

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

SETEMBRO 2011, VOLUME 3, NÚMERO 3 | SEPTEMBER 2011, VOLUME 3, NUMBER 3



Custos da cadeia de procedimentos do câncer de mama nos hospitais brasileiros de excelência e especializados

Costs of the chain of procedures in breast cancer in excellence and specialized Brazilian hospitals

Rosa Maria Marques, Áquilas Mendes, Marcel Guedes Leite, Estela Capelas Barbosa

Custo-efetividade e impacto orçamentário da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes pós-artroplastia de quadril e joelho em comparação com dabigatrana, enoxaparina e sem profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness and budget impact analysis of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events in patient performing hip and knee arthroplasty in comparison to dabigatrana, enoxaparina and no prophylaxis under private health care system perspective

Alessandra Pimentel da Silva, Natália Bolzachini Santoni, Alexandre Schiola, Vanessa Teich, Camila Pepe, Fernanda Laranjeira

Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe *versus* protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, EGFR positivo

Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer

Tony Piha, Mario Marques, Luciano Paladini, Vanessa Teich

Avaliação intertemporal da eficiência das microrregiões de saúde de Minas Gerais após a adoção do Plano de Desenvolvimento Regional

Evaluation of the intertemporal efficiency of health microregions of Minas Gerais since the adoption of the Regional Development Plan

Samuel José de Castro Vieira, Thiago Costa Soares

Economic assessment of major depressive disorder treatment using different therapeutic classes at ISSSTE

Jocelyn Ramirez, Héctor Dueñas, Rosa-María Galindo

Análise de custo-efetividade do undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) como terapia de reposição de testosterona (TRT) para pacientes com distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no Brasil

Cost-effectiveness analysis of intra muscular testosterone undecanoate (IM-TU) as testosterone replacement therapy (TRT) for androgen deficiency in the aging male (ADAM) and diabetes mellitus type 2 (DM2) patients in Brazil

Alessandra Pimentel da Silva, Natália Bolzachini Santoni, Camila Pepe, Luciano Paladini

Avaliação econômica do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa

Economic evaluation of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)

Reinaldo F. C. Ramalho

Reestruturação dos serviços públicos de saúde no Brasil: um olhar sobre a Medida Provisória 520 que cria a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

Public Health Services restructuring in Brazil: a look at the Interim Rule 520 which creates the Brazilian Hospital Services Company

Vidigal Fernandes Martins, Renata Rodrigues Daher Paulo, Peterson E. Gandolfi, Nathália Oliveira Peixoto, Felipe Gomes Monteiro, Túlio Bonifácio Guimarães



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

SETEMBRO 2011, VOLUME 3, NÚMERO 3 | SEPTEMBER 2011, VOLUME 3, NUMBER 3

EDITOR (Editor)

Stephen Doral Stefani

Medical Oncologist of the Instituto do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS. Professor of Fundação UNIMED. President of Brazilian Chapter of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Chair of Health Care Policymakers & Payers Committee at ISPOR Latin America Consortium

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)

Alexandre Lemgruber

Regional Advisor in Health Technologies, PAHO - Pan American Health Organization

Áquilas Mendes

President of the Brazilian Association of Health Economics (ABRES). Associate Professor, School of Economic Science, PUC/São Paulo and FAAP/ São Paulo

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health State Secretary, Minas Gerais

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry

Carisi Anne Polanczyk

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

Cid Vianna

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

Denizar Vianna Araújo

Associate Professor, Internal Medicine, State University of Rio de Janeiro (UERJ)

Eliézer Silva

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

Fabiola Sulpino Vieira

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

Francisco Acurcio

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

Giácomo Balbinotto Neto

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

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology Assessment, National Agency of Private Health Insurance/MoH, Brazil

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department, Brazilian Society of Diabetes

Marcos Bosi Ferraz

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

Maria Cristina Sanches Amorim

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

Maurício Vianna

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

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health Economics and University of York

Otávio Berwanger

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

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, Vice-president of Medinsight-Evidencias consulting

Rosângela Caetano

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

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)

Atanacio Valencia-Mendoza

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

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics

Federico Augustovski

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

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

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

Gisela Kobelt

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

Lou Garrison

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

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

Suzanne Jacob Serruya

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive Health - Pan American Health Organization (PAHO)

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



NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações gerais

1. O *Journal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação com a chancela acadêmica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro para conteúdos científicos, com periodicidade trimestral. É dirigido à pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao *J Bras Econ Saúde*. O *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

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

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

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

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos.

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

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

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

Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

Preparação dos originais

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

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

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

Envio/submissão de artigos

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - **J Bras Econ Saúde**) is a quarterly journal that is 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. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomics essays, epidemiological surveys, 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 articles become property of the 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 six. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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@jbes.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

R. Lutécia, 990 - Cj 3 - São Paulo - SP - CEP 03423-000
Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-8326-1412

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
www.jbes.com.br

Publisher: Osmar A. Silva
Revisão: Jane Muniz, Paula Tavoraro
Editor de arte: Maurício Domingues
Editoração: Modo Design
Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda
Periodicidade: Trimestral

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, trimestral 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 quarterly periodic 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.

