-se com a padronização dos registos de forma a promover e facilitar a criação de indicadores, a sua monitorização e a comparação de resultados. A profissão de Enfermagem é uma profissão e disciplina científica, sendo que a consolidação e manutenção do seu corpo de saber requer uma permanente atualização, fundamentada cientificamente em dados, que a informatização pode sem dúvida alguma melhorar (Simões & Simões, 2007). Para a Ordem dos Enfermeiros, e para o Conselho Internacional de Enfermeiros (2016), é um facto incontestável que *"Enfermeiros em todos os países e em todos os contextos de prática originam, recebem e gerem uma enorme quantidade de informações diariamente. A disponibilidade de boa informação é um pré-requisito para cuidados eficazes de alta qualidade."* (p. 13).

É neste contexto que nasce a Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem (CIPE). A CIPE é uma classificação, promovida pelo International Council of Nurses, que têm vindo a evoluir nos últimos 25 anos, encontrando-se implementado em 18 idiomas, em diferentes países (Ordem dos Enfermeiros [OE] & Conselho Internacional de Enfermagem [CIE], 2016). Trata-se de uma forma padronizada de registar informação sobre os cuidados de saúde prestados pelos enfermeiros, que utiliza uma linguagem baseada e categorizada em diagnósticos (problemas do utente alvo dos cuidados de enfermagem) e intervenções de enfermagem (OE & CIE, 2016). Para que a enfermagem contribua para os sistemas

de informação multidisciplinares, o International Council of Nurses trabalhou em colaboração com a Organização para o desenvolvimento de Normas Internacionais de Terminologia da Saúde (OE & CIE, 2016). Com dados registados de forma padronizada, e linguagem codificada, pode gerar-se muita informação e indicadores, que permitem monitorizar e analisar os cuidados, os recursos e os resultados dos cuidados, numa perspetiva centrada na pessoa (OE & CIE, 2016).

Baseada nesta padronização CIPE, e com este novo foco de atenção de uma gestão centrada em objetivos e indicadores, a Ordem dos Enfermeiros publicou um documento com um quadro de referência, para a construção de indicadores de qualidade e produtividade em Enfermagem (Ordem dos Enfermeiros [OE], 2007). O objetivo foi definir as linhas gerais de um modelo, dos seus conteúdos e dos requisitos de comparabilidade, para um Resumo Mínimo de Dados de Enfermagem, que viabilizem a produção de um conjunto de indicadores de cuidados de enfermagem, para diferentes níveis e utilizadores, mas que merece um foco de atenção especial para os gestores. O documento determina indicadores de estrutura, de processo, de resultados e epidemiológicos, que são descritos da seguinte forma: taxa de efetividade diagnóstica do risco, taxa de efetividade na prevenção de complicações, Modificações positivas no estado dos diagnósticos, taxas de ganhos possíveis / esperados de efetividade, taxas de incidência, taxas de prevalência e taxas de frequência relativa (OE, 2007). A criação destes indicadores teve em atenção a mensurabilidade através de dados diários do Registo de Saúde Eletrónico, e foram enquadrados nos padrões de qualidade enunciados pela Ordem dos Enfermeiros (OE, 2007).

As mudanças nos modelos organizacionais da Administração Pública assumem uma expressão particular no sector da saúde, como foi apresentado nesta breve contextualização. Num sector onde se evidencia um convívio de diferentes modelos organizacionais, sobressaem estratégias do *New Public Management* e das suas ferramentas oriundas do privado, de mensurabilidade e promoção da eficácia e da eficiência. Também os profissionais de saúde, nomeadamente os enfermeiros, são alvo destas transformações, ao adotarem ferramentas inovadoras que permitem medir e monitorizar.

Métodos

Para o presente trabalho foram utilizados dados dos Registos de Saúde Eletrónicos de uma unidade de cuidados com internamento, de um importante hospital público, da zona centro do país. Um hospital é um estabelecimento de saúde dotado de serviços diferenciados, de capacidade de internamento, de resposta em regime ambulatorio e de meios de diagnóstico e terapêutica, com o objetivo de prestar ao cidadão cuidados de saúde ao nível curativo, de reabilitação e de prevenção da doença (Ciências da Informação e da

Decisão em Saúde [CIDES], 2011). Os dados em análise foram produzidos num hospital que também assume uma missão no ensino, sendo assim também uma escola de formação de diferentes profissionais de saúde.

A unidade de cuidados a que nos referimos é considerada de grande diferenciação técnica ao nível dos cuidados, e dá resposta a utentes com doença do foro infeccioso, sob forma de internamento, mas também em regime ambulatorio (consulta e hospital de dia). As doenças infecciosas são responsáveis por cerca de 19,2% dos casos de morbilidade a nível mundial, e por cerca de 10 milhões de mortes (World Health Organization [WHO], 2015). A unidade de cuidados a que nos referimos destina-se à prestação de cuidados de saúde à pessoa com este tipo de patologias infecciosas, que podem ser muito variadas, desde infeções que envolvem qualquer órgão ou sistema, às infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, à sida ou de outras etimologias infecciosas. Têm capacidade assistencial para 25 doentes em camas (23 camas mais duas suplementares), e conta com uma equipa multidisciplinar da qual fazem parte um total de 18 enfermeiros, número que inclui o enfermeiro em funções de gestão. Trata-se de uma equipa com um tempo médio de experiência profissional na área da infeciologia de cerca 5 anos, o que revela um nível de competência elevado (Serrano *et al.*, 2011). De uma forma global, o desempenho assistencial desta unidade de cuidados, nos anos em destaque no estudo (2014 e 2015), evidenciou um aumento da atividade, embora se tivesse registado uma diminuição geral na instituição de que falamos. Existem diferentes aplicações informáticas, fornecidas pelo Ministério da Saúde e Administração Central do Sistema de Saúde, sendo que a equipa de enfermagem utilizou, durante o período a que se refere o estudo, a aplicação informática *GlinthS*, com o seu desktop de enfermagem, de onde foram retirados os dados. Os objetivos da assistência fornecida por esta equipa enquadra-se com os objetivos e princípios da instituição, e caracterizam-se da seguinte forma: Garantir cuidados de enfermagem de excelência; Constituir uma referência para a instituição, para a profissão, para os utentes e familiares e também na área da formação. A organização dos cuidados de enfermagem nesta unidade têm subjacente o método de responsável global pela prestação de cuidados ao utente e família, desde o acolhimento à alta.

A análise dos dados aqui apresentada encontra-se não só subdividida por ano, mas também por duas categorias de análise: frequência absoluta de cada tipo de diagnóstico de enfermagem e frequência absoluta de cada tipo de intervenção de enfermagem.

Em 2014 este serviço recebeu um total de 377 doentes, dos quais 354 obtiveram alta e 23 faleceram (taxa de mortalidade de 5,23%). O total de dias de internamento foi de 6.631 dias, com uma média correspondente a 17,6 dias. Em 2014, estavam disponíveis no sistema informático 61 tipos de

diagnósticos de enfermagem e 160 tipos de intervenções distintas. Foram efetuados um total de 2.027 diagnósticos aos quais corresponderam 274.251 intervenções.

Por seu turno, em 2015 este serviço recebeu um total de 291 doentes, dos quais 281 obtiveram alta e 10 faleceram (taxa de mortalidade de 2,99%). O total de dias de internamento foi de 7.370 dias, com uma média correspondente a 25,3 dias. Em 2015, estavam disponíveis no sistema informático 65 tipos de diagnósticos de enfermagem e 194 tipos de intervenções distintas. Foram efetuados um total de 2.096 diagnósticos aos quais corresponderam 340.383 intervenções.

Como tal, de forma agregada, são utilizados dados relativos a um total de 668 doentes, 14.001 dias de internamento, 4.123 diagnósticos e 614.634 intervenções. Por qualquer medida estatística utilizada, é possível, sem sombra de dúvida, considerar a análise empírica como extremamente robusta¹.

Resultados e discussão

Os gráficos 1 e 2 apresentam, respetivamente, as frequências absolutas dos tipos de diagnóstico de enfermagem, para os anos de 2014 e 2015, realizados no serviço em análise (em escala logarítmica).

Em ambos os casos, é notório que os dados são bem aproximados por funções exponenciais, o que fica espelhado pelos coeficientes de determinação extremamente elevados, obtidos para cada um dos casos ($R^2 = 0,976$ e $R^2 = 0,964$, respetivamente). Este facto tem como implicação que a maior parte dos diagnósticos advém de um pequeno número de tipos de condição, o que, é possível argumentar, poderá ter impactos importantes ao nível do formato de gestão implementado no serviço em causa.

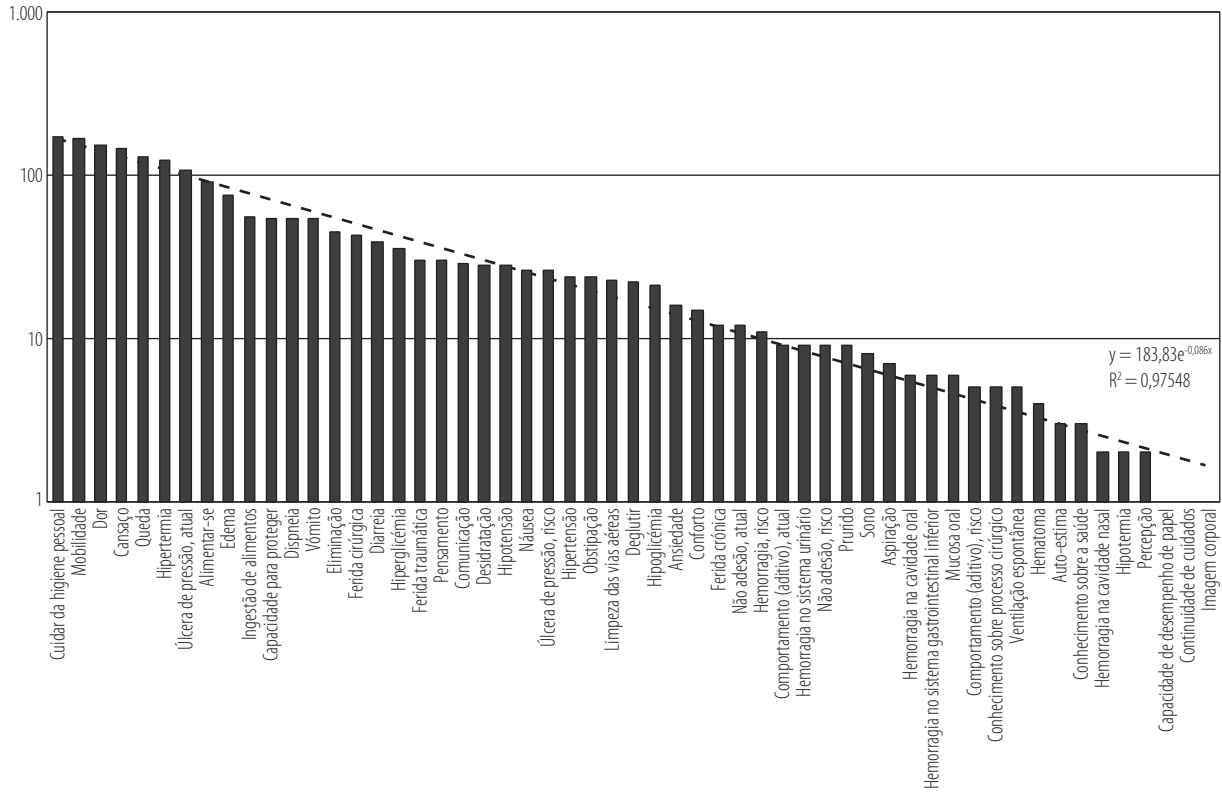
Realce-se que, em 2014, dos 55 tipos de diagnósticos de enfermagem registados, 6 destes² (correspondendo apenas a cerca de 10,9% do total) contabilizaram 892 entradas (correspondendo a uns relevantes 44,0% do total).

De forma similar, em 2015, dos 60 tipos de diagnósticos de enfermagem registados, 6 destes³ (correspondendo apenas a cerca de 10,0% do total) contabilizaram 745 entradas (correspondendo a uns relevantes 35,5% do total).

1 Por exemplo, caso se tratassem de amostras aleatórias, e considerando a fórmula de cálculo da dimensão amostral para proporções, estaríamos perante erros amostrais inferiores a 3,80% para os utentes, 0,83% para os dias de internamento, 1,53% para os diagnósticos e 0,13% para as intervenções. Não obstante, a recolha de dados foi censitária para qualquer um dos anos e categorias considerados, incluindo, virtualmente, todas as observações.

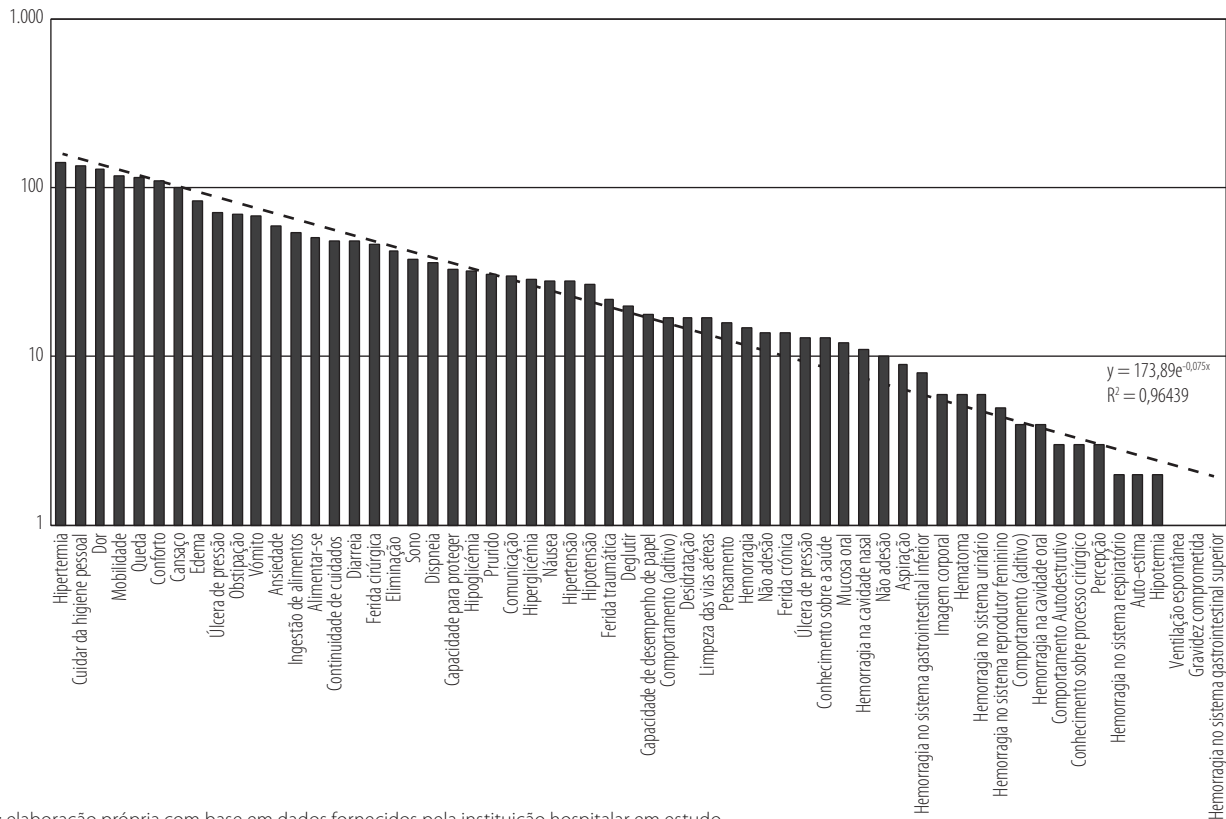
2 Cuidar da higiene pessoal; mobilidade; dor; cansaço; queda; hipertermia.

3 Hipertermia; cuidar da higiene pessoal; dor; mobilidade; queda; conforto.



Fonte: elaboração própria com base em dados fornecidos pela instituição hospitalar em estudo.

Gráfico 1. Frequência absoluta dos tipos de diagnóstico de enfermagem, 2014 (escala logarítmica).



Fonte: elaboração própria com base em dados fornecidos pela instituição hospitalar em estudo.

Gráfico 2. Frequência absoluta dos tipos de diagnóstico de enfermagem, 2015 (escala logarítmica).

Os gráficos 3 e 4 apresentam, respetivamente, as frequências absolutas das intervenções de enfermagem, para os anos de 2014 e 2015, realizados na unidade de cuidados em estudo (em escala logarítmica).

Uma vez mais, em ambos os casos, é notório que os dados são bem aproximados por funções exponenciais, o que fica espelhado pelos coeficientes de determinação extremamente elevados, obtidos para cada um dos casos ($R^2 = 0,995$ e $R^2 = 0,997$, respetivamente). Este facto têm como implicação que a maior parte do trabalho efetivo advém de um pequeno número de tipos de intervenção, o que, é possível argumentar, poderá ter, de forma análoga ao verificado para os diagnósticos, impactos importantes ao nível do formato de gestão implementado nesta unidade.

Realce-se que, em 2014, dos 118 tipos de intervenções de enfermagem registadas, 12 destas intervenções⁴ (correspondendo apenas a cerca de 10,2% do total) contabilizaram 203.368 intervenções (correspondendo a uns expressivos 74,2% do total).

De forma similar, em 2015, dos 139 tipos de intervenções de enfermagem registadas, 14 destas intervenções⁵ (correspondendo apenas a cerca de 10,1% do total) contabilizaram 226.587 intervenções (correspondendo a uns expressivos 66,6% do total).

Note-se que os fenómenos patentes nos gráficos 3 e 4 obedecem a leis exponenciais de forma consideravelmente mais intensa que os fenómenos patentes nos gráficos 1 e 2⁶.

Acrescentamos, que apesar de um decréscimo no número de utentes saídos no segundo ano (2015), estes apresentaram uma média de internamento aumentada, uma taxa de mortalidade mais reduzida, mas o número de diagnósticos de enfermagem aumentaram sensivelmente e, de forma mais marcada, as intervenções também. Estas evidências dos dados permitem-nos afirmar que no segundo ano (2015) o estado de saúde dos utentes agravou-se, com necessidades mais complexas ao nível dos cuidados, fundamentada por uma média de internamento aumentada, com uma maior

necessidade de tempo de permanência de hospitalização, e também pelo aumento de diagnósticos e intervenções por parte da equipa de enfermagem. Por outro lado, estes dados revelaram também uma diminuição do resultado morte, evidenciado pela diminuição da taxa de mortalidade no segundo ano (2015) o que nos permite refletir sobre se houve uma melhoria dos cuidados globais aos utentes que originaram, ou contribuíram para melhores resultados.

Em ambos os anos deste estudo (2014 e 2015), e de forma global, a grande percentagem de levantamentos de diagnósticos de enfermagem (44% e 35,5% respetivamente) centraram-se em cerca de apenas 10% do total de diagnósticos, e estes estavam relacionados com problemas de autonomia da pessoa (cuidar da higiene pessoal, mobilidade, conforto), mas também com questões de qualidade e segurança dos cuidados (dor, queda, hipertermia). Tratando-se de um hospital com internamento destinado ao tratamento da pessoa em situação aguda de doença, compreende-se esta centralidade de diagnósticos na autonomia, como problema foco de atenção das intervenções dos enfermeiros. Também os Padrões de Qualidade emanados pela Ordem dos Enfermeiros expressam essa preocupação, enquanto área de intervenção dos enfermeiros com potencial de produção de resultados positivos. A segurança é também um foco com uma expressão marcada nestes dados, e também faz parte dos Padrões de Qualidade. De salientar uma questão particular da qualidade, evidenciada pelo facto de que, apesar de um volume grande de problemas relacionados com a mobilidade e dependência de cuidados nas atividades diárias (cuidados de higiene e conforto), que pressupõe um maior risco de aparecimento de úlceras de pressão (risco associado à imobilidade), esse não têm expressão nos dados, o que nos leva a afirmar que a qualidade dos cuidados, e das intervenções desta equipa, neste campo, apresentam resultados muito positivos.

Também em ambos os anos (2014 e 2015) se verificaram um grande volume de registos (74,2% e 66,6%) em apenas cerca de 10% das intervenções de enfermagem levantadas. Estas dizem respeito maioritariamente a intervenções de vigilância e monitorização de parâmetros fisiológicos da pessoa, que se justificam, em primeiro lugar pela vertente da profissão de despiste precoce de complicações na pessoa (Ordem dos Enfermeiros [OE], 2012), mas também pelo facto de muitas destas vigilâncias estarem relacionadas com rotinas diárias do utente (ingestão de alimentos implica varias observações no dia) ou rotinas das práticas diárias, com repetições em número elevado (monitorização de sinais vitais em todos os turnos). Também se evidenciaram intervenções com o objetivo de redução de riscos associados à imobilidade (diagnóstico frequentemente levantado), como gerir o ambiente físico do indivíduo, posicionar o indivíduo e aplicar (protetor/tratamento cutâneo) em região corporal, o que decerto fez

4 Vigiar ingestão de alimentos; monitorizar sinais vitais; vigiar pele; vigiar fezes; vigiar ingestão de líquidos; vigiar orientação; vigiar urina; executar técnica; posicionar o indivíduo; aplicar (protetor/tratamento cutâneo) em região corporal; monitorizar (glicemia capilar) do indivíduo; monitorizar (líquidos eliminados) pelo indivíduo.

5 Vigiar ingestão de alimentos; monitorizar sinais vitais; vigiar pele; vigiar fezes; vigiar orientação; executar técnica; vigiar ingestão de alimentos; vigiar ingestão de líquidos; vigiar mucosas; vigiar urina; posicionar o indivíduo; monitorizar (líquidos eliminados) pelo indivíduo; gerir (ambiente físico) do indivíduo; vigiar urina.

6 Fenómenos com comportamentos exponenciais podem ser encontrados, de forma transversal, em vários setores da administração pública. Veja-se, como exemplo, Correia e Jesus (2016).

parte do sucesso à pouco referido, da pouca expressão de diagnósticos relacionados com a presença de úlceras de pressão, uma complicação associada com frequência a má qualidade dos cuidados. A intervenção “Executar Técnica” evidenciou-se, no entanto, esta pode estar relacionada com diferentes tarefas, tais como: colheita de espécimes para análise, despiste de substância, cuidados a acesso venoso, entre outras. Tratando-se de uma profissão marcadamente técnica esta evidência não constituiu surpresa. Necessitaria, no entanto, de uma análise mais pormenorizada que estes dados fornecidos não permitiram.

O exercício da profissão de enfermagem implica um conjunto de competências, capacidades e conhecimentos, que podemos agrupar, por apresentarem características e padrões comuns, relacionadas com atividades e tarefas exercidas. Segundo a Ordem dos Enfermeiros (2012) “(...) o enfermeiro possui um conjunto de conhecimentos, capacidades e habilidades que mobiliza em contexto de prática clínica que lhe permitem ponderar as necessidades de saúde do grupo-alvo e atuar em todos os contextos de vida das pessoas, em todos os níveis de prevenção.” (p. 7). Podemos afirmar, que as competências dos enfermeiros se agrupam em científicas, técnicas, relacionais e comunicacionais, sendo importante o desenvolvimento de todas estas ao longo dos cuidados (OE, 2012). Tendo em conta estes aspetos, e ao analisarmos os dados referentes a este estudo, podemos incluir os diagnósticos e intervenções de enfermagem que mais se evidenciaram em duas categorias, uma com componente marcadamente Instrumental, na gestão das atividades de vida diária do utente (alimentação, mobilização, eliminação, higiene), e outra com componente marcadamente Instrumental, na Gestão de Complicações (vigilâncias, monitorizações). No entanto, não se destacaram os diagnósticos e intervenções com componente marcadamente relacional e comunicacional, da qual fazem parte intervenções como as de promoção da saúde, ou de promoção de cuidados interprofissionais, ou ainda de referência de cuidados, o que levanta questões importantes numa profissão onde estas intervenções fazem parte do mandato, e cujas capacidades são primordiais e se encontram enquadradas e regulamentadas (OE, 2012). Segundo a Ordem dos Enfermeiros (2012) “O enfermeiro estabelece relações terapêuticas com o cliente e/ou cuidadores, através da utilização de comunicação apropriada e capacidades interpessoais.” (p. 18). Na sua contribuição para a promoção para a saúde, conforme mandato social da profissão o enfermeiro “(...) dota os cidadãos de conhecimentos, capacidades, atitudes e valores que os ajudem a fazer opções e a tomar decisões adequadas ao seu projeto de saúde.” (OE, 2012, p. 15). O enfermeiro também assume “(...) papel de interlocutor privilegiado da equipa pluriprofissional estando no centro dos cuidados com o cliente/cuidadores, com estratégias de articulação assentes numa comunicação” (OE, 2012, p. 20).

A comunicação constitui uma ferramenta importante para todos os profissionais de saúde, pois é através dela que se estabelecem diagnósticos, planos de cuidados e promoção de ganhos em saúde para o cidadão. A propósito de estratégias comunicacionais nos cuidados de enfermagem Pontes *et al.* (2007) referem no seu artigo sobre registos de enfermagem que “(...) o relacionamento interpessoal e a comunicação não foram efetivos como deveriam ser, porém, não se pode negá-los nem fugir deles, em razão da sua importância para o processo de enfermagem.” (p. 317). Estes autores referem ainda que “(...) precisa-se trabalhar e desenvolver estratégias de relacionamento interpessoal e com isso efetivar a comunicação entre enfermeiro e paciente, pois o processo de comunicação terapêutica deve ser priorizado como atividade de enfermagem relevante e essencial.” (Pontes *et al.*, 2007, p. 317).

