

Evidências clínicas e econômicas do uso de TachoSil® para hemostasia em procedimentos cirúrgicos hepáticos, pulmonares e renais

Clinical and economic evidence of the use of Tachosil® for hemostasis in hepatic, pulmonary and renal surgical procedures

André Bortoluci Vicente¹, Tassia Cristina Decimoni², Adriana Alvares Quero³

Palavras-chave:

hemostasia cirúrgica, adesivo tecidual de fibrina, meta-análise, custos e análise de custo

Keywords:

surgical hemostasis, fibrin tissue adhesive, meta-analysis, costs and cost analysis

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o benefício clínico e econômico de TachoSil® comparado a técnicas convencionais para hemostasia em cirurgias hepáticas, pulmonares e renais. **MÉTODOS:** Realizou-se revisão da literatura em busca de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparassem TachoSil® a técnicas convencionais de hemostasia nas cirurgias hepáticas, pulmonares e renais. Foi realizada análise de custos, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, contemplando custos de materiais, tempo de internação e transfusão de hemoderivados. No cenário base o uso de recursos foi baseado em estudo econômico e no cenário alternativo, nos ECRs originais. **RESULTADOS:** Foram encontrados 142 estudos, sendo selecionados 6 ECRs avaliando TachoSil® em cirurgia pulmonar, 4 em cirurgia hepática e 2 em cirurgia renal, além de 4 revisões sistemáticas e 2 estudos não randomizados considerados relevantes. Os resultados de todos estes estudos consideraram TachoSil® uma boa alternativa às técnicas convencionais. Com base nos ECRs, TachoSil® é capaz de reduzir o tempo de internação após cirurgia pulmonar em 1,49 dia (IC 95%: 0,52 – 2,45, p<0,003) e, após cirurgia hepática, em 3 dias. A análise de custos demonstrou que TachoSil® reduz o custo em R\$10.349,77, R\$10.686,11 e R\$4.677,46, respectivamente, nas cirurgias pulmonar, hepática e renal, quando comparado às técnicas convencionais, no cenário base. No cenário alternativo as reduções foram de R\$2.020,09, R\$4.872,22 e R\$3.997,17 nas indicações pulmonar, hepática e renal, respectivamente. **CONCLUSÕES:** O maior benefício clínico de TachoSil®, quando comparado a técnicas convencionais, foi demonstrado em diversos estudos clínicos. O uso de TachoSil® levou a reduções de custo, mostrando-se uma alternativa cost-saving em relação às técnicas de hemostasia convencionais, com maior eficácia e menores custos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the clinical and economic benefit of TachoSil® for hemostasis in liver, lung and kidney surgery compared to conventional techniques. **METHODS:** A literature review was conducted looking for systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) that compared TachoSil® to conventional techniques for hemostasis in liver, lung and kidney surgeries. A cost analysis was performed under the perspective of the Brazilian Private Healthcare System, considering costs of materials, hospitalization and blood transfusions. At the base case scenario, the resources were based on an international economic evaluation and in the alternative scenario, on the original RCTs. **RESULTS:** The review shows up 142 studies. Six RCTs evaluating TachoSil® in pulmonary surgery, 4 in hepatic surgery and 2 in renal surgery were selected, besides 4 systematic reviews and 2 non-randomized studies that had been considered relevant. The results of all those studies confirmed TachoSil® as a good alternative to conventional techniques. Based on the RCTs, TachoSil® might reduce the

Recebido em: 09/03/2015 – Aprovado para publicação em: 07/04/2015

1. Gerente Nacional de Acesso ao Mercado e Preços, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

2. Analista de Acesso ao Mercado e Preços, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

3. Gerente Médica Linha Hospitalar, Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Afiliação dos autores: Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Financiamento: Este estudo foi financiado por Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Potenciais conflitos de interesse: os autores são funcionários de Takeda Brasil, São Paulo, SP, Brasil

Autor correspondente: Adriana Alvares Quero – Telefone: +55 11 5188-4917. Endereço: Rua do Estílo Barroco, 721 – São Paulo – SP – Brasil - CEP: 04709-011. E-mail: adriana.quero@takeda.com

period of hospitalization after pulmonary surgery in 1.49 day (95% CI: 0.52 - 2.45), $p < 0.003$) and in 3.00 days after hepatic surgery. The cost analysis demonstrated that, when compared to conventional techniques in base case, TachoSil® reduces the costs of lung, liver and kidney surgeries in \$10,349.77, \$10,686.11 and \$4,677.46. In the alternative scenario the reductions might be of \$2,020.09 \$4,872.22 and \$3,997.17 in lung, liver and renal surgeries, respectively. **CONCLUSIONS:** The superior clinical benefit of TachoSil® when compared to conventional techniques was demonstrated in several clinical trials. The use of TachoSil® leads to cost reductions, being a cost-saving alternative (with superior efficacy and lower costs).