Tratando-se esta questão como uma questão de qualidade, também outros autores se preocuparam em analisá-la com o foco nos registos, e na importância dada pelos enfermeiros às diferentes intervenções, competências e respetivos destaques dados na informação produzida. Silvestre (2012) refere que “É necessário que os enfermeiros documentem os cuidados que prestam, os diagnósticos, as intervenções e os resultados para que seja possível evidenciar a qualidade” (p. 121). Também para este autor “(...) constatamos a necessidade de emergir novos estudos que identifiquem fatores determinantes para a não valorização de focos (...)” (Silvestre, 2012, p. 124).

A constatação da desvalorização dos enfermeiros de certos focos de atenção nos seus registos, pode dever-se a diferentes fatores, tais como “(...) equipa jovem pode levantar questões nomeadamente quanto à valorização dos registos, à aplicação da linguagem CIPE no dia-a-dia profissional, ao percurso académico e a formação em linguagem CIPE e (...) à aplicação, adaptação ao processo de mudança” (Silvestre, 2012, p. 124). Outro fator justificativo, pode estar relacionado com o fator tempo disponível para esta atividade. Poissant *et al.* (2005) referem no seu artigo que o uso de terminais de cabeceira poupou tempo às enfermeiras, do seu tempo total gasto nos registos durante um turno. Sobre esta questão do tempo, e da gestão eficaz do mesmo, estes autores referem ainda que, em comparação, o uso de *desktops* ou de terminais centrais eram menos eficientes, aumentando o tempo de trabalho das enfermeiras (de 98,1% para 328,6%) por turno. A eficiência da gestão do tempo é um dos muitos benefícios aclamados pelos defensores e implementadores de Registos de Saúde Eletrónicos, no entanto este risco de ineficiência também pode ser uma barreira importante para a uma implementação bem-sucedida (Poissant *et al.*, 2005) e pode explicar algumas evidências encontrada nos dados desta unidade de cuidados, analisada neste trabalho. Muitos conceitos relevantes tem vindo a ser introduzidos, para descrever os cuidados de saúde futuros, alimentados por tecnologias inovadoras de informação e comunicação emergentes,

vistos como expressões alternativas como o *Health-Internet-of-Things (IoT)* (Pang, 2013). De facto, a *Internet-of-Things* promete oferecer soluções promissoras, nomeadamente na área da vigilância de saúde, que em contexto de cuidados hospitalares serão de grande eficácia e eficiência, ao permitir por exemplo monitorizações através de *wearable biomedical devices* (Pang, 2013) poupando assim tempo e recursos.

A implementação de ferramentas inovadoras deve ter em conta diversos fatores, entre os quais o gasto de tempo na sua utilização, fator que no caso dos enfermeiros pode ser crítico face à escassez de recursos e volume de cuidados, frequentemente complexos. Ao introduzir inovações nos cuidados de saúde, é importante conhecer melhor as determinantes que podem facilitar ou impedir a sua introdução, a fim de conceber uma estratégia adequada para a introdução da inovação (Fleuren *et al.*, 2004). Outra questão que importa abordar, é a maturidade de implementação dos Registos de Saúde Eletrónicos, uma inovação nesta equipa e unidade de cuidados. Os dados obtidos dizem respeito aos dois primeiros anos (2014 e 2015) de implementação do projeto de informatização dos registos, o que poderemos classificar numa fase de iniciação de projeto. Segundo Monteiro (2010) as fases propostas, a propósito da maturidade de que falamos, são enquadradas em dois períodos. O primeiro diz respeito à gestão da tecnologia, com início da integração das tecnologias na organização, dando resposta às necessidades básicas (Monteiro, 2010). Num segundo período ou fase, inicia-se a gestão do recurso informação, começando a haver uma visibilidade do valor da informação na organização, com uma maturidade que permite o planeamento dos sistemas em alinhamento estratégico com a organização, de forma a promover cuidados de saúde de elevada qualidade (Monteiro, 2010). Análises como a realizada neste trabalho permitem um salto qualitativo no processo, permitindo estabelecer planos de ação e correção de práticas, evoluindo assim para planos de maturidade mais avançados, e consequentemente cuidados de saúde de qualidade e sustentáveis.

Conclusões

A literatura refere diferentes mudanças na Administração Pública, com expressão de diferentes modelos organizacionais. O sector público da saúde têm sido alvo de transformações que diferentes teorias enquadram. A eficácia, a eficiência e a competitividade do *New Public Management*, constituem alguns dos valores presentes neste sector, sendo cada vez mais importante a utilização de indicadores, objetivos e estratégias de monitorização, e acompanhamento dos mesmos. Outros modelos partilham princípios como a eficiência, como é o caso da Governança Pública (Secchi, 2009). A Governança Pública é considerado um modelo de modernização das organizações públicas, inspirado nos conhecimen-

tos do sector privado (Secchi, 2009), que associa mudanças como as verificadas na área da saúde.

Ao analisar os dados presentes na informação padronizada, produzida pelo maior grupo profissional, de uma instituição hospitalar, procuramos responder a algumas questões. Assim, o objetivo geral deste trabalho foi analisar os Registos de Saúde Eletrónicos, pertencente aos utentes, com episódio de internamento numa unidade de cuidados de um hospital público em Portugal, no período de 2014 e 2015. A análise dos dados do Registo de Saúde Eletrónico, produzidos pelos enfermeiros, revelaram potencial para a criação de indicadores e para uma análise da qualidade. Um dos indicadores conseguidos foram as taxas de frequência relativa, sendo possível com estes dados, no entanto, outros como as taxas de incidência e as taxas de prevalência (OE, 2007). Os restantes indicadores, propostos pela Ordem dos Enfermeiros (2007), referentes à taxa de efetividade diagnóstica do risco, taxa de efetividade na prevenção de complicações, Modificações positivas no estado dos diagnósticos, taxas de ganhos possíveis / esperados de efetividade, não foram analisados neste trabalho por impossibilidade de obtenção de alguns dados em tempo útil, uma limitação desta análise, mas um desafio a propor para futuros estudos.

A criação destes indicadores tiveram em atenção a mensurabilidade, através de dados diários do Registo de Saúde Eletrónico, e foram enquadrados nos padrões de qualidade enunciados pela Ordem dos Enfermeiros. Para Silvestre (2012) "(...) os registos de enfermagem assumem um importante papel na definição de indicadores de qualidade dos cuidados de enfermagem. É necessário que os enfermeiros documentem os cuidados que prestam, os diagnósticos, as intervenções e os resultados para que seja possível evidenciar a qualidade (...)" (p. 121).

Tendo em conta a robustez dos dados analisados, algumas conclusões importantes refletirão impactos ao nível da gestão numa unidade de cuidados, como no caso apresentado. Análises idênticas, nas restantes unidades de cuidados de uma instituição hospitalar, permitiriam a elaboração de conclusões e planos de ação de melhoria global. As principais áreas de melhoria, face aos resultados, poderiam ser: A criação de indicadores de complexidade de cuidados, para apoio à decisão de dotação de recursos e realização de *benchmarking*; Implementação de inovadores sistemas de gestão da informação, baseados nas novas tecnologias *Internet-of-things*, com capacidade de conectividade global ao Registo de Saúde Eletrónico (para monitorização da atividade diária através de dispositivos *wearable biomedical devices*) para registo de informação de forma contínua, poupando recursos e salvaguardando dados importantes (Pang, 2013); Gestão e promoção do desenvolvimento de competências nas áreas com menos expressão, mas importantes para a missão da instituição; Articulação com o sector de saúde ocupacional e

elaboração de plano de prevenção de complicações e riscos profissionais, associados a atividades e tarefas marcadamente instrumentais, com riscos de lesões causadoras de aumento de absentismo; Implementação de sistemas de vigilância e registos mais próximos dos utentes, para diminuir o tempo gasto pelos enfermeiros (ou outros profissionais) nos registos, aumentando assim a sua eficácia; Divulgação dos resultados na instituição, para promoção da qualidade dos registos, dando evidência aos principais resultados.

O Registo de Saúde Eletrónico permite não apenas a medição de resultados, mas a identificação das melhores práticas clínicas associadas a esses resultados, e deve ser visto como uma ferramenta de gestão e de investigação, que pode apoiar processos de trabalho e de inovação na prestação de cuidados. Outras sugestões para a investigação incluem analisar e avaliar mais indicadores, de forma sistematizada, promover o *benchmarking*, analisar a qualidade dos dados das notas de alta realizadas e submetidas à Plataforma de Dados da Saúde, em especial pela importância que estas assumem nos Registos de Saúde Eletrónicos e na continuidade dos cuidados ao cidadão.

Nos antigos modelos organizacionais burocráticos considerava-se que a forma de alcançar a eficiência era a hierarquia e a normalização (Peci *et al.*, 2008). Com o aparecimento de novos modelos de gestão, do *New Public Management* e da Governança, surgiram no discurso e vocabulário da gestão pública novos termos, diferentes necessidades e princípios. O *New Public Management* apresentou como pontos centrais, os conhecimentos do sector privado para o sector público, com o propósito de diminuir a máquina administrativa, dando ênfase à competição e aumento da eficiência (Peci *et al.*, 2008)

Peci *et al.* (2008) referem que "(...) a governança, enquanto um novo modelo de gestão pública, requer a conceção de estruturas e processos próprios, que se diferenciam, se é que isto é possível, de conceções tradicionais da gestão pública." (p. 52). O modelo do *New Public Management* dá uma ênfase à competição, para o aumento da eficiência, da mesma forma a Governança procura uma eficiência adaptativa, com flexibilidade, experimentação e aprendizagem (Peci *et al.*, 2008). Considerando que, as Tecnologias de Informação e Comunicação podem ser facilitadoras, estes autores apresentam o *e-governo* como uma ferramenta típica da Governança, ligada à transparência, mas também à eficiência orientada para o cidadão. À semelhança, a informatização do sector da saúde, a análise dos dados referentes aos cuidados, com a extração de indicadores, num processo de melhoria continua, na procura de uma maior eficiência e transparência, enquadra-se em modelos organizacionais baseados nas teorias do *New Public Management* e Governança, corroborando a posição de autores (Secchi, 2009) de que, no sector público ainda convivem diferentes modelos organizacionais.

Referências bibliográficas

- Bilhim J. Qualificação e Valorização de Competências. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Inovação. Coleção Inovação e Governança nas Autarquias; 2004.
- Boston Consulting Group [BCG]. Um novo Modelo de Acesso à Inovação em Saúde Baseado em Resultados. Lisboa: Janssen. 2016. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt>.
- Carrasqueiro S, Monteiro MH. E-Health Strategic Planning: Defining the E-Health Services Portfolio. Portugal: IGI Global. Portfolio Introduction; 2010.
- Correia PM, Jesus IO. Combate às Transferências Bancárias Ilegítimas pela Internet no Direito Português: Entre as Experiências Domésticas e Políticas Globais Concertadas. 2016;12(2):42-563.
- Druke H, Klinger P. Networked Public Administration for Better Service: New Production Model for Local Service Delivery in Germany. *Innovations in Public Governance*. 2011;15(6):140-57. Disponível em: <https://www.researchgate.net>.
- Flouren M, Wierferink K, Paulussen T. Determinants of innovation within health care organizations Literature review and Delphi study. *International Journal for Quality in Health Care*. 2004;16(2):107-23. Disponível em: <http://intqhc.oxfordjournals.org>.
- Harfouche AP. Políticas de Saúde Fundamentação, prioridades, Opções e Resultados. Lisboa: Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas; 2016.
- Kierkegaard P, Kaushal R, Vest JR. How could health information exchange better meet the needs of care practitioners. *Applied Clinical Informatics*. 2014;5:861-877. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Monteiro MH. A adopção de eHealth nos hospitais Públicos em Portugal 1996-2007 [Tese Doutoramento Administração Pública]. Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas; 2010.
- National Information Board. Personalised Health and Care 2020 Using Data and Technology to Transform Outcomes for Patients and Citizens. A Framework for Action. UK: NHS. 2014. Disponível em: <https://www.gov.uk>.
- Odekunle FF. Current Roles and Applications of Electronic Health Record in the Healthcare System. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2016;5(12):48-51. Disponível em: <http://www.ijmrhs.com>.
- Oncolink [site na Internet]. Portugal: Registo de Saúde Eletrónico. Documento de "Estado da Arte". Administração Central do Sistema de Saúde [ACSS]. Lisboa: Ministério da Saúde. [atualizado 2009; citado 2017]. Disponível em: <http://ser.cies.iscte.pt>.
- Oncolink [site na Internet]. Portugal: Comissão Europeia Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões. Plano de ação para a saúde em linha, 2012-2020 – Cuidados de saúde inovadores para o século XXI. Bruxelas: Comissão Europeia. [atualizado 2012; citado jan 2017]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/com_2012_736_pt.pdf.
- Oncolink [site na Internet]. World Health Organization [WHO]. World health Statistics. [atualizado 2015; citado 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
- Oncolink [site na Internet]. Portugal: Ciências da Informação e da Decisão Em Saúde [CIDES] Hospital: Definição e classificação; [atualizado 2016; citado jan 2017]. Disponível em: <http://cides.med.up.pt>.
- Oncolink [site na Internet]. Organization for Economic Cooperation and Development/European Union [OECD/ EU]. Health at a Glance: Europe 2016-State of health in the EU Cycle. Paris: European Commission. [atualizado 2016; citado 2017]. Disponível em: <https://www.oecd.org>.
- Oncolink [site na Internet]. Portugal: Instituto Nacional de Estatística [INE]. Estatísticas da Saúde 2014 Estatísticas Oficiais. [atualizado 2016; citado 2017]. Disponível em: www.ine.pt.

- Oncolink [site na Internet]. Portugal: Organização Mundial de Saúde [OMS]. Conceito de Saúde segundo OMS/WHO.[atualizado 2016; citado 2017]. Disponível em: <http://cemi.com.pt/2016/03/04/conceito-de-saude-segundo-oms-who/>.
- Ordem dos Enfermeiros [OE]. Padrões de Qualidade dos Cuidados de Enfermagem. Enquadramento Conceptual. Enunciados Descritivos. Lisboa: Conselho de Enfermagem; 2001.
- Ordem dos Enfermeiros [OE]. Sistema de Informação de Enfermagem (SIE) e Resumo Mínimo de Dados e Core de Indicadores de Enfermagem para o Repositório Central de Dados da Saúde. Lisboa: Ordem dos Enfermeiros; 2007.
- Ordem dos Enfermeiros [OE]. Regulamento do Perfil de competências do Enfermeiro de cuidados gerais. Lisboa: Ordem dos Enfermeiros; 2012.
- Ordem dos Enfermeiros [OE] & Conselho Internacional de Enfermeiros [CIE]. Classificação Internacional para a prática de enfermagem [CIPE]. Genebra: Conselho Internacional de Enfermeiros. 2016.
- Osborne SP, Radnor Z, Nasi G. A New Theory for Public Management? Toward a (Public) Service Dominant Approach. *American Review of Public Administration*. 2013;43(2):135-58. Disponível em: <http://arp.sagepub.com/content/43/2/135.refs.html>.
- Peci A, Pieranti OP, Rodrigues S. Governança e New Public Management: Convergências e Contradições no contexto Brasileiro. *Revista O&S*. 2008;15(46):39-55. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/osoc/v15n46/02.pdf>.
- Pang Z. Technologies and Architectures of the Internet-of-Things (IoT) for Health and Well-being. [Tese de Doutoramento]. Sweden: Royal Institute of Technology. 2013. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org>.
- Poissant L, Pereira J, Tamblyn R, Kawasumi Y. The impact of electronic health records on time efficiency of physicians and nurses: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2005;12(5):505-516. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Pontes AC, Leitão IMTA, Ramos IC. Comunicação Terapêutica em Enfermagem: Instrumento essencial do cuidado. *Revista Brasileira de Enfermagem REBEn*. 2007;61(3):312-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v61n3/a06v61n3.pdf>.
- Secchi L. Modelos Organizacionais e Reformas da Administração Pública. *Revista de Administração Pública*. 2009;43(2):347-69. Disponível em: <http://www.scielo.br>.
- Serrano M, Costa A, Costa N. Nursing care: how to develop the competence(ies). *Revista de Enfermagem Referência, serIII*. 2011;3:15-23. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt>.
- Silva PR. Teoria das Organizações e os Modelos Organizacionais. 2004; Disponível em: <https://www.academia.edu>.
- Silvestre MCC. Os Registos de Enfermagem: um olhar sobre o estado real da saúde das pessoas?. [Tese de Mestrado]. Portugal: Escola Superior de Enfermagem de Coimbra. 2012;1-136. Disponível em: <http://repositorio.esenfc.pt/>.
- Simione AA. A modernização da gestão e a governança no setor público em Moçambique. *Revista de Administração Pública*. 2014;48(3):551-70. Disponível em: <http://www.scielo.br>.
- Simões CMAR, Simões JFFL. Avaliação inicial de Enfermagem em linguagem CIPE segundo as necessidades humanas fundamentais. *Revista Referência-revista de enfermagem*. 2007;11:4:9-23. Disponível em: <https://web.esenfc.pt/>.
- Taylor N, Williams RC, Hogden E, Braithwaite J, Groene O. Hight performing hospitals: a qualitative systematic review of associated factors and practical strategies for improvement. *BMC Health Services Research*. BioMed Central. 2015;1-22. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com>.
- Villax P [Ed.]. Aproveitar o conhecimento, a tecnologia e a inovação. Grupo de trabalho 4. Um futuro para a saúde. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2015. Disponível em: <https://gulbenkian.pt>.

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado – 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios de ambos os sexos

Bioequivalence evaluation of two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release coated tablet administered in fasted and fed conditions in healthy male and female volunteers

José Pedrazzoli-Júnior¹, Silvana Aparecida Calafati¹, Edvaldo Capobiango Coelho¹, Maira Eduarda Zanin¹, Florência Goltara Duarte², Flávia Tinti Bonetti², Vanessa Dutra², Juliana Loschi², Gabriela Cristina de Lima², Marcelo Gomes Davanço², Daniel Rossi de Campos²

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p198-206

Palavras-chave:

desvenlafaxina, bioequivalência, antidepressivo, farmacocinética

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monoidratado 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada, sendo a formulação teste produzida por Medley Farmacêutica Ltda. e a formulação referência (Pristiq™) comercializada por Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. **Métodos:** Os estudos foram conduzidos em voluntários sadios e as formulações administradas em dose única, sob o estado jejum e pós-prandial. Cada estudo foi conduzido de maneira independente, sendo ambos do tipo aberto, dois períodos, utilizando um delineamento do tipo *crossover* 2x2, envolvendo 48 voluntários, com intervalo de sete dias entre os períodos (*washout*). **Resultados:** Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de C_{max} foi 107,49%, com intervalo de confiança (IC) 90% de 100,81 a 114,60%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,90%, com IC 90% de 97,53 a 112,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de C_{max} foi 103,17%, com IC 90% de 95,08 a 111,94%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi 103,40%, com IC 90% de 94,97 a 112,58%. **Conclusões:** As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial, de acordo com os critérios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A formulação teste foi o primeiro medicamento similar (Zodel®, 50 e 100 mg) registrado pela Anvisa nessa categoria e disponibilizado para comercialização, contribuindo assim com a ampliação da disponibilidade do tratamento para o transtorno depressivo maior e a redução de custos ao paciente.

Recebido em: 04/07/2017. Aprovado para publicação em: 02/08/2017

1. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (Unifag), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.
2. Medley Farmacêutica Ltda. (Sanofi Generics), Industrial Development, Campinas, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (Unifag), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.

Financiamento: Os estudos foram financiados pela Medley Farmacêutica Ltda. (uma empresa do Grupo Sanofi).

Código do estudo: DESVELO7529 (jejum) /DESVELO7530 (alimentado).

Autor correspondente: José Pedrazzoli-Júnior. Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG). Av. São Francisco de Assis, 218, Jardim São José, Bragança Paulista, SP, Brasil. CEP: 12916-900. Telefones: +55 (11) 2454-8977 / +55 (11) 2454-8978. E-mail: jose.pedrazzoli@usf.edu.br

Keywords:

desvenlafaxine, bioequivalence, antidepressant, pharmacokinetics

ABSTRACT

Objective: The objective of this work was to evaluate the bioequivalence between two desvenlafaxine succinate monohydrate formulations 50-mg extended-release tablet, the test product manufactured by Medley Farmacêutica Ltd. and reference product (Pristiq™) commercialized by Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. **Methods:** The studies were performed in healthy volunteers and the formulations were administered in single-dose under fasted and fed conditions. Each study was conducted independently and performed of type open, two periods, using a 2x2 crossover design, involving 48 volunteers, with seven days of minimum interval between periods (washout). **Results:** In the fasted administration, the ratio between the geometrical mean of test formulation and reference (T/R) of C_{max} was 107.49%, with confidence interval 90% (CI 90%) of 100.81 to 114.60%. For AUC_{0-t} , the ratio T/R was of 104.90%, with CI 90% from 97.53% to 112.82%. In the fed administration, the ratio T/R of C_{max} was 103.17% with CI 90% of 95.08 to 111.94%. For AUC_{0-t} , the ratio T/R was 103.40%, with CI 90% of 94.97 to 112.58%. **Conclusions:** The test and reference formulations were considered statistically bioequivalent in the two administration conditions, fasted and fed, according to the requirements of Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa). The test formulation was the first similar medicine (Zodel®, 50 e 100 mg) to be registered by Anvisa in this category and available to commercialization, thus contributing to increase the availability of treatment for major depressive disorder and the reduction of costs to the patient.

Introdução

A desvenlafaxina é um metabólito ativo da venlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) e pertence à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (Andrade, 2009; Perry & Cassagnol, 2009). Em fevereiro de 2008, a agência regulatória americana (*Food and Drug Administration*) aprovou o fármaco para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM) em adultos (Center for Drug Evaluation and Research, 2008). O TDM é uma doença mental caracterizada por um estado persistente de baixa autoestima e perda de interesse ou prazer em atividades normalmente agradáveis. É uma condição incapacitante grave que inclui uma série de sintomas e afeta negativamente os hábitos alimentares, sociais, de trabalho e saúde em geral (Milanović *et al.*, 2015). É ainda uma das principais causas de incapacidade de pessoas entre 15 e 44 anos nos Estados Unidos, resultando em cerca de 400 milhões de dias de afastamento por ano, um número significativamente maior do que as outras condições físicas e mentais (World Health Organization, 2008).

Estudos atuais de Health Economics confirmam o impacto econômico do transtorno depressivo. Estima-se que os gastos com esses doentes tenham sido de aproximadamente US\$ 173,2 bilhões em 2005 e subido para US\$ 210,5 bilhões em 2010, que se distribuem entre os custos diretos com saúde (serviços médicos e farmacêuticos relacionados ao tratamento em si), custos aos locais de trabalho e custos relacionados a suicídios. Para cada dólar gasto com os custos diretos em 2010, gastou-se US\$ 1,90 indiretamente e mais US\$ 4,70 para o local de trabalho (Greenberg *et al.*, 2015).

A desvenlafaxina (na forma de sal de succinato), na dose de 50 mg/dia, é bem tolerada e eficaz para o tratamento da TDM. O mecanismo de ação do fármaco envolve o bloqueio dos transportadores de serotonina e norepinefrina na

membrana pré-sináptica, inibindo a recaptação desses neurotransmissores e potencializando os seus efeitos na fenda sináptica (Andrade, 2009; Pfizer, 2015; Pfizer, 2011; Liebowitz *et al.*, 2008; Boyer *et al.*, 2008).

A farmacocinética da desvenlafaxina na administração em dose única é linear e proporcional à dose no intervalo de 50 a 600 mg por dia. O estado de equilíbrio é atingido após quatro ou cinco dias de administrações diárias do fármaco. O sal succinato de desvenlafaxina monoidratado é bem absorvido, com biodisponibilidade oral absoluta de 80%. Em um estudo para avaliar o efeito da presença de alimentos (refeição com alto teor de gorduras) na administração do fármaco, observou-se aumento de 16% na concentração plasmática máxima ($C_{máx}$), enquanto as áreas sob a curva (ASCs) foram semelhantes entre as condições jejum e pós-prandial. Dessa forma, a administração pode ser efetuada independentemente das refeições, visto que não há diferença clinicamente significativa na administração concomitante com alimentos. O tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{máx}$) é de aproximadamente 7,5 horas após administração do medicamento referência Pristiq™ (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 30% (baixa) e independente da dose administrada. Em avaliação na administração intravenosa, o volume de distribuição foi de 3,4 L/kg, caracterizando alta distribuição do fármaco em compartimentos teciduais (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

A meia-vida de eliminação média do fármaco ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 11 horas e cerca de 45% da dose administrada do fármaco é excretada sob a forma inalterada na urina. Sobre o metabolismo da desvenlafaxina, a principal via envolvida é a glucuronidação através da UDP-glucuroniltransferase (isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT2B4, UGT2B15

e UGT2B17) e, em menor extensão, através do metabolismo oxidativo (N-desmetilação) pela isoforma do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (DeMaio *et al.*, 2011). Devido a essas características no metabolismo, a desvenlafaxina apresenta vantagens em relação a outros antidepressivos como a venlafaxina (metabolizada extensivamente pela isoforma CYP2D6), pois a interação com outros fármacos é reduzida ou inexistente (Colvard, 2014) "container-title": "Mental Health Clinician", "page": "35-39", "volume": "4", "issue": "1", "source": "mhc.cnp.org (Atypon).

No Brasil, o medicamento referência Pristiq™ (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.) está registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nas apresentações de 50 e 100 mg (comprimido revestido de liberação prolongada) (Pfizer, 2015). Até 2015, na lista de medicamentos genéricos e similares da Anvisa, não havia nenhuma formulação com o fármaco desvenlafaxina disponível. Diante da possibilidade de desenvolvimento de medicamentos similares e genéricos com o fármaco desvenlafaxina no Brasil, a empresa Medley Farmacêutica Ltda., atendendo às características técnicas do medicamento referência, realizou a pesquisa e o desenvolvimento de uma formulação similar com esse fármaco.

Diante disso, para fins de registro na agência regulatória, o objetivo deste estudo foi avaliar a bioequivalência entre as formulações teste (produzida por Medley Farmacêutica Ltda.) e referência (Pristiq™ – Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.). O registro deste produto (Zodel®) como medicamento similar no país possibilitará maior disponibilidade de tratamento com o fármaco desvenlafaxina no TDM e redução dos custos ao paciente.

Métodos

Estudos de bioequivalência

Aprovação ética e responsabilidade na condução dos estudos

Os protocolos dos estudos em jejum e pós-prandial e os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLÉs) foram previamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) da Universidade São Francisco (Bragança Paulista, São Paulo, Brasil), sob parecer nº 917.340 (jejum) e nº 917.343 (pós-prandial).

Anteriormente à assinatura do TCLE, todos os voluntários dos estudos foram esclarecidos detalhadamente sobre o tipo de medicamento a ser utilizado, a dose administrada, as possíveis reações adversas do medicamento, o volume sanguíneo a ser coletado em cada fase do estudo, o material a ser utilizado na coleta das amostras biológicas, a equipe encarregada das coletas, as restrições de dieta a cumprir, os

benefícios esperados para a comunidade com os resultados gerados nos estudos e que eles poderiam se retirar do estudo a qualquer momento.

Os estudos foram conduzidos em conformidade com o estipulado pelo protocolo aprovado no CEP, pelas Resoluções nº 251/97 e 466/12 (Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde) (Conselho Nacional de Saúde, 1997; Conselho Nacional de Saúde, 2012), de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas respectivas revisões (Tóquio, 1975, Veneza, 1983, Hong Kong, 1989, Somerset Oeste, 1996, Edimburgo, 2000, Seul, 2008 e Fortaleza, 2013) (World Medical Association, 2013) e com a Resolução RDC nº 16/07 (Anvisa) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).

Desenho experimental

Ambos os estudos (jejum e pós-prandial) foram do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos (teste e referência), duas sequências, dois períodos, utilizando um delineamento do tipo *crossover*, envolvendo 48 voluntários sadios para cada estudo, de ambos os sexos, com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos de confinamento.

A definição do tamanho amostral (n) se deu de acordo com a Resolução – RE nº 898/03 (Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência), baseando-se no coeficiente de variação (CV) intraindividual de $C_{máx}$ e ASC do fármaco (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Para evitar ou reduzir a ocorrência de eventos adversos, os estudos foram conduzidos com a menor dosagem (50 mg), visto que o fármaco desvenlafaxina apresenta cinética linear e, de acordo com a bula do Pristiq™ (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.), os sintomas de náusea e vômito são descritos como muito comum e comum, respectivamente (Pfizer, 2015). Para evitar desconforto aos voluntários (princípio da não maleficência), foi administrado concomitantemente o antiemético dimenidrato (Dramin® B6 DL Solução Injetável, Takeda Pharma Ltda.). A possibilidade de interação entre desvenlafaxina e dimenidrato foi considerada baixa por duas razões principais. Primeiro, as vias de administração foram diferentes (desvenlafaxina – administração oral; dimenidrato – administração intravenosa). Segundo, a principal via de metabolização da desvenlafaxina é a glucoronização e, em menor extensão, a via oxidativa da isoforma do citocromo P450 3A4 (DeMaio *et al.*, 2011; Spina *et al.*, 2012)2012, enquanto o metabolismo do dimenidrato envolve a isoforma CYP2D6 (Takeda, 2009).

Conforme preconizado na Resolução RDC nº 37/11 da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2011), a decisão por selecionar a menor dosagem (50 mg) para o estudo de bioequivalência foi tecnicamente justificada. Para fins de registro, a apresentação de 100 mg foi considerada bioisenta com base na cinética linear da desvenlafaxina.

Voluntários

No estudo em jejum, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite de internação. Após isso, os voluntários permaneceram em jejum por, no mínimo, 9 horas anteriores à administração. Após duas horas da administração, foram servidos 200 mL de água e, a partir desse horário, a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) foi *ad libitum*. O almoço, lanche da tarde e jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

No estudo pós-prandial, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite de internação. Após isso, os voluntários permaneceram em jejum (no mínimo 9 horas) até 30 minutos antes da administração. Neste momento, os voluntários receberam uma dieta específica hipercalórica. Após duas horas da administração do medicamento, foi permitida a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) *ad libitum*. O almoço, lanche da tarde e jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

Crítérios de inclusão e exclusão

Para participação dos voluntários nos estudos, foram admitidas as seguintes características e condições (critérios de inclusão): idade entre 18 e 50 anos, homem ou mulher (não grávida e/ou em regime de amamentação), índice de massa corpórea entre 18,5 e 29,9 kg/m², boas condições de saúde a juízo médico (medidas de pressão arterial, pulso, temperatura, exame físico, eletrocardiograma e exames laboratoriais complementares) e assinatura do TCLE. Os exames laboratoriais complementares contemplaram a avaliação do hemograma completo, dosagem de ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais, creatinina, glicemia em jejum, sorologia para HIV, hepatite B e C. As voluntárias do sexo feminino foram submetidas ao exame beta-Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG) plasmático, antes e após o estudo, e ao exame beta-HCG urinário antes de cada período de internação para descartar a possibilidade de gravidez.

Foram admitidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos voluntários: hipersensibilidade aos fármacos administrados, tabagismo, ingestão diária de mais de cinco xícaras de café ou chá, presença ou histórico de doenças hepáticas, gastrointestinais ou outras que poderiam influenciar na farmacocinética, resultados dos exames clínicos complementares anormais, histórico de abuso de álcool e/ou drogas, uso de medicação regular duas semanas antes do início do estudo (exceto anticoncepcionais), internação hospitalar por qualquer motivo oito semanas antes do início do primeiro período do estudo, participação em qualquer estudo farmacocinético dentro dos seis meses que antecedem o estudo,

doação ou perda de 450 mL ou mais de sangue nos três meses que antecedem o estudo, resultado reagente para exame beta-HCG para voluntários do sexo feminino, resultado positivo no teste urinário para detecção de drogas e qualquer outra condição que impediria a participação do voluntário segundo critério do investigador do estudo.

Administração dos medicamentos e coletas das amostras biológicas

Nos estudos em jejum e pós-prandial, os medicamentos teste (Desvenlafaxina 50 mg – comprimido revestido de liberação prolongada; Medley Farmacêutica Ltda.; Lote: P14090100, Validade: 10/2016) e referência (Pristiq™ 50 mg – comprimido revestido de liberação prolongada; Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.; Lote: J16810; Validade: 08/2015) foram administrados com 200 mL de água.

Em cada um dos períodos de confinamento, os voluntários receberam, uma e seis horas após a administração dos medicamentos em estudo, o antiemético dimenidrinato (Dramin® BL – via intravenosa – 30 mg/100 mL de soro fisiológico/30 min) com objetivo de evitar a ocorrência de eventos adversos.

O período de coleta das amostras biológicas contemplou, aproximadamente, quatro vezes a meia-vida da desvenlafaxina ($t_{1/2} = 11$ horas).

No estudo com administração em jejum, em cada período, foram coletadas 22 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante heparina de lítio, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 5,50; 6,00; 6,33; 6,66; 7,00; 7,33; 7,66; 8,00; 8,33; 8,66; 9,00; 10,0; 12,0; 24,0; 36,0 e 48,0 após a administração do medicamento.

No estudo com administração pós-prandial, em cada período, foram coletadas 24 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante heparina de lítio, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 6,50; 7,00; 7,33; 7,66; 8,00; 8,33; 8,66; 9,00; 9,33; 9,66; 10,0; 10,5; 11,0; 12,0; 24,0; 36,0 e 48,0 após a administração do medicamento.

Após a coleta, os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm durante 10 minutos para separação do plasma. Alíquotas de plasma foram transferidas para tubos criogênicos e armazenadas a -20°C até análise.

Avaliação de segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante os estudos visando à detecção de eventos adversos. Além da comunicação de eventos adversos pelo voluntário ou simples observação, foram registradas e avaliadas as seguintes variáveis para detecção de eventos adversos: sinais vitais (pulso, pressão arterial e temperatura) obtidos durante a internação, resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica e análise de urina), eletro-

cardiograma e achados de exame físico ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.

Os eventos adversos foram registrados nas folhas apropriadas do Formulário de Relato de Caso, descrevendo detalhadamente o evento, informações sobre o momento de ocorrência, duração, as ações médicas tomadas e o desfecho.

Método bioanalítico

Extração das amostras biológicas

Adicionaram-se 50 µL de padrão interno (PI) (orfenadrina 1 µg/mL em metanol) e 50 µL de hidróxido de sódio 1 M em 450 µL de plasma humano (amostra biológica). A mistura foi agitada rapidamente (30 segundos) e, então, adicionou-se 1,25 mL da solução hexano/acetato de etila (50:50 v/v) e agitou-se por 5 minutos em mesa agitadora. Posteriormente, centrifugaram-se os tubos de extração sob refrigeração (4°C) por 5 minutos em 13.200 rpm para separação da fase orgânica. Transferiram-se 900 µL da fase orgânica para secagem sob fluxo de nitrogênio (N₂) e, após secagem, os resíduos foram ressuspensos em 150 µL de metanol/água/ácido fórmico (80:20:0,1 v/v/v). A mistura foi agitada por 2 minutos e, para inserção no sistema cromatográfico, aproximadamente 150 µL foram transferidos para *inserts* descartáveis e alíquotas de 15 µL foram injetadas no sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas em "tandem" (CLAE-EM/EM).

Condições cromatográficas e espectrometria de massas

As análises cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna Agilent Polaris C₁₈ (50 x 2 mm; 5 µm) acondicionada sob temperatura de 22°C. Utilizou-se um cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu LC 20AD) acoplado a um espectrômetro de massas em "tandem" (Micromass/Quatro Micro™) programado com fluxo de 0,3 mL/min, volume de injeção de 15 µL e tempo de corrida de 2,5 minutos. A fase móvel foi constituída de acetonitrila/acetato de amônio/ácido fórmico (800:200:0,5 v/v/v) pH 4,5. Para detecção do analito (desvenlafaxina) e PI (orfenadrina) por espectrometria de massas no modo EM/EM ("tandem" ou MS/MS), foi utilizada uma fonte de ionização por *electrospray* operando no modo positivo (ES+) e monitorando as transições (m/z) 264,39>58,65 e 270,20>181,13 para desvenlafaxina e orfenadrina (PI), respectivamente. A aquisição dos dados no sistema de CLAE-EM/EM foi realizada por meio do programa Micro-mass MassLynx™ 4.1 (Waters Corporation).

Validação do método bioanalítico

O método bioanalítico foi desenvolvido e validado conforme a legislação vigente da Anvisa, RDC nº 27/12 (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária, 2012), utilizando a técnica de CLAE-EM/EM. Foram avaliados os parâmetros seletividade, efeito residual, efeito matriz, linearidade, precisão, exatidão, estabilidade em matriz biológica (curta duração, ciclos congelamento/descongelamento, longa duração e pós-processamento) e estabilidade das soluções do analito e PI.

A curva de calibração (linearidade) contemplou os padrões em matriz biológica (plasma humano) nas concentrações 1,00; 5,00; 10,0; 25,0; 50,0; 100; 200 e 250 ng/mL. Os controles de qualidade (CQ) utilizados para avaliação da precisão e exatidão foram: CQ baixo (CQB = 3 ng/mL), CQ médio (CQM = 125 ng/mL), CQ alto (CQA = 190 ng/mL) e CQ diluição (CQD = 425 ng/mL). Os ensaios de precisão e exatidão intra- e interensaios atenderam aos critérios estabelecidos na legislação vigente (CV% ≤ 15% e erro-padrão relativo (EPR) ± 15% para CQs; e CV% ≤ 20% e EPR ± 20% para o limite inferior de quantificação).

Os ensaios de estabilidade em plasma foram realizados utilizando os controles de qualidade CQB (3 ng/mL) e CQA (190 ng/mL). A estabilidade em plasma foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal. A estabilidade do analito e PI em soluções foi avaliada com soluções primárias e de trabalho. A estabilidade em solução foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 10% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal.

A faixa de concentração validada em plasma e os controles de qualidade interpolados nas corridas analíticas foram determinados considerando os níveis de concentração plasmática dos estudos publicados na literatura científica e o desenho experimental proposto, de modo que fosse possível obter adequadamente os parâmetros farmacocinéticos para comparação estatística entre a formulação teste e referência.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados utilizando o programa Phoenix WinNonlin™ (Pharsigh Corp., version 6.3 for Windows) utilizando o modo "Bioequivalence". A C_{máx} e o T_{máx} foram obtidos diretamente dos dados experimentais do perfil farmacocinético de concentração plasmática *versus* tempo. A ASC de zero ao último tempo de coleta (ASC_{0-t}) foi calculada pelo método dos trapezoides e a ASC de zero extrapolada ao infinito (ASC_{0-inf}) foi calculada pela equação: ASC_{0-t} + C_n/k_{el} (C_n foi a última concentração quantificável do fármaco e k_{el} a constante de eliminação obtida na fase de decaimento).

Análise estatística

O tratamento estatístico dos resultados foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelas resoluções Resolução RE nº 1.170/06 da Anvisa (Agência Nacional de Vigi-

lância Sanitária, 2006) e a Resolução RE nº 898/03 da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003). Primeiramente, foi realizada análise multivariada para avaliação dos efeitos de produto, sequência e período utilizando análise de variância (ANOVA) para os parâmetros $C_{máx}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} na escala logarítmica. Posteriormente, foram determinados os intervalos de confiança 90% (IC 90%) para a diferença das médias dos dados na escala logarítmica dos produtos teste e referência, para os parâmetros $C_{máx}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} . O critério para determinação da bioequivalência entre as formulações foi que os intervalos de confiança 90% (IC 90%) dos parâmetros $C_{máx}$ e ASC_{0-t} estivessem entre os limites de 80 e 125%, conforme preconizado na legislação vigente (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

RESULTADOS

Disposição dos voluntários

Ambos os estudos (em jejum e no estado pós-prandial) foram iniciados com 48 voluntários. Na administração em jejum, quatro voluntários foram excluídos do estudo no primeiro período devido à ocorrência do evento adverso vômito e um

voluntário desistiu de prosseguir no estudo devido a motivos pessoais, tendo participado apenas do primeiro período. Na administração pós-prandial, um voluntário foi excluído do estudo no primeiro período devido à ocorrência do evento adverso vômito, dois voluntários foram excluídos do estudo no início do segundo período devido ao teste de detecção de drogas positivo e dois voluntários desistiram de prosseguir no estudo por motivos pessoais, tendo participado apenas no primeiro período. Assim, ambos os estudos foram concluídos com 43 voluntários (21 do sexo feminino e 22 do sexo masculino no estudo em jejum e 22 do sexo feminino e 21 do sexo masculino no estudo pós-prandial).

Farmacocinética

Na tabela 1 foram apresentados os parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial.

Bioequivalência

As avaliações da bioequivalência entre as formulações teste e referência nas condições de administração em jejum e pós-prandial foram apresentadas nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos (média ± erro-padrão) dos estudos com administração em dose única das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial

	Jejum (N = 43)		Pós-prandial (N = 43)	
	Referência	Teste	Referência	Teste
K_{el} (h^{-1})	0,072 (± 0,004)	0,070 (± 0,004)	0,075 (± 0,003)	0,079 (± 0,003)
$t_{1/2}$ (h)	11,283 (± 0,752)	11,401 (± 0,817)	10,397 (± 0,794)	9,538 (± 0,475)
$t_{máx}$ (h)	6,694 (± 0,314)	6,217 (± 0,334)	7,124 (± 0,351)	7,070 (± 0,342)
$C_{máx}$ (ng/mL)	114,145 (± 4,738)	123,746 (± 5,710)	127,004 (± 5,746)	132,937 (± 6,921)
ASC_{0-t} (h*ng/mL)	2616,959 (± 137,752)	2771,028 (± 158,618)	2458,935 (± 121,286)	2576,904 (± 139,360)
ASC_{0-inf} (h*ng/mL)	2860,129 (± 171,955)	3040,684 (± 195,179)	2685,220 (± 145,815)	2727,4 43 (± 149,956)

N: número de voluntários; K_{el} : constante de eliminação; $t_{1/2}$: meia-vida de eliminação; $t_{máx}$: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 2. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência na administração em jejum (n = 43)

Parâmetro	N	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
$C_{máx}$	43	107,49	100,81	114,60	99,99	17,80
ASC_{0-t}	43	104,90	97,53	112,82	99,94	20,26
ASC_{0-inf}	43	105,51	97,51	114,17	99,81	21,99

N: número de voluntários; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 3. Avaliação estatística de bioequivalência entre as formulações teste e referência na administração pós-prandial (n = 43)

Parâmetro	N	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
$C_{m\acute{a}x}$	43	103,17	95,08	111,94	99,72	22,76
ASC_{0-t}	43	103,40	94,97	112,58	99,54	23,75
ASC_{0-inf}	43	101,03	91,92	111,04	98,65	26,46

N: número de voluntários; $C_{m\acute{a}x}$: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de $C_{m\acute{a}x}$ foi 107,49%, com intervalo de confiança 90% (IC 90%) de 100,81 a 114,60%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,90%, com IC 90% de 97,53 a 112,82%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de $C_{m\acute{a}x}$ foi 103,17, com IC 90% de 95,08 a 111,94%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi 103,40, com IC 90% de 94,97 a 112,58%.

Os perfis farmacocinéticos de concentração plasmática *versus* tempo da desvenlafaxina na administração das formulações teste e referência sob as condições de jejum e pós-prandial foram apresentados nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Discussão

Dados nacionais obtidos na cidade de São Paulo demonstram que, dentre os pacientes idosos com depressão, 71,3% realizaram pelo menos uma consulta ambulatorial e 5,2% tiveram pelo menos uma internação nos 3 meses que antecederam a pesquisa. A proporção de pacientes com três ou mais consultas é de 40,8% entre os que apresentavam o quadro em comparação a 26,1% naqueles que não apresentavam a doença (Huang *et al.*, 2014). Estudo semelhante

realizado na cidade de Hamburgo em 2014 mostra valores ainda mais preocupantes: um terço dos pacientes com depressão teve pelo menos uma internação no período de 6 meses precedente a pesquisa e estima-se que eles tenham custado para o sistema de saúde mais do que o dobro do gasto dos pacientes sem depressão. No total, o custo médio com insumos médicos e com medicamentos dos pacientes depressivos foi de 8.144 euros e dos não depressivos foi 3.137 euros. As análises realizadas neste estudo mostraram uma associação positiva significativa entre depressão e os custos com saúde (Bock *et al.*, 2014). Nesse contexto, faz-se necessária a busca por alternativas que reduzam o montante desses valores, seja para o próprio paciente, para as operadoras de saúde ou para o Estado, por meio da reabilitação da sua saúde e da sua funcionalidade precocemente, bem como de insumos com valores menores, como medicamentos similares e genéricos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de succinato de desvenlafaxina monodratado 50 mg comprimido revestido de liberação prolongada.

A metodologia bioanalítica desenvolvida e validada demonstrou-se adequada para quantificação do fármaco des-

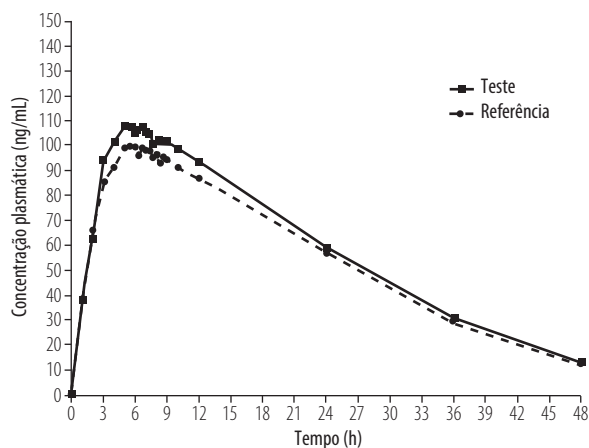


Figura 1. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de desvenlafaxina na administração em jejum das formulações teste e referência (média, n = 43).

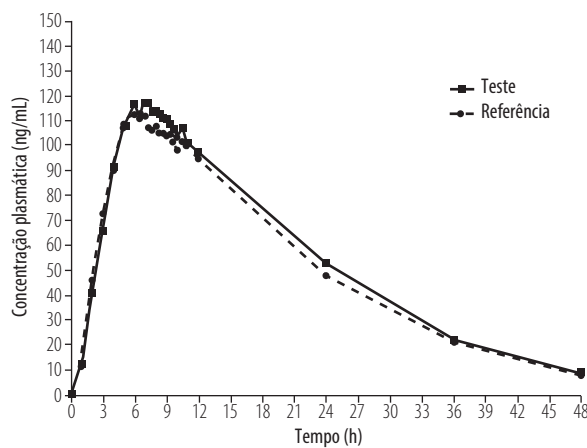


Figura 2. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de desvenlafaxina na administração pós-prandial das formulações teste e referência (média, n = 43).

venlafaxina em plasma humano. A validação do método compreendeu aos requisitos técnicos da legislação vigente da Anvisa, proporcionando confiabilidade com relação aos resultados obtidos.

No que diz respeito à farmacocinética da desvenlafaxina, a $t_{1/2}$ teve valor próximo ao descrito na bula do medicamento referência e na literatura científica em ambas as condições de administração (Andrade, 2009; Perry & Cassagnol, 2009; Pfizer, 2015), indicando que o desenho do estudo foi adequado para avaliar a farmacocinética da desvenlafaxina, principalmente na fase de eliminação.

O parâmetro $t_{máx}$ foi de, aproximadamente, 7 horas (Tabela 1), em ambas as condições de administração, o que corrobora também com a descrição da bula (7,5 h) do medicamento referência (Pfizer, 2015). A proximidade entre os valores de $t_{máx}$ das condições jejum e pós-prandial indica que a administração com alimentos não provoca retardo significativo na absorção do fármaco. Ainda, as médias das ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} dos estudos em jejum e pós-prandial apresentaram valores próximos, indicando também que a administração na presença de alimentos não interfere na farmacocinética do fármaco. Esse comportamento é previsto na literatura científica e na bula do medicamento referência (Pfizer, 2015; Nichols *et al.*, 2012).

Os resultados da ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} (Tabela 1) evidenciaram que o desenho experimental foi adequado para os estudos, visto que a relação entre as ASCs (ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}) é superior a 0,9 em ambas as condições de administração.

Com relação a avaliação da bioequivalência, os limites inferior e superior dos IC 90% dos parâmetros $C_{máx}$ e ASC_{0-t} estiveram compreendidos entre o intervalo de 80 a 125%, caracterizando a bioequivalência entre as formulações teste e referência. Além disso, o poder do teste obtido (aproximadamente 99%), em ambas as avaliações (jejum e pós-prandial), indica que a amostragem e o tratamento estatístico adotados foram adequados para garantir a confiabilidade dos resultados de bioequivalência entre as formulações. Ainda, os CVs intrassujeito obtidos para os parâmetros envolvidos na avaliação de bioequivalência caracterizaram que o fármaco não possui alta variabilidade (CV < 30%):

Conforme representado pelas figuras 1 e 2, foi possível ilustrar o perfil farmacocinético (concentração plasmática *versus* tempo) da desvenlafaxina até 48 horas após a administração em ambas as condições (jejum e pós-prandial). Na sobreposição dos perfis farmacocinéticos das formulações, é possível verificar a semelhança entre elas, corroborando aos resultados estatísticos que comprovaram a bioequivalência.