Introdução

Hemostasia adequada é um importante pré-requisito para um resultado bem-sucedido em todas as técnicas cirúrgicas. O TachoSil® é uma esponja de colágeno equina medicamentosa revestida com fibrinogênio e trombina humanos, indicada para melhora da hemostasia em cirurgias nas quais as técnicas padrão se mostram insuficientes (EMEA, 2009). É um produto selante degradável, pronto para uso, desenvolvido para uso tópico.

O TachoSil® está indicado em procedimentos cirúrgicos envolvendo o parênquima de órgãos, como fígado e pulmão e/ou onde há necessidade de hemostasia rápida e confiável. O mecanismo de ação segue os princípios da formação fisiológica de coágulo de fibrina. Após contato com sangue ou débito seroso da superfície cruenta, ou desencadeada pela presença de solução salina fisiológica, a camada de colágeno da esponja se dissolve e a subsequente reação trombina-fibrinogênio inicia a cascata da coagulação. O fibrinogênio é convertido em fibrina pela ação da trombina, sendo a fibrina polimerizada, formando o coágulo. A trombina ativa o fator XIII endógeno, que através de ligação covalente com a fibrina cria uma rede firme e estável, levando à formação do coágulo (EMEA, 2009).

A hemostasia adequada pode influenciar o custo associado ao procedimento cirúrgico, porém não existem estudos nacionais avaliando os impactos clínico e econômico de TachoSil® quando comparados a técnicas convencionais nesta indicação.

Objetivos

Realizar uma avaliação clínica e econômica do uso de TachoSil® em comparação com as técnicas convencionais para hemostasia, usadas em cirurgias hepáticas, pulmonares e renais.

Métodos

Revisão da literatura sobre eficácia

Os critérios de seleção de artigos para essa revisão foram norteados pelo PICOT (patient; intervention; comparator; outcome; type of study), como se segue: pacientes submetidos

a cirurgia de fígado, pulmão ou rim; comparando TachoSil® ao tratamento convencional para hemostasia; avaliando o desfecho de melhor eficácia no controle da hemostasia em cirurgias de fígado ou rim e aerostasia em cirurgias pulmonares; analisando revisões sistemáticas com meta-análises ou ensaios clínicos randomizados (ECR).

As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE (via PubMed), COCHRANE CENTRAL e LILACS, até novembro de 2014. A busca se restringiu a publicações em inglês, espanhol e português. A busca realizada no PubMed empregou o termo "TachoSil"[Substance Name] utilizando a ferramenta Clinical Queries para ensaios clínicos. Da mesma forma, buscou-se por revisões sistemáticas, utilizando a ferramenta Clinical Queries. Na Cochrane Collaboration e no LILACS, foram conduzidas buscas utilizando-se somente o termo TachoSil®, com o objetivo de localizar ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Também foram revisadas todas as referências dos artigos encontrados.

Meta-análise

Considerando-se o tamanho amostral relativamente pequeno da maioria dos estudos localizados avaliando pacientes submetidos a cirurgia pulmonar, e o fato de a revisão sistemática disponível (Rickenbacher *et al.*, 2009) contemplar artigos publicados até o ano de 2008, decidiu-se realizar uma meta-análise com o parâmetro "tempo de internação" incluindo os estudos sobre o tema publicados depois de 2008. O tempo de internação foi considerado o parâmetro mais relevante em termos econômicos dentre os avaliados nos estudos. Esta variável é o retrato final de múltiplas variáveis intermediárias, como tempo para a remoção dos drenos e tempo de vazamento de ar, os quais influenciam o tempo total de internação, além de apresentar impacto importante nos custos.

Para isso, foram analisados os ECRs obtidos por meio da estratégia de busca estruturada descrita, a fim de se selecionar os estudos a serem incluídos na análise. O critério para a inclusão de estudos na meta-análise foi a presença do desfecho estudado - tempo de internação.

Comparação de custos

Foi desenvolvida uma comparação de custos médicos diretos entre pacientes utilizando TachoSil® ou técnicas convencionais para hemostasia, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

Três passos básicos são necessários para construir estimativas de custo deste tipo: identificação, quantificação e valoração. O primeiro passo consiste na construção de um padrão de uso de recursos, através da determinação dos recursos de saúde relevantes para o tratamento e acompanhamento dos pacientes submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos. O passo seguinte (quantificação) é alcançado pela identifica-

ção da frequência de uso e da proporção de usuários de cada recurso de saúde relativos ao padrão analisado. No último passo é aplicada uma unidade de custo para cada recurso de saúde considerado (valoração).