Conclusões

As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, jejum e pós-prandial, de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa. Diante disso, a formulação teste

foi aprovada, registrada e incluída pela Anvisa na lista de medicamentos similares (Zodel[®], 50 e 100 mg, Medley Farmacêutica Ltda.) disponíveis no Brasil. O medicamento similar Zodel[®] foi o primeiro registrado nesta categoria no país e disponibilizado para comercialização aos pacientes. A disponibilidade de medicamentos similares e genéricos para o fármaco desvenlafaxina permitirá aos pacientes maior acesso ao tratamento do TDM e a menor custo.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais membros do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Medley Farmacêutica Ltda. pelas informações técnicas fornecidas.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 1.170, de 19 de Abril de 2006. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 16, de 2 de Março de 2007. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 27, de 17 de Maio de 2012. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 37, de 3 de Agosto de 2011. Diário Oficial da União, Brasília.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RE nº 898, de 2 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília.
- Andrade C. Desvenlafaxine. Indian J Psychiatry. 2009;51:320-3.
- Bock JO, Luppá M, Brettschneider C, Riedel-Heller S, Bickel H, Fuchs A, et al. Impact of depression on health care utilization and costs among multimorbid patients—from the MultiCare Cohort Study. 2014;9:e91973.
- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23:243-53.
- Center for Drug Evaluation and Research. Approval letter of Pristiq (desvenlafaxine succinate) tablets for the treatment of major depressive disorder [site na Internet]. 2008 [citado 2017 abr 1]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/021992s000_ClinPharmR_P1.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Colvard, MD. Key differences between Venlafaxine XR and Desvenlafaxine: An analysis of pharmacokinetic and clinical data. Mental Health Clinician. 2014;4:35-9.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Diário Oficial da União, Brasília.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Brasília.
- DeMaio W, Kane CP, Nichols AI, Jordan R. Metabolism Studies of Desvenlafaxine. J Bioequiv Availab. 2011;3:151-60.
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). J Clin Psychiatry. 2015;76:155-62.
- Huang H, Menezes PR, da Silva SA, Tabb K, Barkil-Oteo A, Scazufca M. The association between depressive disorders and health care utilization: results from the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). Gen Hosp Psychiatry. 2014;36:199-202.

- Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1877-90.
- Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, Vrabec B, Brečić, P. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. *Psychiatr Danub.* 2015;27:31-7.
- Nichols AI, Richards LS, Behrle J, Posener JA, Paul J. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Desvenlafaxine in Healthy Subjects. *J Bioequiv Availab.* 2012;4:24-9.
- Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: a new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder. *Clin Ther.* 2009;31:1374-404.
- Pfizer. Bula de Pristiq™ (succinato de desvenlafaxina monoidratado) [site na Internet]. 2015 [citado 2017 jun 21]. Disponível em: http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10032056/f/product_attachments/Pristiq_PS.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Pfizer. Medication Guide – Pristiq® (Extended-Release Tablets) [site na Internet]. 2011 [citado 2014 nov 3]. Disponível em: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=498>. Acesso em: 19 abr. 2017.
- Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs.* 2012;26:39-67.
- Takeda. Bula para profissional de saúde – Dramin B6DL® [site na Internet]. 2009 [citado 2014 nov 3]. Disponível em: http://www.takedabrasil.com/~media/countries/br/files/bulas/draminb6dl_drb6dl_nspc_0217_vps_bula%20profissional.pdf. Acesso em: 19 abr. 2017.
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update [site na Internet]. Geneva, Switzerland; 2008:160. [citado 2014 nov 3]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. World Medical Association. Declaration of Hensinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil; 2013. Acesso em: 19 abr. 2017.

Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review

Avaliação econômica de antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão sistemática

André Soares Santos¹, Isabella Piassi Godói¹, Carlos Eduardo Leal Vidal², Cristina Mariano Ruas³

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p207-28

Keywords:

schizophrenia, antipsychotic agents, review, cost-benefit analysis

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to conduct a systematic review on cost-effectiveness analysis of oral antipsychotic agents to identify the trend of cost-effectiveness of drugs available for the treatment of schizophrenia. **Methods:** A search was conducted in three databases (MEDLINE, LILACS and PsycINFO) for head-to-head economic comparisons of antipsychotic agents. A manual search in journals, dissertations and theses databases, congresses abstracts and the Cochrane Library was also conducted to ensure comprehensiveness. After evaluation by independent reviewers, complete economic evaluations of oral antipsychotic medications were included in the final analysis. **Results:** Twenty four studies were included in the final analysis. The trend observed in the pooled studies showed that risperidone, olanzapine and clozapine were the most cost-effective drugs included to treat schizophrenia. Aripiprazole and haloperidol were considered comparable to quetiapine or ziprasidone and less cost-effective than olanzapine and risperidone in the pooled analysis. After removal of comparisons that had sponsored drugs included, risperidone, olanzapine and clozapine were still considered the most cost-effective strategies to treat schizophrenia. The analysis of only cost-utility studies shows approximately the same results of the other analysis. **Conclusions:** An analysis that consider first- vs. second-generation antipsychotics pooled together might be biased by the different profiles of the specific drugs, not considering the heterogeneity of the group of second-generation antipsychotics. There seems to be a difference in the cost-effectiveness profiles between specific antipsychotic drugs. Risperidone, olanzapine and clozapine seem to be the drugs most considered cost-effective to treat schizophrenia. This result was robust to changes in funding.

Palavras-Chave:

esquizofrenia, antipsicóticos, revisão, análise de custo-benefício

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é conduzir uma revisão sistemática de custo-efetividade de antipsicóticos orais para identificar uma tendência de custo-efetividade dos medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia. **Métodos:** Uma busca eletrônica foi realizada nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs (via VS) e PsycINFO para avaliações econômicas comparando *head-to-head* medicamentos antipsicóticos para esquizofrenia. Uma busca manual complementar foi realizada para garantir abrangência. **Resultados:** Depois da avaliação por revisores independen-

Received on: 03/01/2017. Approved for publication on: 08/14/2017

1. Department of Social Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena, MG, Brazil; Barbacena Psychiatric Hospital Centre, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Barbacena, MG, Brazil.

3. Department of Social Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

Financial support: This study was funded by the Brazilian research promoting organizations Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), under the registry number 456373/2014-4, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), under the registry number 03616-13, and Centro Colaborador do SUS (CCATES). No pharmaceutical industries contributed with resources for this paper. It was approved by the ethics committee of Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) under the protocol CAAE: 01934812.8.0000.5119. IPG received financial support from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflicts of interest: The authors declare to have no conflicts of interest with any pharmaceutical company.

This work was presented at ISPOR 21st International Meeting – The abstract is available at Value in Health, v. 19, p. A194-A195, 2016, url: < [http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)01425-X/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)01425-X/abstract)>, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1357>.

Corresponding author: André Soares Santos. Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Sala 4130. Belo Horizonte, MG, Brazil. 31270-901. Telephone: (+55 31) 99180-8788. E-mail: andressantos11@gmail.com

tes, 24 avaliações econômicas completas de antipsicóticos orais para esquizofrenia foram incluídas na análise final. A tendência observada no conjunto dos estudos mostrou que a risperidona, a olanzapina e a clozapina foram mais comumente consideradas os medicamentos mais custo-efetivos para esquizofrenia. Aripiprazol e olanzapina foram considerados comparáveis a quetiapina ou ziprasidona e menos custo-efetivos, no geral, que olanzapina e risperidona. Após a remoção das comparações que incluíam medicamentos dos patrocinadores dos estudos, a mesma tendência foi observada. A análise apenas de estudos de custo-utilidade mostra o mesmo padrão. **Conclusões:** Análises que consideram medicamentos de primeira e segunda geração agrupados podem trazer vieses por conta da heterogeneidade entre medicamentos específicos. Parece haver uma diferença de custo-efetividade entre os medicamentos. Risperidona, olanzapina e clozapina são mais comumente consideradas custo-efetivas. Esse resultado foi robusto a mudanças no financiamento.

Introduction

Schizophrenia is a debilitating chronic condition characterized by disorders in thought, affect and behavior. It is costly to society because of its long course, high occurrence of comorbidities and lack of a universally effective pharmacological treatment. Its prevalence is estimated between 0.3 and 1% of the world's population (Mari & Leitão, 2000; Daltio *et al.*, 2007; Messias *et al.*, 2007; Weinberger & Harrison, 2011). The pharmacological treatment of schizophrenia is based on the prescription of antipsychotics, but their efficacy is limited, culminating in discontinuation of treatment for various causes, relapses and readmissions in health services. The efficacy of first- and second-generation antipsychotics is considered to be similar for the treatment of positive symptoms (American Psychiatric Association, 1994; Stroup *et al.*, 2006; Brunton *et al.*, 2011; Weinberger & Harrison, 2011; American Psychiatric Association, 2013; Brasil, 2013; National Institute for Health and Care Excellence, 2014). Studies that evaluate the efficacy, effectiveness and safety of antipsychotics found that the results depend on the outcome of choice, medication doses and the company that funded the study, but demonstrated that there can be differences between drugs (Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; Mcevoy *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2007). The adverse effects profile of the drugs can be very different, especially considering the higher risks of extrapyramidal syndrome with first-generation antipsychotics, metabolic syndrome with olanzapine and clozapine, hyperprolactinemia with risperidone and agranulocytosis with clozapine (Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; Mcevoy *et al.*, 2006).

Health Technology Assessment is important for the efficient allocation of resources in the health sector. The pharmacoeconomic analyses provide data for decision makers about costs and outcomes of alternative therapies. The costs of the treatment of schizophrenia are high worldwide. The disease has high societal costs related to the loss of productivity (Genduso & Haley, 1997; Behan *et al.*, 2008). The most relevant healthcare cost is hospitalization and the costs of medication seen not to be very substantial (Genduso & Haley, 1997; Knapp *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2006).

The relative importance of drug costs to the direct costs of schizophrenia will depend on the setting and can be very different for low and high income countries (Knapp *et al.*, 2004). The drugs can, however, influence the hospitalization rates and productivity, becoming very important in the economics of schizophrenia (Lieberman *et al.*, 2005; Liu-Seifert *et al.*, 2011). McEvoy reported that, in the USA, between 1991 and 2002, the hospitalization costs decreased, but the costs of outpatient treatment and medication increased (Mcevoy, 2007). Knapp *et al.* conducted a systematic review of studies of Cost-of-Illness on schizophrenia and concluded that these costs are high, variable in different locations and relevant to the health system and that the intangible costs *per se* already justify investments in research and development of new treatments (Knapp *et al.*, 2004).

Considering the lack of a universal effective treatment, associated with the different costs of the drugs and the progressive higher expenditures with the pharmacological treatment of schizophrenia by health systems, it is necessary to evaluate the cost-effectiveness profile of antipsychotic drugs to allow an adequate choice of pharmacotherapy for the patient in accordance with the financial reality of the health systems (World Health Organization, 1998; Brandão *et al.*, 2011; Brunton *et al.*, 2011; Machado *et al.*, 2011; Weinberger & Harrison, 2011). The aim of this study is to conduct a systematic review of the literature on cost-effectiveness analysis of head-to-head comparisons of antipsychotics in schizophrenic populations to identify a trend of cost-effectiveness of drugs available for the treatment of schizophrenia.

Methods

A systematic review of economic evaluations was conducted to identify studies comparing oral antipsychotic drugs for schizophrenia. This study was approved by the Research Ethics Committee of *Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais* (FHEMIG) under the protocol number 031/2012.

Database search

The databases Medline (via PubMed), PsycINFO and LILACS (via BVS) were searched, in August 2015, using the terms

schizophrenia, cost-benefit analysis, cost-effectiveness, cost-utility and economic evaluation. An online manual search was conducted, for studies that may have not been included, in the journals Value in Health, Pharmacoeconomics, *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *Schizophrenia Bulletin* and *American Journal of Psychiatry*, in the dissertations and theses databases of *Universidade Federal de Minas Gerais*, *Universidade de São Paulo* and ProQuest®, in the Cochrane Library (in Economic Evaluations) and in abstracts of the ISPOR Annual Meeting and International Congress on Schizophrenia, between 2010 and 2015.

Study selection

To be included, a study had to: be a complete pharmacoeconomic analysis; be conducted in a population diagnosed with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizoaffective disorder as described by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) (World Health Organization, 1997) or the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (American Psychiatric Association, 1994; 2013); be a head-to-head comparison of the oral antipsychotic drugs haloperidol (HAL), chlorpromazine (CHL), quetiapine (QUE), risperidone (RIS), ziprasidone (ZIP), olanzapine (OLA), clozapine (CLO) or aripiprazole (ARI); report data of total effectiveness and total cost by drug and the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), when convenient; take the perspective of the health system; be published after 2005. The studies included could be based on models or longitudinal studies. Other types of economic evaluations, new analysis of subpopulations of already included studies, evaluations of therapy switch and comparisons of more than one stage of treatment at the same time were excluded. The references found were added to EndNote® reference manager. The duplicate excluded were all checked before deletion. The analysis of titles and abstracts were conducted by two independent researchers (A.S. and I.G.) and the divergent references were evaluated by a third researcher (C.B.) to decide for its inclusion or exclusion. The eligible studies were then evaluated in their complete content by the two main researchers (A.S. and I.G.) and the inclusions were decided by consensus.

Data analytic procedures

Data collection was conducted by the first author (A.S.) and checked by the second author (I.G.) using a predetermined form containing: first-author's last name, year of publication, country, currency, discount rate, population, interventions evaluated, time horizon, recommended strategy, conflicts of interest and main outcome measure (Brandão *et al.*, 2012). The data of total cost, total health outcome and ICER were collected to expand the comparison of the results. When the ICER were not reported for all the possible comparisons in a study, it was calculated using the expression: $(C_1 - C_2)/(E_1 - E_2)$,

where C_1 is the total cost of one drug, C_2 is the total cost of the other drug, E_1 is the total effectiveness of one drug and E_2 is the total effectiveness of the other drug (Folland *et al.*, 2008; Rascati, 2010; Acurcio, 2013). The results were expressed in ICERrep when the authors of the paper reported the ICER for the comparison and ICERcalc when it was calculated with the formula above.

Heres *et al.* (2006) found that, in head-to-head comparisons of antipsychotics, the results favor the sponsor in 90% of the studies (Heres *et al.*, 2006). For the sensitivity analysis, initially, the head-to-head comparisons that included drugs from the sponsor of the studies were removed from data to evaluate the cost-effectiveness profile of the other drugs. Then, an analysis of studies that adopted Quality-Adjusted Life Years (QALY) or Disability-Adjusted Life Years (DALY) as principal outcome was conducted to evaluate the cost-utility relationship between the pharmacological strategies.

The assessment of quality of the economic evaluations included in the final analysis were performed in accordance to the checklist recommended by Drummond and colleagues (Drummond *et al.*, 2005). No attempt was made to adjust for purchasing power parity or to conduct statistical inter-country comparisons. The currencies used in the original articles were retained, as the objective is to show a trend and not to demonstrate an aggregate statistical result.

Results

The search at Medline (n = 842), LILACS (n = 7) and PsycINFO (n = 430) resulted in 1,279 references. The manual search contributed with one study, totalizing 1,280 references added to the reference manager. After duplicate elimination, 1,078 articles were included for title and abstract evaluations. After this phase, 78 references were eligible for complete evaluation and 24 articles were included in the final analysis (Figure 1).

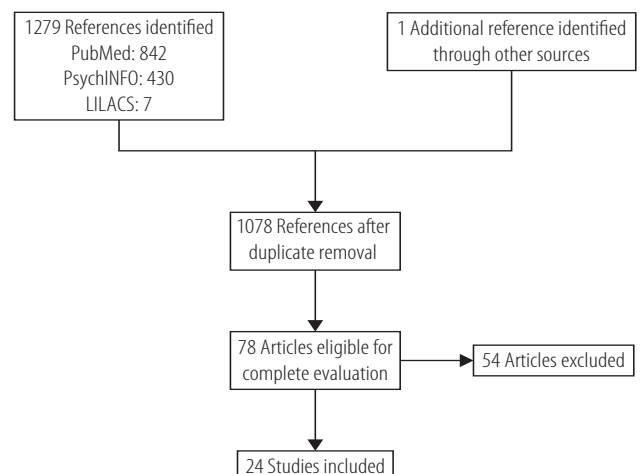


Figure 1. Study flow diagram.

Characteristics of the included studies

The 24 studies included represent data from 14 countries: eight articles from the USA (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; Bounthavong & Okamoto, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013), two from Canada (Cooper *et al.*, 2008; McIntyre *et al.*, 2010) and Spain (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; Treur *et al.*, 2012) and one from Slovenia (Obradovic *et al.*, 2007), Italy (Colombo *et al.*, 2008), Greece (Geitona *et al.*, 2008), Belgium (De Ridder & De Graeve, 2009), Brazil (Lindner *et al.*, 2009), Mexico (Mould-Quevedo *et al.*, 2009), China (Yang *et al.*, 2009), Norway (Kim & Aas, 2011), Sweden (Lindström *et al.*, 2011), Germany (Zeidler *et al.*, 2013) and Vietnam (Anh *et al.*, 2015). One study evaluated the cost-effectiveness of antipsychotics in European countries (Knapp *et al.*, 2008). A utility component was found in 13 included studies, 12 of them reported effectiveness in measures of QALYs (Rosenheck *et al.*, 2006; Knapp *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve, 2009; Furiak *et al.*, 2009; Lindner *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; Ascher-Svanum *et al.*, 2011; Lindström *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; Treur *et al.*, 2012; Zeidler *et al.*, 2013) and one of them in DALYs averted (Anh *et al.*, 2015). Regarding the source of data and modeling, three studies were based on Randomized Clinical Trials (RCTs) (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; Ascher-Svanum *et al.*, 2011), three studies analyzed data from observational studies (Cooper *et al.*, 2008; Knapp *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve, 2009), nine studies built Markov models with literature data (Lindner *et al.*, 2009; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*,

et al., 2010; Kim & Aas, 2011; Lindström *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013; Zeidler *et al.*, 2013; Anh *et al.*, 2015) and nine studies only reported a decision analysis model with literature data (Bounthavong & Okamoto, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Colombo *et al.*, 2008; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2009; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; Treur *et al.*, 2012). Most studies adopted time horizons of one year (Tunis *et al.*, 2006; Obradovic *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2008; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Knapp *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2011; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012) and five years (Colombo *et al.*, 2008; Lindner *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; Kim & Aas, 2011; Lindström *et al.*, 2011; Treur *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013; Zeidler *et al.*, 2013). Chlorpromazine was not evaluated in any of the included studies. Regarding the funding, six studies were not funded by any pharmaceutical company (Rosenheck *et al.*, 2006; Bounthavong & Okamoto, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Lindner *et al.*, 2009; Kim & Aas, 2011; Anh *et al.*, 2015), six studies were funded by Eli Lilly companies (Tunis *et al.*, 2006; Knapp *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve, 2009; Furiak *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012), seven studies by Janssen-Cilag companies (Cooper *et al.*, 2008; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2009; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; Treur *et al.*, 2012; Zeidler *et al.*, 2013), one study by Bristol-Myers Squibb (Colombo *et al.*, 2008), one study by Sunovion (O'day *et al.*, 2013), one study by H. Lundbeck (Lindström *et al.*, 2011) and two studies by Pfizer companies (Mould-Quevedo *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010) (Table 1).

Table 1. Description of the characteristics of the included studies

Study	Country/ Currency	Study Design	Time Horizon	Discount rate	Compared Drugs	Outcome	Funding
Rosenheck <i>et al.</i> (2006)	USA/USD	RCT	18 months	NA	Perphenazine Risperidone Quetiapine Ziprasidone Olanzapine	QALY	National Institute of Mental Health (USA)
Tunis <i>et al.</i> (2006)	USA/USD	RCT	1 year	NA	Risperidone Olanzapine FGA	Days with positive response	Eli Lilly
Bounthavong & Okamoto (2007)	USA/USD	Decision Analysis Model	16 weeks	NA	Haloperidol Risperidone Olanzapine	Improvement (> 20% PANSS)	None
Obradovic <i>et al.</i> (2007)	Slovenia/EUR	Decision Analysis Model	1 year	NA	Haloperidol Haloperidol LAI Risperidone Aripiprazole Amisulpride Olanzapine Ziprasidone Quetiapine Risperidone LAI	Remission	None

Study	Country/ Currency	Study Design	Time Horizon	Discount rate	Compared Drugs	Outcome	Funding
Colombo <i>et al.</i> (2008)	Italy/EUR	Decision Analysis Model	5 years	3%	Aripiprazole Olanzapine	Relapses avoided	Bristol-Myers Squibb
Cooper <i>et al.</i> (2008)	Canada/CAD	Observational study	1 year	NA	Risperidone Olanzapine	Effective treatment (365 days without hospitalization)	Janssen-Cilag
Edwards <i>et al.</i> (2008)	USA/USD	Decision Analysis Model	1 year	NA	Aripiprazole Olanzapine Paliperidone ER Quetiapine Risperidone Ziprasidone	Relapses avoided	Janssen-Cilag
Geitona <i>et al.</i> (2008)	Greece/EUR	Decision Analysis Model	1 year	NA	Paliperidone ER Risperidone Olanzapine Quetiapine Aripiprazole Ziprasidone	Stable days	Janssen-Cilag
Knapp <i>et al.</i> (2008)	Various/GBP	Observational study	1 year	NA	Olanzapine Quetiapine Amisulpride Risperidone Clozapine FGA	QALY	Eli Lilly
De Ridder & De Graeve (2009)	Belgium/EUR	Observational study	2 years	3%	Risperidone Olanzapine	QALY	Eli Lilly
Furiak <i>et al.</i> (2009)	USA/USD	Decision Analysis Model	1 year	NA	Olanzapine Ziprasidone Risperidone Quetiapine Aripiprazole	QALY	Eli Lilly
Lindner <i>et al.</i> (2009)	Brazil/USD	Markov Model	5 years	3%	Haloperidol Risperidone Olanzapine	QALY	Brazilian Ministry of Health e CNPq
Mould-Quevedo <i>et al.</i> (2009)	Mexico/MXN	Markov Model	1 year	NA	Ziprasidone Olanzapine Risperidone Clozapine Haloperidol	Months free from psychotic symptoms	Pfizer
Yang <i>et al.</i> (2009)	China/RMB	Decision Analysis Model	2 years	3%	Risperidone LAI Olanzapine Quetiapine	Clinical response	Janssen-Cilag
McIntyre <i>et al.</i> (2010)	Canada/CAD	Markov Model	5 years	5%	Ziprasidone Quetiapine Olanzapine Risperidone	QALY	Pfizer
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2011)	USA/USD	RCT	28 weeks	NA	Olanzapine Aripiprazole	QALY	Eli Lilly
Kim & Aas (2011)	Norway/NOK	Markov Model	5 years	4%	Olanzapine Risperidone	PANSS	None
Lindström <i>et al.</i> (2011)	Sweden/SEK	Markov Model	5 years	5%	Sertindole Aripiprazole Risperidone Olanzapine Haloperidol	Time without relapse and QALY	H. Lundbeck

Study	Country/ Currency	Study Design	Time Horizon	Discount rate	Compared Drugs	Outcome	Funding
Ascher-Svanum <i>et al.</i> (2012)	USA/USD	Markov Model	1 year	NA	Olanzapine Risperidone Aripiprazole	QALY	Eli Lilly
García-Ruiz <i>et al.</i> (2012)	Spain/EUR	Decision Analysis Model	1 year	NA	Amisulprida Aripiprazole Olanzapine Paliperidone ER Risperidone Haloperidol	QALY	Janssen-Cilag
Treur <i>et al.</i> (2012)	Spain/EUR	Decision Analysis Model	5 years	3%	Paliperidone ER Olanzapine Aripiprazole	QALY	Janssen-Cilag
O'Day <i>et al.</i> (2013)	USA/USD	Markov Model	5 years	3%	Aripiprazole Lurasidona Olanzapine Quetiapine Risperidone Ziprasidone	Hospitalization avoided	Sunovion
Zeidler <i>et al.</i> (2013)	Germany/EUR	Markov Model	5 years	3%	Paliperidone LAI Quetiapine Risperidone LAI Olanzapine Risperidone Zuclopentixol LAI Olanzapine LAI Típicos Orais Atípicos Orais	QALY and relapses avoided	Janssen-Cilag
Anh <i>et al.</i> (2015)	Vietnam/Int\$	Markov Model	15 years old to end of life	3%	Típicos Risperidone Olanzapine Clozapine	DALY	None

NA = Not Applicable; ND = Not available; DALY = Disability-adjusted Life Years; QALY = Quality-adjusted Life Years; ER = Extended Release; LAI = Long-Acting Injection; FGA = First-Generation Antipsychotics; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

Head-to-head comparisons of antipsychotics

Haloperidol vs. risperidone

Haloperidol and risperidone were concomitantly evaluated by seven included articles. In none of them, haloperidol was dominant over risperidone. Risperidone was found dominant over haloperidol in five studies (Bounthavong & Okamoto, 2007; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; Lindström *et al.*, 2011; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; Zeidler *et al.*, 2013). In two studies, treatment with haloperidol resulted in lower costs and lower effectiveness than treatment with risperidone with ICERrep of 39,890 USD/QALY (Lindner *et al.*, 2009) and ICERcalc of 5,379 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007).

Haloperidol vs. quetiapine

Haloperidol and quetiapine were evaluated concomitantly by two included studies. In one of them, haloperidol was considered dominant over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007)

and, in the other, haloperidol was considered less effective and less costly than quetiapine with ICERcalc of 31,627 EUR/QALY (Zeidler *et al.*, 2013).

Haloperidol vs. ziprasidone

Haloperidol and ziprasidone were concomitantly evaluated by two included studies. Haloperidol was considered dominant in one of them (Obradovic *et al.*, 2007) and dominated in the other (Mould-Quevedo *et al.*, 2009).

Haloperidol vs. olanzapine

Haloperidol and olanzapine were concomitantly evaluated by seven included studies. In two of them, olanzapine was considered dominant over haloperidol (Bounthavong & Okamoto, 2007; Mould-Quevedo *et al.*, 2009). In the other five studies, treatment with haloperidol resulted in lower costs and lower effectiveness with ICERcalc of 8,009 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007), 119,704 USD/QALY (Lindner *et*

et al., 2009), 41,412 SEK/QALY (Lindström *et al.*, 2011), 3,555 EUR/QALY (Zeidler *et al.*, 2013) and ICERrep of 23,621 EUR/QALY (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012).