As duas primeiras etapas foram alcançadas a partir de estudos publicados e a terceira etapa foi realizada multiplicando-se os custos unitários, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, pelos recursos de saúde quantificados. Somente custos de materiais, hospitalização e transfusão de hemoderivados foram incluídos nesta análise.

As diárias hospitalares foram obtidas da Pesquisa UNIDAS 2014 (UNIDAS, 2014) e os custos associados a transfusões sanguíneas da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos versão 2012 (CBHPM, 2012). O custo unitário de TachoSil® foi obtido da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos versão Nov/2014 (CMED, 2014).

No cenário base da análise foram consideradas as estimativas de redução do tempo de hospitalização em enfermaria e UTI e redução de transfusões sanguíneas obtidas de um estudo econômico internacional, que projetou tais reduções a partir do acompanhamento de pacientes que utilizaram TachoSil® (Rickenbacher *et al.*, 2009).

O mesmo racional do estudo de Kallinowski e colaboradores (Kallinowski & Ulbrich, 2005) foi utilizado para adaptar o estudo econômico para a realidade brasileira. Foram comparados os custos adicionais com o uso de TachoSil® *versus* as potenciais reduções de custo associadas aos menores tempos de hospitalização em enfermaria e UTI, e menor quantidade de transfusões sanguíneas, estimadas pelo estudo. As análises foram segmentadas para cirurgias hepáticas, pulmonares e renais.

Para esta avaliação foi considerado que todos os pacientes utilizariam uma média de 2 unidades de TachoSil®.

Um cenário alternativo foi avaliado, considerando-se a quantidade média de unidades de TachoSil® utilizadas e a redução no tempo de hospitalização observada a partir dos estudos clínicos originais realizados em cirurgia hepática, pulmonar e renal. A redução esperada na necessidade transfusional foi considerada igual à do cenário-base por não estar descrita nos estudos clínicos.

Resultados

Revisão da literatura sobre eficácia

A estratégia de busca utilizada retornou 116 citações no PubMed, 29 na Cochrane CENTRAL e uma no LILACS, totalizando 146 referências. Após revisão destas referências, foram encontrados quatro ECRs avaliando TachoSil® em cirurgia hepática (Frilling *et al.*, 2005; Fischer *et al.*, 2011; Ollinger *et al.*, 2013; Kakei *et al.*, 2013), seis em cirurgia pulmonar (Lang *et al.*, 2004; Anegg *et al.*, 2007; Droghetti *et al.*, 2008; Rena *et al.*, 2009; Marta *et al.*, 2010; Filosso *et al.*, 2013) e duas em cirurgia renal

(Siemer *et al.*, 2007; Cormio *et al.*, 2012). Também foram encontradas quatro revisões sistemáticas: uma específica sobre TachoSil® (Rickenbacher *et al.*, 2009), incluindo estudos que utilizaram essa tecnologia em diferentes tipos de cirurgia; uma de pacientes com câncer de pulmão, porém com utilização de TachoSil® e outros selantes cirúrgicos (Belda-Sanchis *et al.*, 2010); uma avaliando os agentes hemostáticos em geral em pacientes submetidos à cirurgias hepatobiliares e pancreáticas (Simo *et al.*, 2012) e uma última que revisou estudos avaliando o impacto econômico de TachoSil® (Colombo *et al.*, 2014). Finalmente, dois estudos não randomizados julgados como relevantes foram selecionados (Toti *et al.*, 2010; Briceno *et al.*, 2010).

A revisão sistemática que avaliou a eficácia do TachoSil®, conduzida por Rickenbacher e colaboradores (Rickenbacher *et al.*, 2009), teve como limite temporal o ano de 2008. A busca não se restringia à comparação de TachoSil® com tratamento convencional, incluindo também estudos que o comparassem a diferentes colas e selantes utilizados em cirurgias semelhantes. Os estudos analisados na revisão forneceram evidência da eficácia do TachoSil® em termos de hemostasia e selamento de tecidos em cirurgias de fígado, pulmão e rim. Todos os estudos recuperados na revisão de Rickenbacher e colaboradores (Rickenbacher *et al.*, 2009) que se enquadravam nos critérios de elegibilidade anteriormente citados, também foram selecionados em nossa busca.

Já a revisão sistemática da Cochrane (Belda-Sanchis *et al.*, 2010) avaliou o uso de selantes cirúrgicos na prevenção de vazamento de ar após ressecção pulmonar em pacientes com câncer de pulmão. Foram incluídos 16 estudos, com participação de 1642 pacientes randomizados; sendo que quatro destes estudos avaliaram TachoSil® ou TachoComb® (o antecessor do TachoSil®). Os resultados foram apresentados de forma qualitativa, sem agrupamento dos dados dos diferentes estudos por meta-análise. Em 13 estudos foi observada diferença na redução de vazamento de ar entre os grupos com selante cirúrgico e controle, sendo significativa em seis estudos. Três estudos mostraram redução significativa no tempo para retirada do dreno de tórax no grupo com selante. Em dois estudos, o percentual de pacientes com vazamento de ar persistente foi significativamente menor no grupo que recebeu selante. Três estudos que incluíram 352 pacientes mostraram redução significativa na duração de hospitalização.

Em 2012, Simo KA e colaboradores (Simo *et al.*, 2012), conduziram uma revisão sistemática para avaliar os agentes hemostáticos de rotina em cirurgias hepatobiliares e pancreáticas e deram maior ênfase para TachoSil®. Os autores incluíram 57 estudos, sendo apenas oito ECR. Com base nos estudos avaliados, os autores observaram que ainda há grande conflito entre as evidências científicas em relação a efetividade dos agentes disponíveis. Ainda, uma avaliação

crítica da literatura de TachoSil® mostrou que esta pode ser uma ferramenta de valor na hemostasia e possivelmente na prevenção de fistulas biliares e pancreáticas.

Colombo GL e colaboradores (Colombo *et al.*, 2014) em 2014 realizaram uma revisão sistemática para avaliar os estudos de TachoSil® que abordaram os desfechos: redução do tempo de hemostasia, redução do tempo de hospitalização e de complicações pós-operatórias. Foram incluídos 24 estudos (13 ECR), com um total de 2.116 pacientes, sendo que 1.055 utilizaram TachoSil®. Nos pacientes submetidos a cirurgias hepáticas, cardíacas ou renais o tempo para hemostasia encontrado foi menor (1-4 minutos) do que os comparadores. Ainda, em 13 dos 15 estudos que avaliaram complicações pós-operatórias, foi constatada redução significativa desse parâmetro no grupo TachoSil® em relação aos outros tratamentos. No desfecho, dias de internação, foi observada redução de 2,01-3,58 dias com uso de TachoSil® quando comparado às técnicas padrão.

Os estudos que avaliaram o produto TachoSil® presentes nas revisões sistemáticas incluídas estão descritos a seguir, bem como estudos adicionais publicados posteriormente às revisões. Os resultados dos estudos que investigaram a eficácia de TachoSil® são mostrados na Tabela 1.

Meta-análise

Três estudos forneceram dados para esta análise (Droghetti *et al.*, 2008; Rena *et al.*, 2008; Marta *et al.*, 2010). Foram realizadas análises utilizando os modelos de efeitos fixos e randômicos. Ambos os métodos evidenciaram superioridade de TachoSil®. Na Figura 1 é mostrado o gráfico da meta-análise, onde se pode observar que TachoSil® reduziu o tempo de internação após cirurgia pulmonar em 1,49 dias (IC 95% 0,52 – 2,45), $p < 0,003$. Os estudos de Anegg e colaboradores (Anegg *et al.*, 2007) e Filosso PL e colaboradores (Filosso *et al.*, 2013) não foram incluídos por não apresentarem valores de desvio-padrão; seus resultados, porém, corroboram o encontrado na análise conjunta dos outros três estudos, tendo sido verificada uma redução de 1,5 dia de internação ($p < 0,05$) na análise dos 152 indivíduos arrolados no estudo de Anegg e colaboradores (Anegg *et al.*, 2007) e 2,6 dias

($p < 0,001$) nos 24 pacientes avaliados por Filosso PL e colaboradores (Filosso *et al.*, 2013).

Comparação de custos

As reduções projetadas nos tempos de hospitalização e necessidade de transfusão para cada uma das indicações oriundas do estudo de Kallinowski e colaborador (Kallinowski & Ulbrich, 2005) estão detalhadas na Tabela 2.

Os custos unitários dos recursos incluídos na análise estão apresentados na Tabela 3. Como a pesquisa UNIDAS não publica custos médios segmentados por internação em enfermagem e UTI, o mesmo custo padrão de diária foi considerado para as duas unidades (UNIDAS, 2014).

Multiplicando-se o custo unitário da esponja de TachoSil® pela quantidade média de esponjas utilizadas, chega-se à estimativa de custo médio adicional de R\$1.554,44 por paciente. Multiplicando-se as reduções potenciais nos tempos de hospitalização e unidades de transfusão pelos custos unitários dos recursos, chega-se às reduções potenciais de custo com o uso de TachoSil®. Estes resultados estão apresentados na Tabela 4.