Haloperidol vs. clozapine

Haloperidol and clozapine were evaluated concomitantly in only one included study in which clozapine was considered dominant over haloperidol (Mould-Quevedo *et al.*, 2009).

Haloperidol vs. aripiprazole

Haloperidol and aripiprazole were simultaneously evaluated by three included studies. In all of them, treatment with haloperidol resulted in lower costs and lower effectiveness than aripiprazole with ICERcalc of 14,350 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007), 315,625 SEK/QALY (Lindström *et al.*, 2011) and ICERrep of 94,558 EUR/QALY (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012).

Risperidone vs. quetiapine

Risperidone and quetiapine were evaluated simultaneously by nine included studies. In six of them, risperidone was considered dominant over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2010; O'day *et al.*, 2013). In the other three studies, risperidone resulted in lower costs and lower effectiveness than quetiapine with ICERcalc of 8,786 USD/QALY (Rosenheck *et al.*, 2006), 85,747 £/QALY (Knapp *et al.*, 2008) e 57,540 EUR/QALY (Zeidler *et al.*, 2013).

Risperidone vs. ziprasidone

Risperidone and ziprasidone were concomitantly evaluated by eight included studies. One study found that ziprasidone was dominant over risperidone (Mould-Quevedo *et al.*, 2009). In five studies, risperidone was dominant over ziprasidone (Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; O'day *et al.*, 2013). In two studies, risperidone was found to be less expensive and less effective than ziprasidone with ICERcalc of 16,333 USD/QALY (Rosenheck *et al.*, 2006) and ICERrep de 218,060 C\$/QALY (Mcintyre *et al.*, 2010).

Risperidone vs. olanzapine

Risperidone and olanzapine were simultaneously evaluated by 20 included studies. In five studies, olanzapine was dominant over risperidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Kim & Aas, 2011). Risperidone was found dominant over olanzapine by six studies (Bounthavong & Okamoto, 2007; Cooper *et al.*, 2008; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2010; Lindström *et al.*, 2011; Anh *et al.*, 2015). Risperidone was found to be more costly and more effective than olanzapine by one study with ICERrep of 5,779 EUR/QALY (De Ridder & De Graeve, 2009). Risperidone was found to be less costly and

less effective than olanzapine by nine studies with ICERcalc of 466 USD/extra stable day (Edwards *et al.*, 2008), 8,911 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007), 43,467 USD/QALY (Ascher-Svanum *et al.*, 2012), 50,652 EUR/QALY (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012), 47,922 USD/hospitalization avoided (O'day *et al.*, 2013) and 38,891 EUR/QALY (Zeidler *et al.*, 2013) and ICERrep of 5,156 £/QALY (Knapp *et al.*, 2008), 86,918 CAD/response (Cooper *et al.*, 2008) and 1,329,395 USD/QALY (Lindner *et al.*, 2009). The study conducted by Cooper *et al.* appears twice in the data because of the evaluation of two populations, one previously hospitalized and another never hospitalized before.

Risperidone vs. clozapine

Risperidone and clozapine were concomitantly evaluated by three included studies. In all of them, risperidone was considered less costly and less effective with ICERcalc of 7,860 £/QALY (Knapp *et al.*, 2008), 384,513 MXP/month free of symptoms (Mould-Quevedo *et al.*, 2009) e 58,618 I\$/DALY averted (Anh *et al.*, 2015).

Risperidone vs. aripiprazole

Risperidone and aripiprazole were simultaneously evaluated by eight included studies. Risperidone was considered the dominant strategy by six studies (Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Lindström *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013). Risperidone was found to be less costly and less effective than aripiprazole by two studies with ICERcalc of 31,396 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007) e 361,428 EUR/QALY (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012).

Quetiapine vs. ziprasidone

Quetiapine and ziprasidone were concomitantly evaluated by seven included studies. Ziprasidone was dominant over quetiapine in four studies (Obradovic *et al.*, 2007; Furiak *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2010; O'day *et al.*, 2013). Quetiapine was dominant over ziprasidone in two studies (Rosenheck *et al.*, 2006; Edwards *et al.*, 2008). Ziprasidone was found to be less costly and less effective than quetiapine in one study with ICERcalc of 3,040 EUR/extra stable day (Geitona *et al.*, 2008).

Quetiapine vs. olanzapine

Quetiapine and olanzapine were simultaneously evaluated by ten included studies. In five of them, olanzapine was dominant over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Geitona *et al.*, 2008; Knapp *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; O'day *et al.*, 2013). In one study, quetiapine was found to be dominant over olanzapine (Mcintyre *et al.*, 2010). In two studies, olanzapine was considered to be less costly and less effective than quetiapine with ICERcalc of 224,000 USD/QALY (Rosenheck *et al.*, 2006) and 108,825 EUR/QALY (Zeidler *et al.*, 2013). In two studies, quetiapine was considered less costly and less effective than olanzapine with ICERcalc of 42 USD/extra

stable day (Edwards *et al.*, 2008) e 343.827 RMB/response (Yang *et al.*, 2009).

Quetiapine vs. clozapine

Only one included study evaluated simultaneously quetiapine and clozapine. It found clozapine to be the dominant strategy between the two drugs (Knapp *et al.*, 2008).

Quetiapine vs. aripiprazole

Quetiapine and aripiprazole were concomitantly evaluated by five studies. In two of them, quetiapine was found to be dominant over aripiprazole (Edwards *et al.*, 2008; O'day *et al.*, 2013). In two studies aripiprazole was found to be dominant over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Furiak *et al.*, 2009). In one study, aripiprazole was considered less costly and less effective than quetiapine with ICERcalc of 245 EUR/extra stable day (Geitona *et al.*, 2008).

Ziprasidone vs. olanzapine

Ziprasidone and olanzapine were evaluated simultaneously by eight included studies. In five of them, olanzapine was considered the dominant strategy over ziprasidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009). In two of them, ziprasidone was considered the dominant strategy over olanzapine (Mould-Quevedo *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2010). In one study, ziprasidone resulted in lower costs and lower effectiveness than olanzapine with ICERcalc of 6,272 USD/hospitalization avoided (O'day *et al.*, 2013).

Ziprasidone vs. clozapine

Ziprasidone and clozapine were concomitantly evaluated by one included study that found ziprasidone to be the dominant strategy over clozapine (Mould-Quevedo *et al.*, 2009).

Ziprasidone vs. aripiprazole

Ziprasidone and aripiprazole were simultaneously evaluated by five included studies. Aripiprazole was considered dominant over ziprasidone in one of them (Obradovic *et al.*, 2007) and ziprasidone was considered dominant over aripiprazole in two of them (Geitona *et al.*, 2008; O'day *et al.*, 2013). In two studies, ziprasidone resulted in lower costs and lower effectiveness with ICERcalc of 75 USD/extra stable day (Edwards *et al.*, 2008) e 94,500 USD/QALY (Furiak *et al.*, 2009).

Olanzapine vs. clozapine

Olanzapine and clozapine were simultaneously evaluated by three included studies. Clozapine was considered the dominant strategy over olanzapine in one study (Mould-Quevedo *et al.*, 2009). In one study, clozapine resulted in lower costs and lower effectiveness with ICERrep of 775 £/QALY (Knapp *et al.*, 2008) and in the other study, olanzapine

resulted in lower costs and lower effectiveness with ICERcalc of 21,451 I\$/DALY averted (Anh *et al.*, 2015).

Olanzapine vs. aripiprazole

Olanzapine and aripiprazole were concomitantly evaluated by eleven included studies. Aripiprazole was considered the dominant strategy over olanzapine by two studies (Colombo *et al.*, 2008; Treur *et al.*, 2012). Olanzapine was considered the dominant strategy over aripiprazole by eight studies (Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2011; Lindström *et al.*, 2011; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013). In one study, aripiprazole was found to be less costly and less effective than olanzapine with ICERrep of 3,952 EUR/remission (Obradovic *et al.*, 2007).

Clozapine vs. aripiprazole

Clozapine and aripiprazole were not evaluated simultaneously in any of the included study.

Qualitative synthesis

The trend observed in the pooled studies showed that risperidone, olanzapine and clozapine were the antipsychotics most commonly found to be cost-effective to treat schizophrenia. While olanzapine and risperidone were evaluated in 24 and 20 included studies, respectively, only three included studies evaluated clozapine (Knapp *et al.*, 2008; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; Anh *et al.*, 2015). Clozapine was only compared to ziprasidone by one study that found ziprasidone to be dominant (Mould-Quevedo *et al.*, 2009). In this study, however, ziprasidone was considered also dominant over risperidone, olanzapine and haloperidol, a scenario that do not agree with other studies that made these evaluations (Rosenheck *et al.*, 2006; Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; O'day *et al.*, 2013). Aripiprazole and haloperidol were considered comparable to quetiapine or ziprasidone, and less cost-effective than olanzapine and risperidone (Table 2).

Some prospective design-based studies found it difficult to demonstrate a significant difference between the treatment strategies, either with respect to costs or effectiveness. This appears to be related to the small sample sizes and small differences of outcome between drug strategies (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; De Ridder & De Graeve, 2009). Cohort studies are important for evaluation of effectiveness, but in cohort studies that evaluate drug strategies for schizophrenia, the drugs reserved for refractory patients can produce worse results in Quality of Life scales. Refractory patients are already more difficult to treat and usually have worse scores of Quality of Life. In some algorithms, olanzapine is already reserved for refractory patients, in part because of its metabolic side effects. Olanzapine's evaluation might have

been hindered by this situation in some studies (Colombo *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve, 2009). A cohort study found advantage in cost-effectiveness terms to olanzapine compared to quetiapine and risperidone anyway (Knapp *et al.*, 2008). Additionally, two other cohort studies were evaluated. One of them found results that favor risperidone (Cooper *et al.*, 2008) and the other slightly favors risperidone, but clarifies that no statistical difference was found (De Ridder & De Graeve, 2009). The metabolic side effects of olanzapine are widely known and there is evidence that they are more

prevalent with olanzapine than with other drugs (Rosenheck *et al.*, 2003; Mcquade *et al.*, 2004; Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; Chiu *et al.*, 2006; Fleischhacker *et al.*, 2009; Kane *et al.*, 2009; Alvarez *et al.*, 2012; Ou *et al.*, 2013; Zhang & Lan, 2014). When the developed model depends highly of metabolic effects, olanzapine tend to be in disadvantage when compared to aripiprazole, risperidone and ziprasidone (Colombo *et al.*, 2008; Mcintyre *et al.*, 2010).

Hospitalization and relapses are the main direct medical cost drivers of schizophrenia (Genduso & Haley,

Table 2. ICER-based comparisons

		Strategy 2				
		Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine
Strategy 1	Risperidone	RIS dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012; Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 39,890.33 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009) 5,378.77 €/remissão (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)				
	Quetiapine	HAL dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 31,626.67 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013)	RIS dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; O'day <i>et al.</i> , 2013) 8,785.71 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 85,747.13 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 57,540.00 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013)			
	Ziprasidone	HAL dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) ZIP dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009)	ZIP dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) RIS dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; O'day <i>et al.</i> , 2013) 16,333.33 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 218,060 C\$/QALY (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010)2010	ZIP dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; O'day <i>et al.</i> , 2013) QUE dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Edwards <i>et al.</i> , 2008) 3,040.00 €/extra stable day (Geitona <i>et al.</i> , 2008)		

		Strategy 2				
		Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine
Strategy 1	Olanzapine	OLA dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 8,008.57 €/remissão (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 119,704.24 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009) 41,411.76 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011) 3,554.55 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 23,621 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Tunis <i>et al.</i> , 2006; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Kim e Aas, 2011) RIS dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Cooper <i>et al.</i> , 2008; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Anh <i>et al.</i> , 2015) 5,779.15 €/QALY (De Ridder e De Graeve, 2009) 466 US\$/extra stable Day (Edwards <i>et al.</i> , 2008) 8,911.57 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 43,466.67 US\$/QALY (Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012) 50,652.17 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012) 47,922.08 US\$/hospitalizarion avoided (O'day <i>et al.</i> , 2013) 38,890.91 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 5,156 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 86,918 C\$/response (Cooper <i>et al.</i> , 2008) 1,329,394.88 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009)	OLA dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Knapp <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; O'day <i>et al.</i> , 2013) QUE dominant (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010)2010 224,000.00 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 108,825.00 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 42,50 US\$/extra stable day (Edwards <i>et al.</i> , 2008) 343,826.59 RMB/response (Yang <i>et al.</i> , 2009)	OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009) ZIP dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010) 6,271.51 US\$/hospitalization avoided (O'day <i>et al.</i> , 2013)	
	Clozapine	CLO dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009)	7,859.78 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 384,513.48 MEX\$/extra month free of symptoms (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 58,618.05 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)	CLO dominant (Knapp <i>et al.</i> , 2008)	ZIP dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009)	CLO dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 775 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 21,451.30 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)

		Strategy 2				
		Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine
Strategy 1	Aripiprazole	14,350.23 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	RIS dominant (Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Lindström <i>et al.</i> , 2009; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012; O'day <i>et al.</i> , 2013)	ARI dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009)	ARI dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	ARI dominant (Colombo <i>et al.</i> , 2008; Treur <i>et al.</i> , 2012)
		315,625.00 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011)	31,396.00 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	QUE dominant (Edwards <i>et al.</i> , 2008; O'day <i>et al.</i> , 2013)	ZIP dominant (Geitona <i>et al.</i> , 2008; O'day <i>et al.</i> , 2013)	OLA dominant (Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2011; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012; Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012; O'day <i>et al.</i> , 2013)
		94,558 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	361,428.57 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	244,76 €/extra stable day (Geitona <i>et al.</i> , 2008)	75.00 US\$/extra stable day (Edwards <i>et al.</i> , 2008)	3,951.72 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)
					94,500.00 US\$/QALY (Furiak <i>et al.</i> , 2009)	

1997; Jones *et al.*, 2006; Daltio *et al.*, 2007). Drugs that can lower these costs can have a important impact in the costs associated with the disease (Daltio *et al.*, 2007). The capacity of olanzapine in reducing the costs associated with hospitalization more than other antipsychotics can be one of the factors that make it cost-effective in comparison with other drugs. Olanzapine is more expensive than other drugs such as haloperidol and risperidone, nevertheless, it was shown to compensate the price of the drug reducing hospitalization costs (Rosenheck *et al.*, 2006; Bounthavong & Okamoto, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Mcintyre *et al.*, 2010; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; Zeidler *et al.*, 2013).

Sensitivity analysis

After removal of comparisons that had a drug of the study sponsor included, risperidone, olanzapine and clozapine were still considered cost-effective strategies to treat schizophrenia by most studies. Ziprasidone advantage over clozapine disappeared and its cost-effectiveness trend was considered comparable to aripiprazole and quetiapine, as before. Aripiprazole was still considered less cost-effective than olanzapine and risperidone and comparable to quetiapine and ziprasidone by most studies (Table 3). The analysis of only cost-utility studies shows approximately the same results of the other analysis, with a loss of sensitivity related to the drop of eleven articles. The analysis of the pooled studies indicates that risperidone, olanzapine

Table 3. ICER-based comparisons excluding analysis of the sponsored drugs

		Strategy 2				
		Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine
Strategy 1	Risperidone	RIS dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009; Lindström <i>et al.</i> , 2011)				
		39,890.33 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009)				
		5,378.77 €/remissão (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)				

		Strategy 2					
		Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine	
Strategy 1	Quetiapine	HAL dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 31,626.67 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013)	RIS dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; O'day <i>et al.</i> , 2013) 8,785.71 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 85,747.13 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008)				
	Ziprasidone	HAL dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	RIS dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009; O'day <i>et al.</i> , 2013) 16,333.33 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006)	ZIP dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009; O'day <i>et al.</i> , 2013) QUE dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Edwards <i>et al.</i> , 2008) 3,040.00 €/extra stable day (Geitona <i>et al.</i> , 2008)			
	Olanzapine	OLA dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 8,008.57 €/remissão (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 119,704.24 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009) 41,411.76 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011) 3,554.55 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 23,621 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Kim e Aas, 2011) RIS dominant (Bounthavong e Okamoto, 2007; Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Anh <i>et al.</i> , 2015) 8,911.57 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 47,922.08 US\$/hospitalizarion avoided (O'day <i>et al.</i> , 2013) 1,329,394.88 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009)	OLA dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Geitona <i>et al.</i> , 2008; O'day <i>et al.</i> , 2013) QUE dominant (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010) 2010 224,000.00 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 108,825.00 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 42,50 US\$/extra stable day (Edwards <i>et al.</i> , 2008) 343,826.59 RMB/response (Yang <i>et al.</i> , 2009)	OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008) 6,271.51 US\$/hospitalization avoided (O'day <i>et al.</i> , 2013)		
	Clozapine	CLO dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009)	7,859.78 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 384,513.48 MEX\$/extra month free of symptoms (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 58,618.05 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)	CLO dominant (Knapp <i>et al.</i> , 2008)		CLO dominant (Mould-Quevedo <i>et al.</i> , 2009) 21,451.30 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)	
	Aripiprazole	14,350.23 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) 315,625.00 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011) 94,558 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	RIS dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012; O'day <i>et al.</i> , 2013) 31,396.00 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	ARI dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007; Furiak <i>et al.</i> , 2009) QUE dominant (Edwards <i>et al.</i> , 2008; O'day <i>et al.</i> , 2013) 244,76 €/extra stable day (Geitona <i>et al.</i> , 2008)	ARI dominant (Obradovic <i>et al.</i> , 2007) ZIP dominant (Geitona <i>et al.</i> , 2008; O'day <i>et al.</i> , 2013) 75.00 US\$/extra stable day (Edwards <i>et al.</i> , 2008) 94,500.00 US\$/QALY (Furiak <i>et al.</i> , 2009)	ARI dominant (Treur <i>et al.</i> , 2012) OLA dominant (Edwards <i>et al.</i> , 2008; Geitona <i>et al.</i> , 2008; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012; O'day <i>et al.</i> , 2013) 3,951.72 €/remission (Obradovic <i>et al.</i> , 2007)	

RIS = Risperidone; OLA = Olanzapine; QUE = Quetiapine; CLO = Clozapine; ARI = Aripiprazole; ZIP = Ziprasidone.

Table 4. ICER-based comparisons of cost-utility studies

	Strategy 2				
	Haloperidol	Risperidone	Quetiapine	Ziprasidone	Olanzapine
Strategy 1	Risperidone	RIS dominant (Lindström <i>et al.</i> , 2011; Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012; Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 39,890.33 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009)			
	Quetiapine	31,626.67 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) RIS dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010) 8,785.71 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 85,747.13 £/QALY 57,540.00 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013)			
	Ziprasidone	RIS dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009) 16,333.33 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 218,060 C\$/QALY (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010)2010		ZIP dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009; Mcintyre <i>et al.</i> , 2010) QUE dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006)	
	Olanzapine	119,704.24 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009) 41,411.76 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011) 3,554.55 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 23,621 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)		OLA dominant (Knapp <i>et al.</i> , 2008; Furiak <i>et al.</i> , 2009) QUE dominant (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010)2010 224,000.00 US\$/QALY (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006) 108,825.00 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013)	
		OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Furiak <i>et al.</i> , 2009) RIS dominant (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Anh <i>et al.</i> , 2015) 5,779.15 €/QALY (De Ridder e De Graeve, 2009) 43,466.67 US\$/QALY (Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012) 50,652.17 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012) 38,890.91 €/QALY (Zeidler <i>et al.</i> , 2013) 5,156 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 1,329,394.88 US\$/QALY (Lindner <i>et al.</i> , 2009)		OLA dominant (Rosenheck <i>et al.</i> , 2006; Furiak <i>et al.</i> , 2009) ZIP dominant (Mcintyre <i>et al.</i> , 2010) 2010	
	Clozapine	7,859.78 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 58,618.05 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)		CLO dominant (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 775 £/QALY (Knapp <i>et al.</i> , 2008) 21,451.30 I\$/DALY averted (Anh <i>et al.</i> , 2015)	
	Aripiprazole	315,625.00 SEK/QALY (Lindström <i>et al.</i> , 2011) 94,558 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)		RIS dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012) 361,428.57 €/QALY (Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)	
			ARI dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009) 94,500.00 US\$/QALY (Furiak <i>et al.</i> , 2009) ARI dominant (Treur <i>et al.</i> , 2012) OLA dominant (Furiak <i>et al.</i> , 2009; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2011; Lindström <i>et al.</i> , 2011; Ascher-Svanum <i>et al.</i> , 2012; Garcia-Ruiz <i>et al.</i> , 2012)		

RIS = Risperidone; OLA = Olanzapine; QUE = Quetiapine; CLO = Clozapine; ARI = Aripiprazole; ZIP = Ziprasidone.

and clozapine are cost-effective strategies in comparison with aripiprazole, ziprasidone, quetiapine and haloperidol (Table 4).

Quality assessment

In a global evaluation, articles reported in a reasonably clear way the question to be answered by the study. The objectives described permitted to conclude about what was going to be evaluated in the analysis. Some studies did not express the drugs compared or the perspective adopted in the objectives, but these issues were described elsewhere. Only one of the articles included reported data compared to a do-nothing scenario (Anh *et al.*, 2015) to demonstrate the cost-savings of the treatments. All the other studies compared antipsychotics against each other. Most articles briefly described the treatment alternatives, but to be able to make an evaluation of the outcomes and costs included in the analysis, the reader has to have previous knowledge about the drugs and the disease. Three randomized controlled trials and three cohort studies were included in the analysis. The cohort studies have the disadvantage of imposing a higher burden to the drugs that are proven to be efficacious for refractory patients. This effect should not happen in randomized controlled trials. The other 18 articles report data of pharmacoeconomic models. The models *per se* are already an approximation of reality and are only as good as the data that was used to fulfill it. The better the information used to build a model are, better will be its prediction capabilities. The majority of the studies did report the source of data, but not the reasons for doing so. The most part of these sources are specific studies, not systematic reviews for effectiveness, and databases or a collective of isolated cost information put together. Most of the studies considered the main costs of schizophrenia in the analysis: costs of ambulatory treatment, hospitalization, prescription and treatment of adverse events.

The studies that had time horizons over a year reported the discount rates applied. The values varied from 3 to 5%. Eight studies applied a 3% discount rate (Colombo *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve, 2009; Lindner *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2009; Treur *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013; Zeidler *et al.*, 2013; Anh *et al.*, 2015), one study applied a 4% discount rate (Kim & Aas, 2011) and two studies applied a 5% discount rate (Mcintyre *et al.*, 2010; Lindström *et al.*, 2011). Nine of the model-based evaluations included largely extrapolate the time horizon of the studies available to measure efficacy or effectiveness (Colombo *et al.*, 2008; Lindner *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; Kim & Aas, 2011; Lindström *et al.*, 2011; Treur *et al.*, 2012; O'day *et al.*, 2013; Zeidler *et al.*, 2013; Anh *et al.*, 2015). There is no robust evidence that the extrapolation of effectiveness data would reflect the long-term effectiveness of antipsychotic drugs and its impact in a real world setting (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012). Most studies included deterministic and/or probabilistic

sensitivity analysis to test the robustness of the findings, but did not reach a critical conclusion considering its results. Many studies reported really small differences between the drugs compared, but did not conclude with the doubt that this analysis provide, giving straight answers to complicated scenarios.

Discussion

The analysis of the pooled articles demonstrates a trend of cost-effectiveness favoring clozapine, olanzapine and risperidone for schizophrenia treatment. The sensitivity analysis indicates that the results are robust. It could be argued that the funding of the study is related to the results, because most studies were funded by Eli Lilly and Janssen-Cilag. However, after exclusion of the head-to-head comparisons including sponsored drugs in the pooled analysis, the results remained the same, indicating that this is not the reason for the observed trend. Risperidone, olanzapine and clozapine also showed better cost-effectiveness profile in the utility-based analysis. It cannot be determined, however, that the outcome measure does not alter the result of the studies. Half of the included studies did not exceed one year of time horizon, eleven studies report discount rates within the recommended interval, varying from 3 to 5%. Most of these reported a discount rate of 3% (eight studies). Therefore, the discount rates applied did not vary largely between studies.

Of the 24 included studies, 18 were funded by pharmaceutical companies. Between the studies funded by pharmaceutical companies, 16 (89%) found results that benefits the drug produced by the sponsor of the study, in accordance with the findings of Heres and colleagues (2006). A study funded by Eli Lilly did not demonstrate difference between olanzapine and risperidone (De Ridder & De Graeve, 2009) and a study funded by Pfizer actually showed results that benefit risperidone instead of ziprasidone. Some authors expressed concern that the systematic funding of pharmaceutical companies generate bias in the analysis favoring the companies' new drugs (Lexchin *et al.*, 2003; Bero *et al.*, 2007; Sismondo, 2008). Six non-funded cost-effectiveness studies were included in our final analysis: two favored first-generation antipsychotics (Rosenheck *et al.*, 2006; Lindner *et al.*, 2009) and four favored second-generation antipsychotics (Bounthavong & Okamoto, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Kim & Aas, 2011; Anh *et al.*, 2015). Between the studies that favor second-generation antipsychotics, two favor risperidone (Bounthavong & Okamoto, 2007; Anh *et al.*, 2015) and two favor olanzapine (Obradovic *et al.*, 2007; Kim & Aas, 2011). This way, we cannot confirm the prejudicial effect of the private funding in the evidence, but we also believe that first-generations antipsychotics cost-effectiveness profiles might be affected

by the lack of interest in proving data saying that they are more cost-effective than second-generation antipsychotics.

In a meta-analysis of randomized controlled trials evaluating oral formulations of first- and second-generation antipsychotics, Leucht *et al.* (2009) found that the drugs are very different in terms of efficacy and safety from each other and that some of them (including olanzapine, clozapine and risperidone) were found to be more efficacious than first-generation antipsychotics, in a analysis excluding open-label trials (Leucht *et al.*, 2009). This conclusion, associated with the evidence that the purchase cost of drugs correspond to only a very small part of the costs of schizophrenia (Genduso & Haley, 1997; Jones *et al.*, 2006), indicate that there might be a advantage in terms of cost-effectiveness for some second-generation antipsychotics in comparison to first-generation drugs. Pragmatic trials that include a cost-effectiveness component do not show clear evidence that second-generation antipsychotics are superior to first-generation antipsychotics in terms of cost-effectiveness (Rosenheck *et al.*, 2003; Jones *et al.*, 2006; Rosenheck *et al.*, 2006). Hanrahan *et al.* (2006), in a review of prospective pharmacoeconomic studies of antipsychotics, found that the design of a study is associated to the results. They observed that the efficacy trials show advantage for the second-generation antipsychotics and the effectiveness studies do not, indicating that the real world conditions could be related to the loss of cost-effectiveness of second-generation antipsychotics (Hanrahan *et al.*, 2006). Only three included studies evaluated in our analysis were prospective cost-effectiveness analysis that compared first- and second-generation antipsychotics. These studies do not show that trend: one pragmatic randomized clinical trial-based study favored perphenazine (Rosenheck *et al.*, 2006) over second-generation antipsychotics, one randomized clinical trial-based study favored olanzapine (Tunis *et al.*, 2006) and one cohort-based study also favored olanzapine (Knapp *et al.*, 2008). But it can be argued that the choice of main outcome could favor one class or another. Important pragmatic trials that evaluated first- and second-generation antipsychotic show different results depending on the outcome evaluated (Rosenheck *et al.*, 2003; Lieberman *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2006; Kahn *et al.*, 2008).

Polsky *et al.* (2006) conducted a review of eight randomized clinical trials-based cost-effectiveness analysis of antipsychotics. Most of these suggested that second-generation antipsychotics were considered cost-effective in comparison with first-generation drugs. They evaluated the methods applied to build the cost-effectiveness analysis to discuss the validation of the results and conclude that, even with the results pointing toward the cost-effectiveness of second-generation antipsychotics, the methodological issues found suggested that there were no clear evidence that the second-generation antipsychotics are cost-effective

in a comparison with first-generation antipsychotics (Polsky *et al.*, 2006). We found some methodological issues that could influence the results of the evaluations related to the sources of information and the conclusions drawn from really small differences in costs and effects of drugs. However, we included in our analysis randomized controlled trials, observational studies and modeling techniques, industry-sponsored studies and not funded studies and we observed that this subgroups do not show very different results from each other.

The ICERcalc data presented do not intent to be as precise as the ICERrep data. It was only calculated to allow the comparison of all drugs included in a study, not only the results presented, and to provide a trend of cost-effectiveness. A model of cost-effectiveness analysis is just as good as the data that was used to fill the model and the perception of what is the important parameters to consider in the simplification of reality. The analysis of the assumptions taken is important to the internal and external validity of the analysis and represents a possible risk of bias, allowing the benefit of one drug or another. Economic and effectiveness data are difficult to apply from one place to another. They are highly dependent of the healthcare setting and demographic, cultural, available resources and social constructs (Brandão *et al.*, 2012). This study aims to identify a trend of cost-effectiveness worldwide, not to take conclusions from one place to apply to another place. In a systematic review of economic evaluations, the multiplicity of ways to calculate the effectiveness makes comparisons difficult. Therefore, we only described the results of the studies as an estimation of trend of cost-effectiveness, not making direct comparisons between studies or calculating any form of aggregate result. The date restriction was imposed because we would like to evaluate a scenario more representative of the present. With time the technologies' patents end and the efficiency of its use tend to improve. So we chose to evaluate only from 2005. Other databases like EMBASE were not included for lack of access. Also, the parameters to decide for cost-effectiveness, based on the willingness to pay, are usually provisional and arbitrary, and in most cases, are applied to units of outcome adjusted by utility, not being useful for all comparisons. Nevertheless, the knowledge of pharmacoeconomic analysis of other countries can be a good guide for decision making.

We conclude, in the light of the included evidence, that there is a difference in the cost-effectiveness profiles between specific antipsychotic drugs. Risperidone, olanzapine and clozapine seem to be the drugs most considered cost-effective in a pooled analysis. This result was robust to changes in funding. An analysis that consider first- vs. second-generation antipsychotics polled together might be biased by the different profiles of the specific drugs, not considering the heterogeneity of the group of second-generation antipsychotics.

Acknowledgments

This study was funded by the Brazilian research promoting organizations *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq), under the registry number 6373, *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG), under the registry number 03616-13, and *Centro Colaborador do SUS* (CCATES). No pharmaceutical industries contributed with resources for this paper. The authors declare to have no conflicts of interest with any pharmaceutical company.

References

- ACURCIO FDA. Medicamentos: Políticas e Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia. 1. Belo Horizonte: Coopmed, 2013.
- ALVAREZ, E. et al. Ziprasidone versus Olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: A six-month double-blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiatr*. 2012;26(4):248-59.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5). Washington: American Psychiatric Association; 2013.
- ANH NQ, et al. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. *Glob Public Health*. 2015;10 Suppl 1:S21-39.
- Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(3):531-47.
- Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, Faries DE, Stauffer VL, Osuntokun OO, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):115-22.
- Behan C, Kennelly B, O'callaghan E. The economic cost of schizophrenia in Ireland: a cost of illness study. *Irish J Psychological Medicine*. 2008;25(3):80-7.
- Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007 Jun;4(6):e184.
- Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(3):453-60.
- BRANDÃO CMR, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value Health*. 2011;14(5):S71-7.
- Brandão CMR, Machado GPD, Acurcio FDA. Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres após-menopausa: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(6):912-37.
- BRASIL. Portaria nº. 364, de 9 de abril de 2013. Saúde, M. D. Brasília: Imprensa Nacional; 2013. p. 62.
- Breier A, Berg PH, Thakore JH, Naber D, Gattaz WF, Cavazzoni P, et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1879-87.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. McGraw-Hill Education, 2011.
- Chiu CC, Chen KP, Liu HC, Lu ML. The Early Effect of Olanzapine and Risperidone on Insulin Secretion in Atypical-naive Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):504-7.
- Colombo GL, Caruggi M, Di Matteo S, Rossi A. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(5):967-76.
- Cooper D, Moisan J, Abdous B, Grégoire JP. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(3):e385-97.
- Daltio CS, Mari JDJ, Ferraz MB. Overview about pharmacoeconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)*. 2007;34(supl. 2):208-12.
- De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):69-80.
- Drummond M, et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3. New York: Oxford University Press, 2005.
- Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sherr J, et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(12):3341-55.
- Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009;65(6):510-7.
- Folland S, Goodman A, Stano M. A economia da saúde. 5. Porto Alegre: Bookman; 2008. p. 736.
- Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Conley RR, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States (Structured abstract). *Cost Eff Resour Alloc*. 2009 Apr 7;7:4.
- García-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyagüez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):8.
- Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study (Structured abstract). *Ann Gen Psychiatry*. 2008 Aug 28;7:16.
- Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Manag Care*. 1997;3(6):873-7.
- Hanrahan P, Luchins DJ, Fabian R, Tolley G. Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(13):1749-58.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185-94.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079-87.

- Kahn RS1, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al.; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-97.
- Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):572-81.
- Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. *J Ment Health Policy Econ*. 2011;14(3):125-35.
- Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):279-93.
- Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tziveleki S, Haro JM, et al.; SOHO Study Group. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):341-58.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167-70.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
- Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Rev Saude Publica*. 2009 Aug;43 Suppl 1:62-9.
- Lindström E, Eberhard J, Fors BM, Hansen K, Sapin C. A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(6):403-13.
- Liu-Seifert H, Ascher-Svanum H, Osuntokun O, Jen KY, Gomez JC. Change in level of productivity in the treatment of schizophrenia with olanzapine or other antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2011 May 17;11:87.
- MACHADO MADA, et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. 2011;45(3):590-8.
- Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(supl. 1):15-7.
- McEvoy JP. The costs of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 14:4-7.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-10.
- McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(4):744-55.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
- Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):323-38.
- Mould-Quevedo J, Contreras-Hernández I, Verduzco W, Mejía-Arangur JM, Garduño-Espinosa J. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(3):108-18.
- National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management; 2014.
- O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:459-70.
- Obrodovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2007;61(12):1979-88.
- Ou JJ, Xu Y, Chen HH, Fan X, Gao K, Wang J, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(3):627-35.
- Polsky D, Doshi JA, Bauer MS, Glick HA. Clinical trial-based cost-effectiveness analyses of antipsychotic use. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2047-56.
- Rascati KL. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 280.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2693-702.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
- Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):109-13.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):415-27.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):611-22.
- Treur M, Baca E, Bobes J, Cañas F, Salvador L, Gonzalez B, et al. The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. *J Med Econ*. 2012;15 Suppl 1:26-34.
- Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health*. 2006;9(2):77-89.
- Weinberger DR, Harrison PJ. Schizophrenia. 3. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. p. 721.
- World Health Organization. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
- World Health Organization. Schizophrenia and public health. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Yang L, Li M, Tao LB, Zhang M, Nicholl MD, Dong P. Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China. *Value Health*. 2009;12 Suppl 3:S66-9.
- Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):509-21.
- Zhang S, Lan G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):339-46.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

1. SEARCH STRATEGIES

PubMed
((“schizophrenia” [MeSH Terms] OR “schizophrenia” [All Fields]) OR esquizofrenia [All Fields]) AND ((“cost-benefit analysis” [MeSH Terms] OR “cost-benefit” [All Fields] AND “analysis” [All Fields]) OR “cost-benefit analysis” [All Fields] OR (“cost” [All Fields] AND “effectiveness” [All Fields]) OR “cost effectiveness” [All Fields]) OR custo-efetividade [All Fields] OR (“cost-benefit analysis” [MeSH Terms] OR (“cost-benefit” [All Fields] AND “analysis” [All Fields]) OR “cost-benefit analysis” [All Fields] OR (“cost” [All Fields] AND “benefit” [All Fields]) OR “cost benefit” [All Fields]) OR custo-benefício [All Fields] OR custo-utilidade [All Fields] OR cost-utility [All Fields] OR “economic evaluation” [All Fields] OR (avaliação [All Fields] AND (“Econômica” [Journal] OR “econômica” [All Fields])))
LILACS
tw:(schizophrenia OR esquizofrenia) AND (cost-effectiveness OR custo-efetividade OR cost-utility OR custo-utilidade OR custo-benefício OR cost-benefit OR “avaliação econômica” OR “economic evaluation”)
PsychINFO
schizophrenia AND (cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit)

2. Criteria for quality evaluation of economic analysis (Drummond et al., 2005).

1. Was a well-defined question posed in answerable form?
2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given?
3. Was the effectiveness of the programmes or services established?
4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified?
5. Were costs and consequences measured accurately in appropriate physical units?
6. Were costs and consequences valued credibly?
7. Were costs and consequences adjusted for differential timing?
8. Was an incremental analysis of costs and consequences of alternatives performed?
9. Was allowance made for uncertainty in the estimates of costs and consequences?
10. Did the presentation and discussion of study results include all issues of concern to users?

3. Excluded Studies in phase two

ID	Status	Obs	author	title	year
1	Excluded	Study	Geitona, Maria and Kousoulakou, Hara and Ollandezos, Markos and Athanasakis, Kostas and Papanicolaou, Sotiria and Kyriopoulos, Ioannis	“Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: A cost effectiveness study”: Correction	2009
2	Excluded	Date	Lecomte, Pascal and De Hert, Marc and van Dijk, Marc and Nuijten, Mart and Nuyts, Guy and Persson, Ulf	A 1-Year Cost-Effectiveness Model for the Treatment of Chronic Schizophrenia with Acute Exacerbations in Belgium	2000
3	Excluded	Date	Petit, C. and Maccario, J.	A Bayesian analysis of pharmacoeconomic Date from a clinical trial on schizophrenia	2003
4	Excluded	Perspective	Lubinga, S. J. and Mutamba, B. B. and Nganizi, A. and Babigumira, J. B.	A Cost-effectiveness Analysis of Antipsychotics for Treatment of Schizophrenia in Uganda	2015
5	Excluded	Date	Palmer, C. S. and Revicki, D. A. and Genduso, L. A. and Hamilton, S. H. and Brown, R. E.	A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia	1998
6	Excluded	Date	Palmer, C. S. and Brunner, E. and Ruiz-Flores, L. G. and Paez-Agraz, F. and Revicki, D. A.	A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia	2002

ID	Status	Obs	author	title	year
7	Excluded	Date	I. Bitter; G. Hoffer; J. Vitrai; L. Porkolab; and P. Alfoldi	Comparative evaluation of the cost-effectiveness of olanzapine treatment to haloperidol treatment with Markov-modeling in Hungary.	2000
8	Excluded	Duplicate	Lindström, Eva and Eberhard, Jonas and Fors, Björn M. and Hansen, Karina and Sapin, Christophe	A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden	2011
10	Excluded	Date	Hansen, K. and Francois, C. and Toumi, M. and Lancon, C.	A pharmacoeconomic evaluation of zuclopenthixol compared with haloperidol and risperidone in the treatment of schizophrenia	2002
12	Excluded	Comparator	Davies, Linda M. and Barnes, Thomas R. E. and Jones, Peter B. and Lewis, Shôn and Gaughran, Fiona and Hayhurst, Karen and Markwick, Alison and Lloyd, Helen	A randomized controlled trial of the cost-utility of second-generation antipsychotics in people with psychosis and eligible for clozapine	2008
13	Excluded	Date	Tilden, D. and Aristides, M. and Meddis, D. and Burns, T.	An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics	2002
15	Excluded	Population	Vadruccio, Felice and Fazio, Giacobba	Analisi costo/efficacia dei trattamenti di pazienti psicotici cronici in cura con olanzapina, antipsicotici atipici e neurolettici tradizionali. [Cost/effectiveness analysis of treatments for chronic psychotic patients taking olanzapine, a typical antipsychotic and neuroleptic drug.]	2008
16	Excluded	Intervention	Magnus, A. and Carr, V. and Mihalopoulos, C. and Carter, R. and Vos, T.	Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia	2005
17	Excluded	Duplicate	Lindner, Leandro Mendonça and Marasciulo, Antonio Carlos and Farias, Mareni Rocha and Grohs, Geder Evandro Motta	Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System	2009
18	Excluded	Date	Tunis, S. L. and Johnstone, B. M. and Gibson, P. J. and Loosbrock, D. L. and Dulisse, B. K.	Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia	1999
21	Excluded	Date	Almond, S. and O'Donnell, O.	Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol	2000
22	Excluded	Date	Almond, S. and O'Donnell, O.	Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a comparison of olanzapine and haloperidol	1998
23	Excluded	Date	Meltzer, H. Y. and Cola, P. and Way, L. and Thompson, P. A. and Bastani, B. and Davies, M. A. and Snitz, B.	Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia	1993
24	Excluded	Date	Meltzer, Herbert Y. and Cola, Philip and Thompson, Paul A. and Bastani, Bijan and Davies, Marilyn and Snitz, Beth	Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. [A neuroleptikum-rezisztens szkizofrenia clozapin-kezelesenek koltsegvonzatai.]	1995
26	Excluded	Comparator	Muser, E. and Kozma, C. M. and Benson, C. J. and Mao, L. and Starr, H. L. and Alphas, L. and Fastenau, J.	Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia and a history of criminal justice involvement	2015

ID	Status	Obs	author	title	year
28	Excluded	Comparator	King, D. and Knapp, M. and Thomas, P. and Razzouk, D. and Loze, J. Y. and Kan, H. J. and van Baardewijk, M.	Cost-effectiveness analysis of aripiprazole vs standard-of-care in the management of community-treated patients with schizophrenia: STAR study	2011
30	Excluded	Comparator	Bernardo, M. and Azanza, J. R. and Rubio-Terrés, C. and Rejas, J.	Cost-effectiveness analysis of the prevention of relapse of schizophrenia in the ZEUS longitudinal study Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS)	2007
33	Excluded	Comparator	Lachaine, J. and Beauchemin, C. and Mathurin, K. and Gilbert, D. and Beillat, M.	Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of schizophrenia in Canada	2014
34	Excluded	Study	Davies, A. and Vardeva, K. and Loze, J. Y. and L'Italien G, J. and Sennfalt, K. and Baardewijk, Mv	Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK	2008
35	Excluded	Duplicate	Davies, Andrew and Vardeva, Kawitha and Loze, Jean-Yves and L'Italien, Gilbert J. and Sennfalt, Karin and van Baardewijk, Marc	Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK	2008
36	Excluded	Date	Karki, Shyam D. and Bellnier, Terrance J. and Patil, Kashinath and Oretaga, Tulio	Cost-effectiveness of atypical antipsychotics in severely and persistently mentally ill patients with schizophrenia and schizoaffective disorders	2001
37	Excluded	Date	Aitchison, Katherine J. and Kerwin, Robert W.	Cost-effectiveness of clozapine	1997
38	Excluded	Date	Essock, Susan M. and Frisman, Linda K. and Covell, Nancy H. and Hargreaves, William A.	Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals	2000
39	Excluded	Date	Revicki, Dennis A. and Luce, Bryan R. and Weschler, Joan M. and Brown, Ruth E. and et al.	Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients	1990
40	Excluded	Date	Rosenheck, Robert and Cramer, Joyce and Allan, Edward and Erdos, Joseph and Frisman, Linda K. and Xu, Weichun and Thomas, Jonathan and Henderson, William and Charney, Dennis	Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use	1999
41	Excluded	Date	Jonsson, D. and Walinder, J.	Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia	1995
42	Excluded	Date	Jonsson, Dick and Walinder, J.	Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia	1995
43	Excluded	Date	Aitchison, K. J. and Kerwin, R. W.	Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study	1997
44	Excluded	Intervention	Gutierrez-Recacha, P. and Chisholm, D. and Haro, J. M. and Salvador-Carulla, L. and Ayuso-Mateos, J. L.	Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain	2006
45	Excluded	Intervention	Davies, L. M. and Lewis, S. and Jones, P. B. and Barnes, T. R. E. and Gaughran, F. and Hayhurst, K. and Markwick, A. and Lloyd, H.	Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: Results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy	2007
48	Excluded	Comparator	Furiak, Nicolas M. and Ascher-Svanum, Haya and Klein, Robert W. and Smolen, Lee J. and Lawson, Anthony H. and Montgomery, William and Conley, Robert R.	Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: A micro-simulation economic decision model	2011
50	Excluded	Outcomes	Phanthunane, P. and Vos, T. and Whiteford, H. and Bertram, M.	Cost-effectiveness of pharmacological and psychosocial interventions for schizophrenia	2011
51	Excluded	Date	Jerrell, Jeanette M.	Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications	2002



ID	Status	Obs	author	title	year
53	Excluded	Study	Park, T. and Kuntz, K. M.	Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia	2014
54	Excluded	Date	Launois, Robert and von der Schulenburg, Matthias Graf and Knapp, Martin and Toumi, Mondher	Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol: A comprehensive model	1998
58	Excluded	Duplicate	Cabello Rangel, Héctor and Díaz Castro, Lina and Arredondo, Armando	Cost effectiveness of interventions for schizophrenia in Mexico	
59	Excluded	Intervention	Cabello Rangel, Héctor and Díaz Castro, Lina and Arredondo, Armando	Costo-efectividad de intervenciones para esquizofrenia en Mexico. [Cost effectiveness of interventions for schizophrenia in Mexico.]	2011
62	Excluded	Duplicate	María del Carmen Lara-Muñoz; Rebeca Robles-García; Ricardo Orozco; Ma. Teresa Saltijeral Méndez; Ma. Elena Medina-Mora; Dan Chishol	Estudio de costo-efectividad del tratamiento de la esquizofrenia en México Cost effectiveness study of schizophrenia a management in Mexico	
63	Excluded	Intervention	María del Carmen Lara-Muñoz; Rebeca Robles-García; Ricardo Orozco; Ma. Teresa Saltijeral Méndez; Ma. Elena Medina-Mora; Dan Chisho	Estudio de costo-efectividad del tratamiento de la esquizofrenia en México. [Cost effectiveness study of schizophrenia management in Mexico.]	2010
64	Excluded	Date	Ganguly, Rahul and Miller, L. Stephen and Martin, Bradley C.	Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy	2003
66	Excluded	Study	Windmeijer, F. and Kontodimas, S. and Knapp, M. and Brown, J. and Haro, J. M.	Methodological approach for assessing the cost-effectiveness of treatments using longitudinal observational Date: the SOHO study	2006
67	Excluded	Date	Rosenheck, R. and Cramer, J. and Xu, W. and Grabowski, J. and Douyon, R. and Thomas, J. and Henderson, W. and Charney, D.	Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia	1998
69	Excluded	Date	Oh, P. I. and Iskedjian, M. and Addis, A. and Lancot, K. and Einarson, T. R.	Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis	2001
70	Excluded	Comparator	Jones, P. B. and Barnes, T. R. and Davies, L. and Dunn, G. and Lloyd, H. and Hayhurst, K. P. and Murray, R. M. and Markwick, A. and Lewis, S. W.	Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1)	2006
71	Excluded	Date	Davies, Alison and Langley, Paul C. and Keks, Nicholas A. and Catts, Stanley V. and Lambert, Tim and Schweitzer, Isaac	Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness	1998
73	Excluded	Intervention	Chisholm, D. and Gureje, O. and Saldivia, S. and Villalon Calderon, M. and Wickremasinghe, R. and Mendis, N. and Ayuso-Mateos, J. L. and Saxena, S.	Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis	2008
74	Excluded	Intervention	Heeg, Bart and Buskens, Erik and Botteman, Marc and Caleo, Sue and Ingham, Mike and Damen, Joep and de Charro, Frank and van Hout, Ben	The cost-effectiveness of atypicals in the UK	2008

ID	Status	Obs	author	title	year
76	Excluded	Study	Graham, C. N. and Mauskopf, J. A. and Lawson, A. H. and Ascher-Svanum, H. and Bruhn, D.	Updating and confirming an industry-sponsored pharmacoeconomic model: comparing two antipsychotics in the treatment of schizophrenia	2012
77	Excluded	Date	Sacristan, J. A. and Gomez, J. C. and Salvador-Carulla, L.	[Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia++ in Spain]	1997

Reference

Drummond ME, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Drummond M F, et al. Methods for the economic evaluation of health care programme. J Epidemiol Community Health. 2006;60(9):822-3.

Evidências econômicas de intervenções em saúde sob a perspectiva do sistema único de saúde: por que e para que produzi-las e utilizá-las?

Economic evidence of health interventions under the perspective of the Brazilian public health system: why and what for can we produce it and use it?

Fabiola Sulpino Vieira¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p229-36

Palavras-chave:

avaliação econômica em saúde, economia da saúde, Sistema Único de Saúde, tomada de decisões

Keywords:

economic evaluation in health care, health economics, Unified Health System, decision making

RESUMO

O Brasil vem promovendo avanços significativos desde os anos 1990 quanto à produção e ao uso de evidências econômicas na tomada de decisão sobre intervenções em saúde. Mas essa produção ainda é insuficiente para dar respostas a todas as questões formuladas no âmbito do sistema. Assim, o objetivo deste artigo é o de discutir as possibilidades de uso de evidências econômicas disponíveis na literatura científica internacional na tomada de decisão no Sistema Único de Saúde (SUS) e a necessidade de produção e uso dessas evidências na tomada de decisão em saúde. Para tanto, revisão bibliográfica da literatura foi realizada com o propósito de identificar estudos que apresentem resultados relevantes para as questões analisadas neste trabalho. Sobre a transferibilidade de evidências econômicas produzidas em outros países para uso na tomada de decisão sobre intervenções no SUS, o que os achados da literatura revelam é que existem muitas limitações a esse respeito. Ademais, os métodos para adaptação de avaliações econômicas ainda são pouco discutidos. Com isso, tem-se que as possibilidades de uso de evidências econômicas obtidas da literatura internacional em decisões no âmbito do SUS são extremamente limitadas e, portanto, ao se reconhecer a relevância dessas evidências na tomada de decisão em saúde, chega-se à conclusão de que é preciso produzi-las usando dados e informações do SUS.

ABSTRACT

Brazil has been promoting significant advances since the 1990s regarding the production and use of economic evidence in decision-making on health interventions. But this production is still insufficient to provide answers to all the questions raised within the system. Thus, the objective of this article is to discuss the possibilities of using economic evidence available at international scientific literature in decision-making of the Brazilian Public Health System (SUS) and the need to produce and use this evidence in health decision-making. For this purpose, literature review was carried out to identify studies that present relevant results for the issues analyzed in this study. Regarding the transferability of economic evidence produced in other countries for use in decision-making on SUS interventions, there are many limitations. In addition, the discussion about methods for adapting economic evaluations isn't enough yet. Thus, the possibilities of using economic evidence obtained from the international literature in decisions of the SUS are extremely limited and, therefore, it is necessary to produce them using data and information from the SUS, once it is recognized the relevance of these evidences in the health decision-making.