Pode-se concluir, portanto, que nas três indicações avaliadas e considerando-se as reduções de duração da hospitalização e necessidade de transfusão projetadas, são esperadas reduções de custo com o uso de TachoSil®.

No cenário alternativo avaliado foram consideradas as reduções de hospitalização observadas a partir dos estudos clínicos originais realizados em cirurgia hepática, pulmonar e renal, bem como as quantidades médias de esponjas de TachoSil® reportadas nos estudos clínicos, ponderadas pelo tamanho da amostra de cada estudo. A Tabela 5 apresenta os parâmetros utilizados para os cálculos de custo no cenário alternativo.

Os resultados de custo obtidos a partir do novo padrão de uso de recursos estão apresentados na Tabela 6.

Neste cenário alternativo o custo incremental associado ao uso de TachoSil® mantém-se inferior à redução esperada pela menor duração da hospitalização e da necessidade de transfusões sanguíneas. O resultado econômico é, portanto, favorável ao uso de TachoSil®.

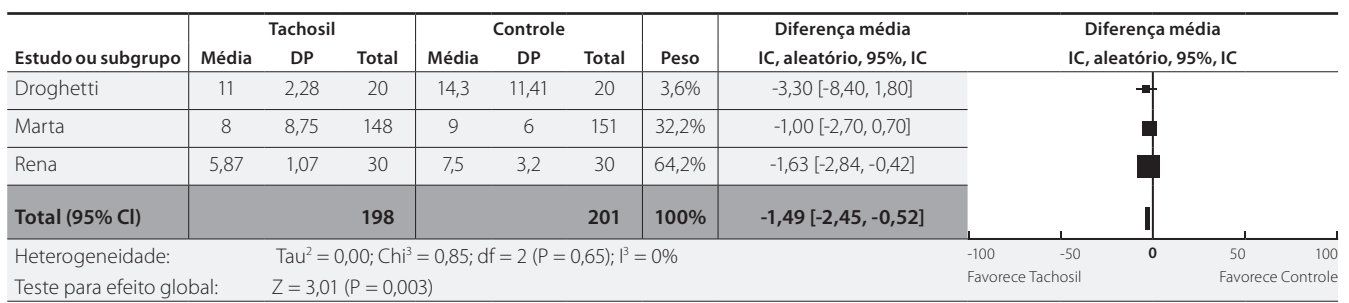


Figura 1. Gráfico de floresta (forest plot) da eficácia de TachoSil® no desfecho tempo de internação.

Tabela 1. Resultados dos estudos localizados sobre a utilização de TachoSil® em cirurgias hepáticas, pulmonares e renais.

CIRURGIAS HEPÁTICAS					
Referência	Características do estudo	Desfecho	Resultados		
Frilling e col., 2005	ECR		TachoSil®	Argônio	p
	TachoSil® (n=59) vs. coagulação com plasma de argônio (n=62)	Tempo para hemostasia intraoperatória	3,9 min	6,3 min	0,0007
		Nº médio de peças de TachoSil® utilizadas	2,64/paciente		
		Concentração de hemoglobina no líquido drenado	1,1 mmol/l	2,3 mmol/l	0,012
		Eventos adversos	NS		
Fisher e col., 2010	ECR		TachoSil®	Argônio	p
	TachoSil® (n=60) vs. coagulação com plasma de argônio (n=59)	Tempo para hemostasia	3,6 min	5 min	0,0018
		Duração da drenagem	6,6 dias	7,6 dias	0,32
		Volume e conteúdo do líquido drenado	NS		
		Nº médio de peças de TachoSil® utilizadas	2,38/paciente		
		Eventos adversos	NS		
Toti e col., 2010	Estudo piloto com duas coortes consecutivas		TachoSil®	Cola de Fibrina	p
	TachoSil® (n=16) vs. cola de fibrina (n=16)	Vazamento de bile	6,25%	43,75%	<0,03
Briceño e col., 2010	Estudo quase-experimental		TachoSil®	Controle	p
	TachoSil® (n=57) vs. controle (n=58)	Volume de drenagem	691	1.124	0,007
		Necessidade de transfusão	7%	18,9%	0,04
		Complicações moderadas a graves	8%	21%	0,03
		Tempo de drenagem	3,8	6,1	0,04
		Permanência hospitalar	9,6	12,6	0,03
Kakaei e col., 2013	ECR		TachoSil®	Surgicel®	Glubran 2®
	TachoSil® (n=15) vs. Surgicel® (n=15) vs. Glubran 2® (n=15)	Tempo para hemostasia	3.00 ± 0.84	3.26 ± 1.48	2.66 ± 1.15
		Volume do líquido drenado no peri-operatório	766,66±415	573,33±281	653±448,49
		Volume do líquido drenado no pós-operatório	150±60,82	281,33±33	234,66±187,95
		Volume de transfusão utilizado	5 (33%)	4 (26,7%)	2 (13,30%)
Ollinger R e col., 2013	ECR		TachoSil®	Veriset®	p
	TachoSil® (n=18) vs. Veriset (n=32)	Tempo para hemostasia	3 min	1 min	<0,001
		Segurança	Similares		
CIRURGIAS PULMONARES					
Referência	Características do estudo	Desfecho	Resultados		
Lang e col., 2004	ECR		TachoComb®	Controle	p
	TachoComb® (96) vs. tratamento padrão (93)	Redução de vazamento de ar:			
		- Intraoperatório	74%	51%	<0,01
		- Após 48 horas	34%	37%	0,76

		Complicações	NS		
		Duração total do vazamento de ar	NS		
		Intensidade do vazamento de ar	NS		
Anege e col., 2007	ECR		TachoSil®	Controle	p
	TachoSil® (n=75) vs. tratamento convencional (n=77)	Vazamento de ar (ml/min)	153,32	215,04	0,009
		Duração da drenagem torácica	5,1 dias	6,3 dias	0,022
		Tempo médio até alta	6,2 dias	7,7 dias	0,01
		Nº médio de peças de TachoSil® *	1,52/paciente		
		Complicações	NS		
Droghetti e col., 2008	ECR		TachoSil®	Grampos	p
	TachoSil® + eletrocautério (n=20) vs. grampos (n=20)	Vazamento de ar	50%	95%	0,0001
		Duração do vazamento de ar	1,7 dias	4,5 dias	0,003
		Complicações	NS		
Rena e col., 2009	ECR		TachoSil®	Grampos	p
	TachoSil® + eletrocautério (n=30) vs. tratamento convencional (grampos) (n=30)	Vazamento de ar (ml/min) intraoperatório	182	293	<0,05
		Duração do vazamento	1,6 dias	4,3 dias	0,001
		Duração da drenagem torácica	3,5 dias	5,9	0,002
		Tempo médio até alta	5,8 dias	7,5 dias	0,01
		Nº médio de peças de TachoSil® *	3,2/paciente		
		Complicações	NS		
Marta e col., 2010	ECR (n=299)		TachoSil®	Controle	p
	TachoSil® (n=148) vs. tratamento convencional (n=151)	Ausência de vazamento de ar	68%	42%	0,02
		Tempo de vazamento de ar pós-operatório	NS		
		Duração da drenagem torácica	4 dias	5 dias	0,054
		Nº médio de peças de TachoSil®	1,7/paciente		
		Complicações	NS		
Filosso PL e col. 2012	ECR (n=24)		TachoSil®	Controle	p
	TachoSil® (n=13) vs. tratamento convencional (n=11)	Duração do vazamento de ar	4,7±1,3	10±2,2	<0,001
		Tempo para remoção do dreno	6.1 ± 1.7	10.8 ± 2.4	<0,001
		Complicações pós-operatórias	69%	100%	0,098
		Duração da Internação	6.9 ± 1.4	9.5 ± 0.5	<0,001
		Pacientes com PAL	8%	67%	0,008
CIRURGIAS RENAIAS					
Referência	Características do estudo	Desfecho	Resultados		
Siemer e col., 2007	ECR (n=185)		TachoSil®	Sutura	p
	TachoSil® (n=92) vs. sutura convencional (n=93)	Tempo para hemostasia intraoperatória	5,3 min	9,5 min	0,0001
		Hemostasia após 10 min	92%	67%	<0,0001
		Ocorrência de hematoma	NS		



		Volume e concentração de hemoglobina no líquido drenado	NS		
		Nº médio de peças de TachoSil® *	1,26/paciente		
		Eventos adversos	NS		
Cormio L e col., 2012	ECR (n=100)		TachoSil®	Controle	p
	TachoSil® (n=9) vs. sonda de nefrostomia (n=9)	Redução de hemoglobina pós-operatória	0.138 ±0.204	0.140 ±0.185	0.960
		Taxa de vazamento de urina	2%	19,1%	0,007
		Dor	4,24±2,32	4,77±2,28	0,262
		Duração da Internação	2,75±1,68	5,15±1,74	<0,0001

Tabela 2. Uso incremental de recursos com o uso de TachoSil® versus técnicas convencionais – Cenário base

Recursos	Cirurgia Pulmonar	Cirurgia Hepática	Cirurgia Renal
Unidades de TachoSil®	2,00	2,00	2,00
Diárias em enfermaria	-3,20	-3,20	-2,00
Diárias em UTI	-2,20	-2,30	-1,00
Unidades de transfusão	-0,56	-0,92	-0,84