Recebido em: 08/04/2017. Aprovado para publicação em: 09/08/2017

1. Diretoria de Estudos e Políticas Sociais, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada Centro-Oeste, Brasília, DF, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea).

Financiamento: Não houve.

Congressos: Este trabalho é inédito. Não foi apresentado em congressos ou em qualquer outro evento.

Autor correspondente: Fabiola Sulpino Vieira. SBS, Quadra 1, Bloco J, Ed. BNDES, Sala 1413. Brasília, DF, Brasil. CEP: 70076-900. Telefone: +55 (61) 2026-5975. E-mail: fabiolasulpino@uol.com.br

Introdução

As contribuições do campo da economia da saúde para a gestão da saúde vêm sendo mais amplamente discutidas e difundidas no Brasil desde meados dos anos 1990. Destaca-se nesta área o trabalho organizado por Piola e Vianna (1995), pesquisadores do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), e que se trata do primeiro livro sobre o tema publicado em língua portuguesa no país. Em capítulo deste livro, a economia da saúde foi definida como “o ramo do conhecimento que tem por objetivo a otimização das ações de saúde, ou seja, corresponde ao estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis para assegurar, à população, a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados” (Del Nero, 1995).

Desde a década de 1990, notável avanço se verifica na produção científica nacional nesta área (Brasil, 2013a) e nas iniciativas para a institucionalização do uso do conhecimento e das ferramentas de economia da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente no Ministério da Saúde. Contudo, muito trabalho ainda precisa ser feito para que todo o aporte deste campo seja aproveitado ao máximo (Vieira *et al.*, 2017a; 2017b). A complexidade do sistema e questões relacionadas à autonomia e à cooperação entre os entes da federação constituem desafios para tanto.

O SUS é constituído por uma rede de estabelecimentos de saúde organizados de forma regionalizada e hierarquizada, tendo especialmente nos municípios e menos frequentemente nos estados os atores governamentais responsáveis pela gestão e execução das ações e serviços de saúde. Dessa forma, é no nível local que o SUS legal se transforma em SUS real, que se concretiza por meio de um conjunto de ofertas em saúde, incluindo ações de promoção, proteção e recuperação, em três níveis de complexidade da atenção à saúde, com provisão própria e com complementação, quando necessário, por prestadores privados (Brasil, 1990a).

Considerando esse contexto, a relevância do uso do conhecimento e das ferramentas de economia da saúde no SUS e a produção técnico-científica nesta área, que avançou, mas nem de longe é suficiente para dar respostas a todas as questões formuladas no âmbito do sistema, torna-se importante discutir se as evidências produzidas em outros países e em distintas localidades no país podem ser aplicáveis ao contexto nacional ou a uma localidade específica dentro do país e, conseqüentemente, qual seria a necessidade de produção de evidências sob a perspectiva do SUS para subsidiar a tomada de decisão em saúde em nível nacional.

Dessa forma, o objetivo deste artigo é o de discutir as possibilidades de uso de evidências econômicas disponíveis na literatura científica internacional na tomada de decisão no SUS e a necessidade de produção e uso dessas evidências no

âmbito do SUS. Revisão bibliográfica da literatura foi realizada com o propósito de identificar estudos que apresentem resultados relevantes para as questões analisadas neste trabalho.

As decisões sobre intervenções em saúde no SUS

Antes de iniciar a discussão sobre a aplicabilidade das evidências econômicas ao contexto nacional, é relevante esclarecer o papel de cada esfera de governo quanto às decisões sobre intervenções em saúde, entendidas como políticas, programas ou tecnologias.

A Constituição Federal estabelece que compete aos municípios a prestação de serviços de atendimento à saúde, com a cooperação técnica e financeira da União e do estado (Brasil, 1988), e a Lei Orgânica da Saúde define entre as atribuições comuns às três esferas de governo uma série de responsabilidades que, na prática, se traduzem na tomada de decisão sobre políticas, programas e tecnologias em seu âmbito administrativo (Brasil, 1990b).

Mais recentemente, a difusão do conhecimento em economia da saúde, o fortalecimento das iniciativas voltadas à avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e as discussões relacionadas à judicialização da saúde nas três esferas de governo contribuíram para a edição da Lei 12.401, que, entre outras disposições, cria a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no âmbito do sistema, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde (Brasil, 2011).

Contudo, esta Lei também estabelece que, na ausência de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, a dispensação de medicamentos com base em relações instituídas pelos gestores estaduais e municipais será realizada de forma suplementar por esses entes, revelando que, ainda que exista a Conitec para decidir sobre a incorporação de tecnologias em todo o sistema, no âmbito de cada ente da federação, também podem ser tomadas decisões sobre a incorporação de medicamentos.

A autonomia dos estados, Distrito Federal e municípios existe de forma mais geral para a formulação e implementação de políticas e programas em seu território. Com isso, tem-se que todos os entes da federação podem decidir sobre intervenções em saúde, o que remete à necessidade de que também considerem evidências econômicas na tomada de decisão a respeito dessas intervenções.

Em relação a essa questão, Barreto (2004) afirma que, nas últimas décadas do século XX, se consolida a noção de que o conhecimento científico é necessário nos processos de tomada de decisão dos governos. Contudo, reconhece que no campo

da saúde ele é apenas um dos componentes desse processo, havendo momentos em que faltam evidências para a tomada de decisão e outros em que faltam capacidade ou vontade de implementar as opções de política obtidas por meio do conhecimento científico. De todo modo, na atualidade, essa noção de que os aspectos econômicos relativos às intervenções em saúde precisam ser considerados ganhou espaço.

Evidências econômicas na tomada de decisão em saúde

Para apoiar a discussão que segue neste artigo, algumas definições são necessárias. O conceito de evidências diz respeito a fatos utilizados para apoiar conclusões (Lomas *et al.*, 2005), assumindo-se, adicionalmente, que as avaliações econômicas, ao comparar os custos e as consequências de intervenções em saúde, produzem evidências econômicas (Task Force on Community Services, 2005). Dessa forma, no contexto da saúde, as evidências econômicas podem ser entendidas como fatos que fundamentam conclusões sobre os custos e as consequências de intervenções em saúde.

Nas últimas décadas, houve aumento significativo da produção de evidências econômicas em nível mundial, contudo, observa-se que o uso rotineiro dessas evidências nos processos decisórios ainda está aquém do potencial que esse conhecimento aporta para a tomada de decisão. Segundo Eddama e Coast (2008), fatores institucionais, culturais e metodológicos afetam o uso dos resultados de avaliações econômicas em saúde. Entre os fatores institucionais, listam a rigidez dos orçamentos, o que torna difícil a realocação dos recursos, e os objetivos políticos voltados à implementação de programas nacionais, sem consideração de questões técnicas. Quanto aos fatores culturais, mencionam a questão de que a evidência de efetividade é mais importante do que a de custos, a perspectiva individual *versus* a perspectiva coletiva e a tempestividade de realização das avaliações econômicas. Em relação aos fatores metodológicos, encontram-se a falta de confiança dos gestores quanto aos pressupostos assumidos nos estudos e a necessidade de avaliações relevantes para o tipo de decisão que está sendo tomada.

Em outro trabalho, algumas barreiras foram identificadas para o uso de evidências econômicas: i) necessidade de entendimento da metodologia das avaliações; ii) incerteza sobre a qualidade da evidência; iii) rejeição por parte dos tomadores de decisão de algumas premissas adotadas nas avaliações econômicas (por exemplo, parâmetros de custo-efetividade que não consideram o impacto orçamentário ou sem levar em conta o custo de oportunidade); e iv) dúvidas sobre a transferibilidade dos resultados de um estudo para um determinado serviço ou país (por exemplo, a eficácia nos ensaios clínicos e a efetividade no mundo real podem diferir, além disso, o contexto local pode ser diferente daquele considerado no estu-

do, especialmente em relação a custos, taxas de prevalência, fatores sociodemográficos, influências culturais e distribuição étnica da população). Mas também se discutem soluções para as questões levantadas, como: a) oferta de treinamento para os tomadores de decisão em saúde, pois maior entendimento sobre as técnicas pode levar a maior aceitação para esse tipo de estudo; b) estabelecimento de um corpo técnico nacional para definir os parâmetros e o processo de qualidade na produção de evidências econômicas e o desenvolvimento de ferramentas para os tomadores de decisão; c) maior empenho para conciliar as necessidades dos tomadores de decisão e os esforços de aprimoramento das técnicas de avaliação econômica; e d) disponibilização de modelos para auxiliar no processo de adaptação dos resultados de uma avaliação econômica para o contexto local (Van Gool *et al.*, 2007).

Wiseman *et al.* (2016) revisaram diretrizes metodológicas sobre priorização de cuidados de saúde em países de baixa e média renda que utilizam avaliações econômicas e produziram uma análise sobre os diferentes esquemas desenhados para considerar o problema da escassez de recursos e para incorporar a avaliação dos custos e dos efeitos relativos das intervenções nesses países. Os autores concluíram que há amplo reconhecimento de que as decisões de alocação de recursos escassos são modeladas por um leque de critérios e que a informação produzida por meio das avaliações econômicas deve ser considerada juntamente com outros objetivos do sistema de saúde. Contudo, chegaram à conclusão de que há importantes limitações para tanto:

- a. O processo de gestão no qual as evidências econômicas e outras evidências são incorporadas ainda não tem uma base sólida constituída. São desafios importantes para a gestão deste processo: a falta de informação confiável, a legitimidade e a capacidade das instituições;
- b. Há falta de evidência de custo-efetividade para muitas das intervenções-chave nos níveis global e nacional. Além disso, os estudos de priorização realizados em países de baixa e média renda utilizam dados de diferentes estabelecimentos de saúde, o que pode produzir inconsistências importantes, em virtude da influência de diversas variáveis no resultado da relação de custo-efetividade como, por exemplo, taxas de cobertura, incidência de doenças, preços relativos e custos;
- c. A falta de dados provoca a exclusão de algumas intervenções potenciais;
- d. Muitas análises são baseadas em suposições não realistas sobre o funcionamento dos sistemas de saúde e isso pode ter um impacto grande no resultado da análise, na medida em que os custos e os efeitos das intervenções priorizadas dependem do acompanhamento dos investimentos no sistema de saúde para apoiar o nível adequado

- de recursos humanos, sistemas de referência oportunos, sistemas de financiamento equitativo e eficiente, além de adequada infraestrutura;
- e. Atenção limitada é dada à realocação de recursos; e
- f. A maioria das evidências está baseada em avaliações econômicas de custo-efetividade que utilizam como medida de efetividade os anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY) evitados, desconsiderando consequências mais amplas sobre o bem-estar, tal como a melhora da produtividade.

Recentemente, o Ministério da Saúde publicou uma síntese dos achados da literatura científica sobre iniciativas voltadas a estimular o uso de evidências na tomada de decisão e identificou algumas opções de políticas para essa finalidade: i) a produção e a disseminação de evidências em linguagem adaptada a diferentes públicos; ii) a utilização de plataforma virtual para a disseminação do conhecimento; iii) a utilização do jornalismo e de outras formas de comunicação; e iv) a promoção da interação entre pesquisadores e tomadores de decisão. A equipe que realizou esse trabalho argumenta que as evidências são úteis para melhorar o desempenho de sistemas de saúde e que as restrições financeiras em países de média e baixa renda impõem a necessidade de que as opções de política e/ou tecnologias sejam informadas por evidências para a tomada de decisão (Brasil, 2015).

Outra questão que surge quando se discute o papel das evidências econômicas no processo decisório é sobre a validade dos achados dos estudos para contextos diferentes daqueles que foram estudados. Nesse aspecto, é relevante apresentar o conceito de evidências sobre condições locais ou evidência local, que é a evidência disponível de um serviço ou localidade específicos nos quais uma decisão ou ação sobre uma opção de política ou programa será tomada. Entre outros usos, as evidências locais podem ser empregadas para estimar a magnitude de um problema ou questão que a política irá discutir; informar julgamentos sobre valores e preferências, considerando as opções de política; estimar os custos e economias das opções de política e avaliar a disponibilidade de recursos humanos, capacidade técnica, infraestrutura e equipamento necessários para a implementação de uma intervenção (Lewin *et al.*, 2009).

Nesse contexto, as perguntas que se apresentam são: i) em que medida as evidências produzidas por meio de estudos econômicos podem ser generalizadas ou transferidas? ii) existem meios para adaptar os achados desses estudos? e iii) qual a relevância de produzir evidências econômicas sob a perspectiva do SUS?

Generalização e transferibilidade de evidências econômicas

Primeiro, é preciso destacar a diferença entre os conceitos de generalização e de transferibilidade dos resultados de um es-

tudo. Wijnem *et al.* (2016) definiram a generalização como a extensão com a qual os resultados podem ser generalizáveis para a população da amostra do estudo e a transferibilidade como a extensão com que os resultados são verdadeiros para uma população diferente ou para um serviço diferente daquele estudado. Os autores discutem que, quando da realização de uma revisão sistemática de avaliações econômicas, é preciso avaliar se os estudos são aplicáveis ao país ou ao serviço. Para tanto, a análise da transferibilidade deve ser feita considerando o manual para a realização de avaliações econômicas adotado pelo país do estudo, bem como as diferenças existentes entre o país estudado e o país para os quais se pretende analisar a transferibilidade dos resultados.

Em outras palavras, diz-se que os dados são generalizáveis se eles podem ser aplicados sem ajustes a outros serviços e são transferíveis se puderem ser adaptados para aplicação a outros serviços. Para tanto, é preciso primeiro verificar se há heterogeneidade nos padrões de uso de recursos, custos, sobrevida e utilidade entre as localidades em análise, a de origem do estudo e aquela para a qual se pretende adaptar os resultados do estudo. Segundo, obter estimativas de uso adicional de recursos, de custo e de custo-efetividade dentro da localidade para a qual se pretende adaptar os resultados (Drummond *et al.*, 2009). Como, no geral, a maioria das avaliações econômicas publicadas é feita para a realidade de outros países, a questão-chave é a transferibilidade dessas evidências para uso na tomada de decisão sobre intervenções em saúde no SUS.

Há reconhecimento de que a transferibilidade dos achados de avaliações econômicas é difícil e complexa, mas, apesar disso, a sofisticação dos métodos, os custos, o tempo para a sua realização e a tempestividade de obtenção dos resultados antes da tomada de decisão tornam a realização local desses estudos nem sempre factível e muitas vezes ineficiente quanto ao uso de recursos, o que incentiva a discussão sobre a sua transferibilidade. Nesse sentido, é importante destacar que vários aspectos dos estudos influenciam os resultados, entre eles: a) atitudes e comportamento dos pacientes; b) questões relacionadas às doenças; c) aos prestadores de serviços de saúde; d) ao sistema de saúde; e e) questões metodológicas (Goeree *et al.*, 2007).

Em um estudo realizado com o objetivo de analisar a variabilidade das avaliações econômicas de medicamentos na Europa Ocidental, chegou-se à conclusão de que as variações no uso dos recursos e dos custos foram as principais causas das diferenças nos resultados de um país para o outro, sendo que o limite de custo-efetividade adotado constitui fator importante para a avaliação das implicações desses resultados para a tomada de decisão, o que revela que não é possível fazer inferência direta sobre a razão de custo-efetividade de medicamentos, inclusive entre países da mesma região (Barbieri *et al.*, 2005).

A generalização e a transferibilidade das avaliações econômicas em saúde na América Latina e Caribe foram analisadas em uma revisão sistemática que teve por objetivo verificar se os estudos traziam informações suficientes para que um determinado tomador de decisão pudesse decidir sobre a aplicabilidade dos resultados para o seu próprio contexto. Primeiro, os autores enfatizam que tanto a avaliação da incorporação de tecnologias em saúde quanto a avaliação econômica em saúde são ferramentas para contextos específicos, em razão de variações na efetividade, epidemiologia local, padrões de práticas, uso dos recursos, custos, além dos aspectos éticos, sociais e legais. Segundo, já como resultado da revisão sistemática, eles afirmam que muitas análises chamadas de custo-benefício na América Latina e Caribe na verdade eram de custo-consequência ou de custo-efetividade. Terceiro, que há uma série de questões associadas com a metodologia e o relato das avaliações econômicas na região que impedem o julgamento sobre sua generalização e transferibilidade. Quarto, que a América Latina e o Caribe não tinham maturidade suficiente para realizar avaliações econômicas (Augustovski *et al.*, 2009).

As dificuldades não residem apenas para uso de evidências econômicas obtidas por meio de avaliações econômicas cuja produção é mais complexa. Ela também ocorre para a comparação de preços de medicamentos entre países. Em um estudo de caso de países do Mercosul, que teve por objetivo avaliar a comparabilidade dos preços de medicamentos, chegou-se à conclusão de que a heterogeneidade nas políticas e normativas sobre o financiamento, regulação do mercado e tributação constitui barreira para tanto, dificultando a criação de um banco de preços comum (Araujo, 2015).

Hinsch *et al.* (2014) afirmam que a comparabilidade de preços entre os países é frequentemente limitada devido a diferenças nas modalidades de compra e nas cadeias de suprimentos. Contudo, apesar dessas limitações, há um esforço internacional voltado para a elaboração de bancos de preços de medicamentos, como a iniciativa da Organização Mundial da Saúde de, por meio de uma resolução, recomendar o aumento da transparência com a adoção de sistemas de monitoramento voluntário dos preços e o relato dos preços globais, a fim de aumentar a equidade no acesso a medicamentos essenciais nos sistemas de saúde. Para os autores, os mecanismos de informação de preços, tais como os bancos de preços de medicamentos, são importantes ferramentas para a ampliação da transparência dos preços dos produtos, bem como sobre os componentes que os influenciam, tais como o volume de aquisição e a sua qualidade, sendo a sua implantação muito recomendável.

Os autores discutem, ainda, os seguintes efeitos positivos da transparência para os países em desenvolvimento: i) gera economias porque os compradores estão mais bem informados sobre os preços; ii) melhora a eficiência pelo estabeleci-

mento de sistemas para as aquisições; iii) amplia a capacidade de negociação; e iv) melhora a eficiência podendo reduzir os custos da pesquisa e da comparação com os preços pagos por outros países. Como possíveis efeitos negativos, mencionam: a) que os fornecedores podem adaptar seus preços em consequência do melhor conhecimento do comprador, abstendo-se de oferecer preços mais baixos ou descontos individuais em alguns países; e b) as empresas podem retirar produtos do mercado, afetando a disponibilidade de alguns medicamentos em países em desenvolvimento.

Argumentam que, no contexto de um país, é preciso avaliar os benefícios e os riscos da transparência neste caso. Segundo eles, do ponto de vista teórico, o efeito do aumento da transparência depende do grau de concorrência no mercado, o que requer, na prática, análise de vários grupos de medicamentos e do grau de maturidade do mercado. Entretanto, concluem, ao considerar os efeitos positivos para os preços de antirretrovirais em países em desenvolvimento, que a operação e a utilização de mecanismos de informação de preços de medicamentos deve ser encorajada e apoiada quando necessário.

No que se refere às avaliações econômicas, como se pôde verificar a partir de uma revisão sistemática do uso de avaliações de custo-efetividade em diretrizes sobre o manejo da lombalgia na atenção primária, a transparência nos relatos de resultados de avaliações econômicas em saúde é fundamental para que se possa julgar a sua transferibilidade (Jensen *et al.*, 2016).

A respeito de questões metodológicas, em uma revisão do posicionamento de vários manuais nacionais sobre a transferibilidade de dados clínicos e econômicos, os autores constataram que a maioria deles não faz qualquer recomendação sobre métodos para a transferibilidade de dados de ensaios clínicos. No que diz respeito às avaliações econômicas, eles sustentam que é preciso separar, inicialmente, aquelas baseadas em dados dos indivíduos daquelas que utilizaram modelos de decisão, pois cada tipo irá requerer dados e métodos diferentes para a adaptação das análises ao contexto local. No geral, observaram que: i) as estimativas sobre os efeitos dos tratamentos são aceitas como mais transferíveis do que os dados econômicos; ii) a principal deficiência dos manuais reside em não distinguir o efeito do tratamento e a linha de base (por exemplo, incidência da doença ou desfecho da doença na população) quando tratam da transferibilidade dos dados clínicos, visto que esses dois elementos diferem muito quanto ao nível de generalização; iii) aparentemente os países são mais flexíveis quanto à avaliação de transferibilidade quando dados locais estão menos disponíveis; iv) muitas das diferenças dos manuais entre localidades parecem estar relacionadas à data de publicação do manual e ao nível de maturidade local para a realização de avaliações econômicas; e, por fim, v) embora a transferibilidade seja tra-

tada como importante, poucos métodos foram propostos para lidar com a questão (Barbieri *et al.*, 2010).

Algumas estratégias para tornar os achados transferíveis para outras localidades podem ser adotadas e envolvem, por exemplo, o uso de taxa de câmbio para conversão de valores ou do fator de correção da moeda local para dólares PPC (paridade do poder de compra) e a manutenção dos dados de eficácia do estudo original, mas com modificação dos dados relativos ao uso de recursos e aos custos das intervenções (Goeree *et al.*, 2007). Entretanto, apesar dos progressos na identificação de fatores críticos e não críticos para a transferibilidade das evidências econômicas, a identificação de uma lista extensa de fatores e as abordagens para a transferibilidade que envolvem uma complexa identificação dos pesos para cada um deles trazem incerteza sobre a praticidade e utilidade dos métodos desenvolvidos até o momento para considerações futuras sobre transferibilidade (Goeree *et al.*, 2011).

Incentivo à produção e ao uso de evidências econômicas sob a perspectiva do SUS

As dificuldades apontadas para a transferibilidade de evidências econômicas reforçam a necessidade de se incentivar e usar aquelas produzidas sob a perspectiva do SUS. Uma experiência interessante na questão da produção dessas evidências pode ser dada com o caso da Austrália, que poderia ser mais bem estudado em comparação com o caso brasileiro. Naquele país, os departamentos de saúde contam com várias estratégias para obter evidências econômicas que são utilizadas na tomada de decisão, desde o fortalecimento da capacidade de equipe interna de economistas da saúde para produzi-las até a contratação de consultorias para a elaboração de estudos (Madden *et al.*, 2009).

No Brasil, apesar dos esforços feitos nos últimos anos, ainda é incipiente o desenvolvimento das unidades de economia da saúde no âmbito do SUS, que poderiam apoiar os tomadores de decisão com a elaboração de alguns estudos ou com a realização de sínteses de evidências científicas. O número dessas unidades em secretarias de saúde ainda é muito baixo; elas têm sido pouco demandadas para a realização de estudos por parte das demais equipes da secretaria; e o uso das evidências econômicas na tomada de decisão em saúde parece aquém do que seria desejável (Vieira *et al.*, 2017a). O trabalho de equipe interna especializada em economia da saúde nas secretarias de saúde, voltado à produção de evidências econômicas menos metodologicamente sofisticadas que se somam às avaliações econômicas elaboradas por pesquisadores vinculados às universidades e institutos de pesquisa, constitui um dos meios para qualificar o processo de tomada de decisão nas organizações públicas de saúde, visando à otimização do uso dos recursos e à equidade em sua alocação (Vieira, 2016).

No Ministério da Saúde, os avanços foram mais expressivos. Desde 2003, o órgão conta com uma unidade de economia da saúde em sua estrutura, denominada atualmente como Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento (Desid), o qual tem entre as suas atribuições a elaboração de estudos econômicos (Brasil, 2016). Ademais, tem incentivado o uso de evidências científicas na tomada de decisão em saúde. Um exemplo disso é a criação e o fomento à Rede de Políticas Informadas por Evidências (EVIPNet Brasil), com o objetivo de fortalecer políticas e o SUS mediante o uso sistemático de evidências de pesquisa, tendo sido conduzidos processos de capacitação, elaboração de síntese de evidências e artigos, além do uso de mídias sociais para sua divulgação. Entretanto, os resultados nas políticas ainda são limitados, sendo ainda observados: i) número reduzido de síntese de evidências; ii) ausência de centros de resposta rápida; iii) ausência de cultura de avaliação; e iv) distanciamento entre pesquisadores e tomadores de decisão (Dias *et al.*, 2014; Dias *et al.*, 2015).

Em estudo realizado com o objetivo de compreender a percepção e as atitudes de tomadores de decisão no país quanto ao uso de estudos econômicos na tomada de decisão em saúde, verificou-se que, embora a maioria dos pesquisados julgue que esse tipo de evidência é muito relevante, útil e que relate utilizá-la, barreiras informadas por eles no que se refere à falta de equipe interna para produzi-los, a falta de tempestividade na sua elaboração e a irrelevância dos trabalhos da literatura para o contexto do SUS podem estar no cerne de uma baixa utilização desse tipo de evidência na prática (Vieira *et al.*, 2017b).

Além do Desid, o Ministério da Saúde dispõe ainda de corpo técnico no Departamento de Ciência e Tecnologia para estabelecer parâmetros de qualidade para a produção de evidências econômicas no âmbito do SUS. Esse departamento tem entre suas competências: a coordenação e execução de ações no campo da pesquisa e do desenvolvimento em saúde; a coordenação da formulação e implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias; e a coordenação do processo de gestão do conhecimento em Ciência e Tecnologia em Saúde, visando à utilização do conhecimento científico e tecnológico no sistema de saúde (Brasil, 2016). Foi responsável pela elaboração das diretrizes metodológicas para a realização de avaliações econômicas em saúde no país (Brasil, 2014) e tem financiado a realização de avaliações econômicas de interesse para o SUS.