Tabela 3. Custo unitário dos recursos de saúde considerados

Recursos de Saúde	Valor Unitário	Fonte
TachoSil® 9,5cm x 4,8cm	R\$ 777,22	Lista CMED - PF ICMS 18%
Diária de hospitalização*	R\$ 2.170,11	Pesquisa UNIDAS 2014
Unidade de transfusão	R\$ 331,46	CBHPM 2012

*Custo de internação hospitalar por paciente/dia

Tabela 4. Resultados de custo com o uso de TachoSil® versus técnicas convencionais – Cenário base

Recursos	Cirurgia Pulmonar	Cirurgia Hepática	Cirurgia Renal
TachoSil®	R\$1.554,44	R\$1.554,44	R\$1.554,44
Diárias em enfermaria	(R\$6.944,35)	(R\$6.944,35)	(R\$4.340,22)
Diárias em UTI	(R\$4.774,24)	(R\$4.991,25)	(R\$2.170,11)
Unidades de transfusão	(R\$185,62)	(R\$304,94)	(R\$278,43)
Total	(R\$10.349,77)	(R\$10.686,11)	(R\$4.677,46)

Tabela 5. Uso incremental de recursos com o uso de TachoSil® versus técnicas convencionais – Cenário alternativo

Recursos	Cirurgia Pulmonar	Cirurgia Hepática	Cirurgia Renal
Unidades de TachoSil®	1,80	2,50	1,2
Diárias (enfermaria/UTI)	-1,49*	-3,00	-2,4
Unidades de transfusão	-0,56	-0,92	-0,84

* Calculado pela meta-análise.

Tabela 6. Resultados de custo com o uso de TachoSil® versus técnicas convencionais – Cenário alternativo

Recursos	Cirurgia Pulmonar	Cirurgia Hepática	Cirurgia Renal
TachoSil®	R\$1.399,00	R\$1.943,05	R\$932,66
Diária em enfermaria	(R\$3.233,46)	(R\$6.510,33)	(R\$5.208,26)
Diária em UTI	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Unidades de transfusão	(R\$185,62)	(R\$304,94)	(R\$278,42)
Total	(R\$2.020,09)	(R\$4.872,22)	(R\$3.997,17)

Discussão

A eficácia clínica do TachoSil® foi demonstrada em diversos estudos clínicos, os quais mostraram que o uso de TachoSil® é favorável quando comparado a técnicas convencionais isoladas. Tais estudos comprovam resultados de eficácia e segurança do uso de TachoSil® em proporcionar suporte hemostático em diferentes contextos cirúrgicos e também aerostasia em cirurgia pulmonar.

Entre os diversos desfechos frequentemente avaliados nos estudos estavam tempo para hemostasia, tempo até a alta hospitalar (ou permanência hospitalar), tempo de duração da drenagem e vazamento de ar. No estudo de Fisher e colaboradores (Fisher *et al.*, 2011) e no estudo de Briceño e colaboradores (Briceño *et al.*, 2010), no entanto, os desfechos avaliados foram número total de bolsas de sangue e plasma e necessidade de transfusão sanguínea, respectivamente, nos quais TachoSil® também teve melhores resultados que seu comparador.

No caso das cirurgias pulmonares, a incidência de vazamento de ar durante o intra-operatório pode ser elevada e ocorrer em até 70% dos casos (Wain *et al.*, 2001). O vazamento persistente com duração além de sete dias pode ocorrer em 15% a 25% dos pacientes, sendo o principal fator limitante para alta hospitalar devido à necessidade de drenagem torácica prolongada (Serra-Mitjans *et al.*, 2005). Os autores de todos os estudos considerados nesta revisão, que investiga-

ram cirurgias pulmonares, concluíram que o uso do TachoSil® após procedimentos cirúrgicos de pulmão resultou em redução de vazamento de ar, do tempo de retirada do dreno torácico e da hospitalização quando comparado a tratamentos convencionais.

Considerando-se a boa qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão, com relação à alocação aleatória dos pacientes (apenas dois não foram randomizados), ao equilíbrio entre os grupos comparados no que diz respeito a fatores prognósticos e às análises realizadas posteriormente à randomização, pode-se afirmar que as diferenças encontradas entre os grupos podem ser de fato creditadas a TachoSil®.

Em relação à incidência de complicações, estas foram, na maioria dos estudos, equivalentes entre os grupos estudados, sem diferenças significativas entre ambos os grupos. Porém, no estudo de Briceño e colaboradores (Briceño *et al.*, 2010) pode-se notar que complicações moderadas a graves foram menos frequentes no grupo de TachoSil®.