Esforço governamental importante tem sido feito desde 2003 com o objetivo de incentivar a aplicação das avaliações econômicas e da avaliação de tecnologias em saúde (ATS) no Brasil. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) foi criada em 2011, após um período de cinco anos de existência de sua precursora, a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec).

Com a Conitec, modifica-se o processo de ATS para, entre outras alterações processuais e requisitos, exigir a apresentação de estudo de avaliação econômica da tecnologia que o demandante deseja incorporar no SUS. Não foi definido um limite de custo-efetividade para o Brasil, de forma que a Conitec prioriza resultados quantitativos como os ganhos na expectativa de vida e a redução da morbidade como medidas de efetividade para as tecnologias avaliadas. Contudo, apesar dos bons resultados alcançados, ainda se observam limitações de natureza cultural e estrutural para o uso das avaliações econômicas, bem como gargalos relativos à falta de equipe técnica permanente e à rotatividade dos tomadores de decisão (Elias e Araújo, 2014).

Silva *et al.* (2012), em análise sobre os avanços e os desafios da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, destacam que as dificuldades dizem respeito ao fato de que as atividades de ATS ainda estão centralizadas no Ministério da Saúde; à baixa sustentabilidade das atividades de produção e disseminação das avaliações, que dependem muito das iniciativas daquele órgão; e à baixa integração da política de saúde com a política de ciência e tecnologia. Sobre o limite de custo-efetividade das tecnologias para o Brasil, Prado (2015) ressalta a importância de defini-lo, considerando-se questões relativas ao custo de oportunidade e à necessidade de elaborar um plano de desinvestimentos. Segundo a autora, atualmente, o foco das discussões sobre ATS está centrado na incorporação das tecnologias, sem uma estratégia prática e transparente sobre a desincorporação de algumas delas das listas do SUS.

O que esses estudos revelam é que o Brasil precisa superar desafios importantes. Em um trabalho publicado em 2009 sobre as possibilidades de realização de avaliações econômicas em saúde no nível local do SUS, os autores concluíram que a disponibilidade de dados, tanto no que se refere aos custos quanto à efetividade das tecnologias, constituía dificuldade importante para a produção desses estudos. Ademais, que o processo de tomada de decisão ficava limitado não só pelo problema de deficiência dos sistemas de informação, mas também porque, quando havia estudos disponíveis, estes estavam baseados em estimativas, não considerando dados dos serviços de saúde e o processo de trabalho real nas instituições (Sancho e Vargens, 2009).

Pelo o que já foi apresentado neste artigo, não há motivos para crer que as coisas tenham se modificado significativamente desde então. O SUS ainda não instituiu uma política para apuração e uso sistemático da informação de custos, o que faz com que a realização de avaliações econômicas ainda demande grande esforço metodológico para mensuração dos custos das alternativas. Além disso, o Banco de Preços em Saúde, criado pelo Ministério da Saúde em 1998, ainda nos dias de hoje contempla informações de compras públicas de uma diminuta parcela das secretarias de saúde do país (Brasil, 2013b).

Dessa forma, como se vê, houve avanços importantes no SUS no que se refere ao incentivo para a produção de evidências econômicas sob a perspectiva do sistema de saúde, mas ainda há um caminho longo para que esse tipo de evidência seja produzido no país para intervenções-chave e para que seja utilizado rotineiramente na tomada de decisão em saúde.

Considerações finais

Sobre a transferibilidade de evidências econômicas produzidas em outros países para uso na tomada de decisão sobre intervenções no SUS, o que os achados da literatura revelam é que existem muitas limitações a esse respeito. Variações quanto à efetividade das alternativas, aos seus custos, ao uso de recursos no sistema de saúde, epidemiológicas, entre outras, diminuem a transferibilidade dessas evidências do contexto estudado para o do nosso sistema público de saúde. A outra questão é que se avançou pouco na discussão de metodologias que possam ser adotadas para adaptar essas evidências do contexto original para o contexto no qual se deseja utilizá-las.

Com isso, tem-se que, no momento, as possibilidades de uso de evidências econômicas obtidas da literatura internacional em decisões no âmbito do SUS são extremamente limitadas e, portanto, ao se reconhecer a relevância dessas evidências na tomada de decisão em saúde, chega-se à conclusão de que é preciso produzi-las usando dados e informações do SUS.

Nesse aspecto, muito se avançou nos últimos vinte anos, mas há muito a ser feito. Informações sobre custos, sobre os preços pagos pela administração pública por tecnologias nas três esferas de governo, sejam elas medicamentos, equipamentos, órteses e próteses, entre outras, são fundamentais para a constituição de uma base de dados que facilite a realização de avaliações econômicas. Esse é um tema que precisa ser discutido e priorizado pelos gestores do SUS.

Referências bibliográficas

- Araujo DV. Preço de medicamentos na América Latina: desafios para a definição de preço de referência na região. Estudo de caso: Mercosul. *J Bras Econ Saúde*. 2015;7;2:86-90.
- Augustovski F, Iglesias C, Manca A, Drummond M, Rubinstein A, Marti SG. Barriers to generalizability of health economic evaluations in Latin America and the Caribbean Region. *Pharmacoeconomics*. 2009;27;11:919-29.
- Barbieri M, Drummond M, Rutten F, Cook J, Glick HA, Lis J, et al. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability? *Value Health*. 2010;13;8:1028-37.
- Barbieri M, Drummond M, Wilke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A. Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring generalizability. *Value Health*. 2005;8;1:10-23.
- Barreto M. O conhecimento científico e tecnológico como evidência para políticas e atividades regulatórias em saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9;3:29-38.

- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm>. Acesso em: 6 abr. 2017.
- Brasil. Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde. Diário Oficial da União, seção 1, nº 217, p. 3-17, 2016.
- Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União, seção 1, nº 81, p. 1-2, 2011.
- Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, seção 1, nº 182, p. 1-5, 1990b.
- Brasil. Ministério da Saúde. ABC do SUS: princípios e doutrinas. Brasília: Ministério da Saúde, 1990a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Associação Brasileira de Economia da Saúde. A produção de conhecimento em economia da saúde: uma perspectiva bibliográfica (2004–2012). Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Série Ecos: Economia da Saúde para a Gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde: estimulando o uso de evidências científicas na tomada de decisão. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- Del Nero CR. O que é Economia da Saúde. In: Piola SF, Vianna SM (org.). Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão em saúde. Brasília: Ipea, 1995.
- Dias RI, Barreto JOM, Souza NM. Desenvolvimento atual da Rede de Políticas Informadas por Evidências (EPIPNet Brasil): relato de caso. Rev Panam Salud Publica. 2014;36:50-6.
- Dias RISC, Barreto JOM, Vanni T, Candido AMSC, Moraes LH, Gomes MAR. Estratégias para estimular o uso de evidências científicas na tomada de decisão. Cad Saúde Col. 2015;23:316-22.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. Value Health. 2009;12:409-18.
- Eddama O, Coast J. A systematic review of the use of economic evaluation in local decision-making. Health Policy. 2008;86:129-41.
- Elias FTS, Araújo DV. How health economic evaluation (HEE) contributes to decision-making in public health care: the case of Brazil. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2014;108:405-12.
- Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhouse G, Tarride JE. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. Curr Med Res Opin. 2007;23:671-82.
- Goeree R, He J, O'Reilly D, Tarride JE, Xie F, Lim M, et al. Transferability of health technology assessments and economic evaluations: a systematic review of approaches for assessment and application. Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:89-104.
- Hinsch M, Kaddar M, Schmitt S. Enhancing medicine price transparency through price information mechanisms. Global Health. 2014;10:34.
- Jensen CE, Jensen MB, Riis A, Petersen KD. Systematic review of the cost-effectiveness of implementing guidelines on low back pain management in primary care: is transferability to other countries possible? BMJ Open. 2016;6:e011042.
- Lewin S, Oxman AD, Lavis JN, Fretheim A, Marti SG, Munabi-Babigumira S. SUPPORT Tools for evidence-informed policymaking in health II: finding and using evidence about local conditions. Health Res Policy Syst. 2009;7 Suppl 1:S11.
- Lomas J, Culyer T, McCutcheon C, McCauley L, Law S. Conceptualizing and combining evidence for health system guidance. Final Report. Ottawa: Canadian Health Services Research Foundation, 2005.
- Madden L, King L, Shiell A. How do government health departments in Australia access health economics advice to inform decisions for health? A survey. Aust New Zealand Health Policy. 2009;6:6.
- Piola SF, Vianna SM (orgs). Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde. 1ª edição. Brasília: Ipea, 1995.
- Prado CCL. A adoção do limite de custo-efetividade na incorporação de tecnologias no SUS – O que se pode esperar. Revista Eletrônica Gestão & Saúde, 2015;6(supl. 4):3127-49.
- Sancho LG, Vargens JMC. Avaliação econômica em saúde na esfera de atenção local à saúde. Ciênc Saúde Coletiva. 2009;14;Supl.1:1513-21.
- Silva HP, Petramale CA, Elias FTS. Avanços e desafios da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Rev Saúde Pública. 2012;46(Supl. 1):83-90.
- Task Force on Community Services. Understanding and using the economic evidence. In: Task Force on Community Services. The Guide to Community Preventive Services: what works to promote health? New York: Oxford University Press, 2005, p. 449-63.
- Van Gool K, Gallego G, Haas M, Viney R, Hall J, Ward R. Economic evidence at the local level. Options for making it more useful. Pharmacoeconomics. 2007;25;12:1055-62.
- Vieira FS, Sá EB, Luiz VR, Pereira BLS. Núcleos de Economia da Saúde: estrutura e percepção dos seus gerentes sobre o uso de estudos econômicos no Sistema Único de Saúde. Nota Técnica Ipea nº 36. Brasília: Ipea, 2017a.
- Vieira FS, Sá EB, Luiz VR, Pereira BLS. Uso de estudos econômicos no Sistema Único de Saúde: percepção e atitudes de tomadores de decisão. Nota Técnica Ipea nº 33. Brasília: Ipea, 2017b.
- Vieira FS. Reflexões sobre o papel das unidades de economia da saúde no âmbito de sistemas nacionais de saúde. Saude Soc. 2016;25:306-19.
- Wijnem BFM, Van Mastrigt GAPG, Redekop WK, Majoie HJM, De Kinderen RJA, Evers SMAA. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16;6:723-32.
- Wiseman V, Mitton C, Doyle-Waters MM, Drake T, Conteh L, Newall AT, et al. Using economic evidence to set healthcare priorities in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review of methodological frameworks. Health Econ. 2016;25;Suppl.1:140-61.

Comentário sobre o artigo “Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil?”

Comment on the article: “Cost-effectiveness threshold: is it needed in Brazil?”

André Soares Santos¹, Cristina Mariano Ruas¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p237-9

Prezado Editor,

Gostaríamos de comentar o artigo “Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil?” (Pinto *et al.*, 2016). Como as autoras, acreditamos que a discussão sobre a adoção de um limiar de custo-efetividade (LCE) para tomada de decisão em saúde é tema central para a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e que vários métodos podem ser úteis para se chegar a um valor de LCE coerente, todos eles apresentando vantagens e limitações. Fazemos aqui algumas complementações sobre o assunto.

A função das agências de ATS é fazer recomendações sobre a incorporação de medicamentos no sistema de saúde. De forma geral, falta transparência no processo de ATS por vários motivos: 1. Dados de eficácia e segurança retirados de ensaios clínicos randomizados, comumente financiados pela detentora da patente do medicamento, podem apresentar desfechos seletivos, doses e escalonamento de doses de medicamentos, análises estatísticas e amostras populacionais que introduzem viés e incerteza na conclusão do estudo (Heres *et al.*, 2006). A manutenção da efetividade e segurança depende de resultados *ex post*; 2. As avaliações de custo-efetividade (ACE) são usualmente construídas a partir de modelos matemáticos nos quais diversos pressupostos não aplicáveis ao mundo real são adotados; 3. A estimativa de impacto orçamentário depende de uma série de pressupostos econômicos e epidemiológicos não validados; 4. Os valores recomendados de LCE fixos são, de forma geral, arbitrários e alguma razoabilidade é necessária para a avaliação dos resultados por parte dos avaliadores e decisores.

Um valor de LCE bem definido pode ser útil para melhorar a transparência das ATS, diminuir a arbitrariedade do processo de decisão, dar sustentabilidade ao sistema de saúde e facilitar as negociações de preços com a indústria farmacêutica (Teerawattananon *et al.*, 2014; Bertram *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2016; Vallejo-Torres *et al.*, 2016). Os limiares são usualmente calculados por disposição a pagar, decisões prévias de incor-

poração (*benchmark interventions*) ou por meio dos valores recomendados pelo WHO-Choice, apesar das diversas limitações nessas abordagens. Há, entretanto, um crescente suporte à abordagem de custos de oportunidade (World Health Organization. Commission on Macroeconomics and Health, 2001; Marseille *et al.*, 2015; Bertram *et al.*, 2016; Paulden *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2016; Vallejo-Torres *et al.*, 2016). Mais recentemente descritos, os modelos de “estante de livros” (Culyer, 2016; Remme *et al.*, 2016), fronteira de eficiência (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2009) e eficiência média do sistema (Claxton *et al.*, 2015; Vallejo-Torres, L. *et al.*, 2016; Woods *et al.*, 2016) são alternativas ao uso de valores fixos de LCE.

Sob uma perspectiva de custo de oportunidade, como o LCE indica aquelas tecnologias que são eficientes para incorporação, não é possível que o orçamento e o limiar sejam simultaneamente fixos. A ideia de implantação do princípio de custo de oportunidade é que, para a incorporação de novas tecnologias que impõe custos adicionais ao sistema, em um contexto de escassez de recursos, haverá deslocamento de tecnologias financiadas ou que esse recurso faltará em algum outro ponto do sistema. Com a incorporação de novas tecnologias, mais eficientes, ocorreria o desinvestimento das tecnologias menos eficientes (Paulden *et al.*, 2016). Nesse cenário, o LCE poderia ser considerado como a razão de custo-efetividade (RCE) da pior alternativa não desinvestida (Culyer, 2016; Vallejo-Torres, L. *et al.*, 2016). Em um sistema subfinanciado, no qual os recursos são economicamente escassos e é politicamente difícil realizar desinvestimentos em tecnologias, o método proposto por Claxton *et al.* (2015) é especialmente útil. Claxton *et al.* (2015) agregaram dados sobre o orçamento, mortalidade e qualidade de vida da população do Reino Unido para determinar um limiar a partir de uma perspectiva do suprimento, considerando a escassez econômica de recursos do sistema. O limiar estabelecido representaria a eficiência média do sistema. Como os custos estariam sendo medidos como custos de oportunidade, a

Recebido em: 21/06/2017. Aprovado pra publicação em: 29/06/2017

1. Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica – Department of Social Pharmacy – College of Pharmacy – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Autor correspondente: André Soares Santos. Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Faculdade de Farmácia da UFMG, Sala 4130, Belo Horizonte, MG, Brasil. Telefone: (31) 99180-8788. CEP: 31270-901. E-mail: andressantos111@gmail.com

incorporação de uma tecnologia não eficiente provocaria perdas maiores em desfechos abrangentes de saúde do que o retorno obtido em nível populacional. Apesar de limitações relacionadas à confiabilidade dos dados e à negligência das preferências sociais, a aplicação do método parece viável de uma perspectiva tecnocrática, mas politicamente difícil.

Assim como a necessidade da utilização do princípio de custos de oportunidade, a inclusão de preferências e valores sociais nas análises de decisão tem sido largamente debatida na literatura. Os valores sociais podem influenciar na tomada de decisão considerando o apelo por equidade, transparência, gravidade da doença, drogas órfãs, benefícios sociais abrangentes e inovação (Paulden *et al.*, 2016). Uma limitação da inclusão de preferências para análise de decisão em saúde está na observação que um indivíduo pode valorar diferentemente um QALY para si, para a sociedade e para a família. Os métodos baseados em preferência diretamente reportada, como disposição a pagar, tendem a valores mais altos de LCE do que abordagens sob a perspectiva do fornecedor (Shiroiwa *et al.*, 2010). As avaliações de disposição a pagar por QALY ainda podem variar em relação à gravidade da doença e estigma social, mostrando que o valor de um QALY, apesar de ser uma medida padronizada de saúde, não é igual em todos os cenários sob uma perspectiva de preferências (Thavorncharoensap *et al.*, 2013). As preferências da sociedade não se traduzem em capacidade de arcar com os custos da decisão, trazendo problemas à sustentabilidade do sistema (Marseille *et al.*, 2015; Bertram *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2016).

Um pressuposto adotado nas abordagens de custo de oportunidade é a de que os decisores tem o objetivo de aumentar a utilidade em saúde da população, quando outras agendas podem estar em pauta. Aceitação social e interesses políticos relacionados às decisões são especialmente importantes nesse aspecto. Em países populistas, ações de desinvestimento podem gerar descontentamento e diminuir a popularidade do sistema. Em países de baixa e média renda, decisores são comumente bombardeados com pedidos de incorporação de tecnologias que são apenas efetivas. Muitas tecnologias de alto impacto e custo-efetivas são deixadas em segundo plano, enquanto intervenções de alto custo são avaliadas (Culyer, 2016).

A utilização dos princípios de precificação baseada no valor já é uma realidade em sistemas de saúde (Value-based Healthcare, VBH). Existe uma tendência a não aceitar preços altos para tecnologias que não provam valor agregado correspondente em comparação a alternativas disponíveis no sistema de saúde (Llano-Señarís & Campillo-Artero, 2015). Para evitar rejeição de tecnologias, as indústrias teriam que oferecer inovações reais, melhorar a seleção de pacientes, oferecer preços associados ao valor agregado pelo produto e negociar preços (The Economist Intelligence Unit Healthcare, 2014; Llano-Señarís & Campillo-Artero, 2015). Existe a

necessidade de um maior valor aos investimentos em países com renda mais baixa, o que é explicado em parte pelo argumento de que os benefícios marginais de intervenções em saúde são inversamente proporcionais à renda, o que equivale dizer que é mais caro atingir o mesmo benefício em saúde em um país de renda mais alta. Dessa forma, o LCE tende a ser diretamente proporcional à renda como um percentual do produto interno bruto (PIB) *per capita* (Woods *et al.*, 2016).

A construção de matrizes de Análise de Decisão Multicritério (Multicriteria Decision Analysis, MCDA) pode auxiliar a imputar transparência no processo de decisão (Youngkong *et al.*, 2012). Em alguns lugares, uma abordagem de compartilhamento de risco (Risk Sharing) é utilizada quando a demanda pelo produto é diferente do esperado ou a efetividade não se mantém em uma análise de mundo real (De Pouvourville, 2006; Levaggi, 2014). No entanto, o impacto das avaliações econômicas na tomada de decisão em saúde parece ainda ser secundário a outras análises, mesmo em países desenvolvidos (Harris *et al.*, 2008; Whitty & Littlejohns, 2015; Yuba *et al.*, 2015). Apesar de todas as limitações, os LCE são ferramentas úteis para informar as análises de decisão (Neumann *et al.*, 2014).

Os determinantes dos limiares de custo-efetividade são, basicamente, a distribuição e carga da doença, especificidades locais, cultura, valores sociais, o orçamento em saúde e benefícios e custos externos ao setor saúde (Culyer, 2016; Pinto *et al.*, 2016). Estratégias de compartilhamento de custos entre setores (*cost-sharing*) poderiam possibilitar a incorporação de medidas ou tecnologias que não seriam, a princípio, custo-efetivas sob a perspectiva do sistema de saúde, quando avaliadas de forma mais abrangente. Um limiar de custo-efetividade bem definido pode induzir as companhias farmacêuticas a “voluntariamente” abaixarem seus preços para melhorar as chances de obter uma recomendação positiva e aumentar sua presença no mercado (The Economist Intelligence Unit Healthcare, 2014). Adotando os conceitos de custos de oportunidade, precificação baseada em valor, compartilhamento de risco, desinvestimento e escassez de recursos, todo o sistema de ATS tende a uma situação de aumento da utilidade associada à saúde, na qual as tecnologias são valoradas por seu benefício incremental demonstrado no mundo real e a eficiência do sistema favorecida. Para isso, entretanto, é necessário um bom sistema de monitoramento de custos e efeitos dos tratamentos com um desfecho único e validado para medir efetividade.

Referências

- Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016;94(12):925-30.

- Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess*. 2015;19(14):1-503, v-vi.
- Culyer AJ. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. *Health Econ Policy Law*. 2016;11(4):415-32.
- de Pouvourville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems? *Eur J Health Econ*. 2006;7(3):155-7.
- Harris AH, Hill SR, Chin G, Li JJ, Walkom E. The role of value for money in public insurance coverage decisions for drugs in Australia: a retrospective analysis 1994-2004. *Med Decis Making*. 2008;28(5):713-22.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185-94.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs CARE, I. F. Q. A. E. I. H. Cologne: Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2009.
- Levaggi R. Pricing schemes for new drugs: a welfare analysis. *Soc Sci Med*. 2014;102:69-73.
- Llano-Señaris JED, Campillo-Artero C. *Health Technology Assessment and Health Policy Today: a Multifaceted View of their Unstable Crossroads*. Switzerland: Springer International Publishing, 2015.
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24.
- Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371(9):796-7.
- Paulden M, O'Mahony J, McCabe C. Determinants of Change in the Cost-Effectiveness Threshold. *Med Decis Making*. 2017;37(2):264-76.
- Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(1):58-60.
- Remme M, Martinez-Alvarez M, Vassall A. Cost-Effectiveness Thresholds in Global Health: Taking a Multisectoral Perspective. *Value Health*. 2016;20(4):699-704.
- Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010;19(4):422-37.
- Teerawattananon Y, Tritasavit N, Suchonwanich N, Kingkaew P. The use of economic evaluation for guiding the pharmaceutical reimbursement list in Thailand. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(7):397-404.
- Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Natanant S, Kulpeng W, Yothasamut J, Werayingyong P. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: does the context of health gain matter? *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:29-36.
- The Economist Intelligence Unit Healthcare. Value-based healthcare: the implications for pharma strategy. *The Economist*, 2014.
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health*. 2016;19(5):558-66.
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS; 2016.
- Whitty JA, Littlejohns P. Social values and health priority setting in Australia: an analysis applied to the context of health technology assessment. *Health Policy*. 2015;119(2):127-36.
- WOODS B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Health*. 2016;19(8):929-35.
- World Health Organization. Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*. Sachs J. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Youngkong S, Baltussen R, Tantivess S, Mohara A, Teerawattananon Y. Multicriteria decision analysis for including health interventions in the universal health coverage benefit package in Thailand. *Value Health*. 2012;15(6):961-70.
- Yuba TY, Novaes HM, De Soárez PC. PHP50 – Use of Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Icer) in Recommending Technologies Incorporation in the Brazilian Public Health System (Sus), 2012-2015. *Value Health*. 2015;18(7):A523.



JBES marca presença na 6th Ispor Latin America Conference em São Paulo

Entre os dias 15 e 17 de setembro no Hotel Transamérica em São Paulo foi realizado o 6º Congresso ISPOR América Latina. O evento contou com a participação de pelo menos 1.058 congressistas de 42 diferentes países, que discutiram os rumos, as expectativas e as propostas para a sustentabilidade dos sistemas de saúde da região.

O JBES – *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* – participou como um dos expositores do evento, onde foi distribuída a EDIÇÃO AMÉRICA LATINA, editada exclusivamente para essa ocasião. A edição traz brilhantes contribuições de instituições como Banco Mundial, Banco Interamericano de Desenvolvimento, Interfarma e OPAS. Os demais autores puderam discorrer sobre o impacto das novas tecnologias nos custos da saúde, tendências, padrões de tratamento e avaliação de tecnologias em saúde nos setores público e privado.

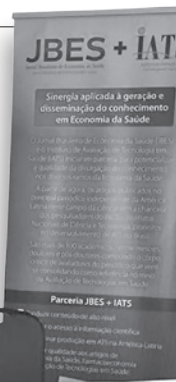
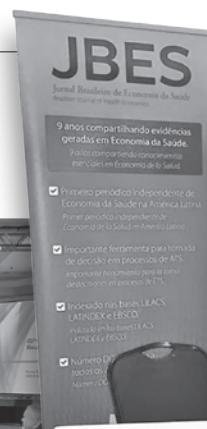
Na ocasião, também foi anunciada a ação conjunta entre o JBES e o IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, cujo objetivo é potencializar a qualidade do conhecimento produzido em economia da saúde. A partir de

agora, os artigos publicados no JBES, principal periódico de economia da saúde da América Latina, passam a contar com a avaliação crítica dos mais de 80 pesquisadores integrantes do IATS.

Também foi distribuída no estande do JBES a Nota Técnica nº 33 do IPEA – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada “Uso de estudos econômicos no Sistema Único de Saúde: percepção e atitudes de tomadores de decisão”. O estudo mostra que quase a totalidade dos gestores públicos de saúde entrevistados declarou utilizar-se de estudos econômicos quando da tomada de decisão para alocação de recursos, custeio de serviços de saúde e incorporação de tecnologias.

Mais uma vez o JBES leva sua contribuição em benefício do compartilhamento das melhores práticas em economia da saúde.

Doctor Press Editora Científica



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

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