Com relação aos custos, nos dois cenários avaliados, o uso de TachoSil® levou a reduções de custo finais, mostrando-se uma alternativa cost-saving (com maior eficácia e menores custos) quando avaliada para a indicação de cirurgias pulmonares, hepáticas e renais.

Conclusões

O maior benefício clínico de TachoSil®, quando comparado a técnicas convencionais, foi demonstrado em diversos estudos clínicos. O uso de TachoSil® levou a reduções de custo, mostrando-se uma alternativa cost-saving em relação às técnicas de hemostasia convencionais, com maior eficácia e menores custos.

Referências bibliográficas

- Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, Smolle-Juttner F. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Feb;31(2):198-202.
- Belda-Sanchis J, Serra-Mitjans M, Iglesias Sentis M, Rami R. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD003051.
- Briceño J, Naranjo A, Ciria R, Díaz-Nieto R, Sánchez-Hidalgo J, Luque A, *et al.* A Prospective Study of the Efficacy of Clinical Application of a New Carrier-Bound Fibrin Sealant After Liver Resection. *Arch Surg.* 2010;145(5):482-488.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: www.anvisa.org.br. Acessado em: 27/11/2014.
- Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 6ª Edição). Disponível em: http://cbr.org.br/wp-content/uploads/2013/05/CBHPM_2012.pdf. Acessado em: 27/11/2014.
- Colombo GL, Bettoni D, Di Matteo S *et al.* Economic and outcomes consequences of TachoSil: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Sep 10;10:569-75.
- Cormio L, Perrone A, Di Fino G *et al.* TachoSil Sealed Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy to Reduce Urine Leakage and Bleeding: Outcome of a Randomized Controlled Study. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):145-50.
- Droghetti A, Schiavini A, Muriana P, Folloni A, Picarone M, Bonadiman C, *et al.* A prospective randomized trial comparing completion technique of fissures for lobectomy: stapler *versus* precision dissection and sealant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Aug;136(2):383-91.
- EMA. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000505/WC500032413.pdf. Acessado em: 09/03/2015.
- Filosso PL, Ruffini E, Sandri A *et al.* Efficacy and safety of human fibrinogen-thrombin patch (TachoSil) in the treatment of postoperative air leakage in patients submitted to redo surgery for lung malignancies: A randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 May;16(5):661-6.
- Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, *et al.* Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery.* 2011 Jan;149(1):48-55. Epub 2010 Apr 10.
- Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, *et al.* Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant *versus* argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2005 Apr;390(2):114-20.
- Kakaei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg.* 2013;2013:587608.
- Kallinowski F PT, Ulbrich W. Quality management in surgical intervention - a prospective outcomes research study of fleece-bound tissue gluing (TachoSil). *Gesund ökon Qual manag.* 2005;10:151-9.
- Lang G, Csekeo A, Stamatis G, Lampl L, Hagman L, Marta GM, *et al.* Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Feb;25(2):160-6.
- Marta GM, Facciolo F, Ladegaard L, Dienemann H, Csekeo A, Rea F, *et al.* Efficacy and safety of Tacho-Sil *versus* standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Dec;38(6):683-9. Epub 2010 Jun 11.
- Öllinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, *et al.* A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset,® haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. *HPB (Oxford).* 2013 Jul;15(7):548-58.
- Rena O, Papalia E, Mineo TC, Massera F, Pironcini E, Turello D, *et al.* Air-leak management after upper lobectomy in patients with fused fissure and chronic obstructive pulmonary disease: a pilot trial comparing sealant and standard treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Dec;9(6):973-7.
- Rickenbacher A, Breitenstein S, Lesurtel M, Frilling A. Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery—a systematic review. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Jul;9(7):897-907
- Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J, Rami-Porta R. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003051.
- Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, *et al.* Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment *versus* standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2007 Oct;52(4):1156-63.

Simo KA, Hanna EM, Imagawa DK, Iannitti DA. Hemostatic Agents in Hepatobiliary and Pancreas Surgery: A Review of the Literature and Critical Evaluation of a Novel Carrier-Bound Fibrin Sealant (TachoSil). *ISRN Surg.* 2012;2012:729086.

Toti L, Attia M, Manzia TM, Lenci I, Gunson B, Buckels JA, *et al.* Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study. *Dig Liver Dis.* 2010 Mar;42(3):205-9.

União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Pesquisa Nacional 2014. Disponível em: <http://www.unidas.org.br/uploads/pesquisa_2014.pdf> Acessado em: 03/02/2015.

Wain JC, Kaiser LR, Johnstone DW, Yang SC, Wright CD, Friedberg JS, *et al.* Trial of a novel synthetic sealant in preventing air leaks after lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2001 May;71(5):1623-8.