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

250 Caros leitores

Stephen Doral Stefani

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

251 Custos da cadeia de procedimentos do câncer de mama nos hospitais brasileiros de excelência e especializados

Costs of the chain of procedures in breast cancer in excellence and specialized Brazilian hospitals

Rosa Maria Marques, Áquilas Mendes, Marcel Guedes Leite, Estela Capelas Barbosa

259 Custo-efetividade e impacto orçamentário da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes pós-artroplastia de quadril e joelho em comparação com dabigatrana, enoxaparina e sem profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness and budget impact analysis of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events in patient performing hip and knee arthroplasty in comparison to dabigatrana, enoxaparina and no prophylaxis under private health care system perspective

Alessandra Pimentel da Silva, Natália Bolzachini Santoni, Alexandre Schiola, Vanessa Teich, Camila Pepe, Fernanda Laranjeira

269 Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe *versus* protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, EGFR positivo

Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer

Tony Pitha, Mario Marques, Luciano Paladini, Vanessa Teich

278 Avaliação intertemporal da eficiência das microrregiões de saúde de Minas Gerais após a adoção do Plano de Desenvolvimento Regional

Evaluation of the intertemporal efficiency of health microregions of Minas Gerais since the adoption of the Regional Development Plan

Samuel José de Castro Vieira, Thiago Costa Soares

289 Economic assessment of major depressive disorder treatment using different therapeutic classes at ISSSTE

Jocelyn Ramírez, Héctor Dueñas, Rosa-María Galindo

295 Análise de custo-efetividade do undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) como terapia de reposição de testosterona (TRT) para pacientes com distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no Brasil

Cost-effectiveness analysis of intra muscular testosterone undecanoate (IM-TU) as testosterone replacement therapy (TRT) for androgen deficiency in the aging male (ADAM) and diabetes mellitus type 2 (DM2) patients in Brazil

Alessandra Pimentel da Silva, Natália Bolzachini Santoni, Camila Pepe, Luciano Paladini

OPINIÃO | OPINION

307 Avaliação econômica do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa

Economic evaluation of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)

Reinaldo F. C. Ramalho

309 Reestruturação dos serviços públicos de saúde no Brasil: um olhar sobre a Medida Provisória 520 que cria a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

Public Health Services restructuring in Brazil: a look at the Interim Rule 520 which creates the Brazilian Hospital Services Company

Vidigal Fernandes Martins, Renata Rodrigues Daher Paulo, Peterson E. Gandolfi, Nathália Oliveira Peixoto, Felipe Gomes Monteiro, Túlio Bonifácio Guimarães

314 NOTÍCIAS | NEWS

314 EVENTOS | EVENTS

Avaliar cenários sob outra perspectiva, assim como trazer novas questões e considerações, requerem genialidade no verdadeiro sentido criativo. Este número do JBES traz interessantes artigos, a maioria com análises farmacoeconômicas originais. Todos com metodologia consistente e sofisticada, mas principalmente, sobre temas relevantes.

Em tempos de discussão de orçamento da saúde, temperado por debates sobre qualidade da assistência pública – é verdade, muitas vezes motivado por doenças de pessoas públicas e celebridades – é inevitável que se abra espaço para discutir a viabilidade atuarial do sistema. Existem vários modelos que podem ser implantados. Cada país escolhe o seu, dentro de suas possibilidades, prioridades e pensamento social. As fórmulas usadas na Alemanha, Inglaterra ou Estados Unidos podem não funcionar fora do seu ambiente... talvez

não funcionem nem em seu próprio ambiente... mas todas partem da necessidade de informação farmacoeconômica cientificamente adequada. Estudos que temos disponíveis tem sido a cada número mais robustos, já com repercussão no meio acadêmico e assistencial, que têm gerado cartas e citações muito ricas.

Continuamos, portanto, com nossa meta de disponibilizar um canal de comunicação para os pensadores da economia da saúde. Fica o convite para enviarem suas contribuições!

Saudações

Stephen Doral Stefani
Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
stephens@terra.com.br

Custos da cadeia de procedimentos do câncer de mama nos hospitais brasileiros de excelência e especializados

Costs of the chain of procedures in breast cancer in excellence and specialized Brazilian hospitals

Rosa Maria Marques¹, Áquilas Mendes^{1,2}, Marcel Guedes Leite¹, Estela Capelas Barbosa¹

Palavras-chave:

custos na área da saúde, custo por procedimento, custo do tratamento do câncer de mama

Keywords:

health care costs, cost of chain of procedure, cost of the breast cancer treatment

Resumo

Este artigo apresenta a metodologia e os resultados de uma pesquisa de campo do custo do tratamento do câncer de mama realizada em dez hospitais brasileiros especializados e de excelência, indicados pelo Ministério da Saúde. Entre os resultados obtidos destacam-se: a adequação da utilização das cadeias de procedimento associadas à patologia para o levantamento do custo, com base nos protocolos médicos oficiais; referências de incidência de diagnóstico e tratamento obtidas no banco de dados da Fundação Oncocentro do estado de São Paulo – o mais amplo existente no país; o fato de os valores dos procedimentos mais caros não apresentarem variações estatísticas significativas entre os hospitais, independentemente de sua localização, clientela predominante ou natureza jurídica; e o fato de os hospitais, que tratam predominantemente os usuários do sistema público (SUS – Sistema Único de Saúde), registrarem custos menores, mas não estatisticamente significativos, para toda a cadeia de procedimentos associada.

Abstract

This article presents the methodology and results of a field research of the cost of the breast cancer, which contemplated ten excellence and specialized Brazilian hospitals, as indicated by the Brazilian Health Ministry. Among the results, it can be highlighted: the accuracy of the use of the procedure chain for this pathology in the determination of costs, based upon the official medical protocols; references with regard to the diagnostic and treatment incidence taken from the database from Fundação Oncocentro do estado de São Paulo – the widest in the country; the fact that the most expensive procedures do not present statistically relevant variations between the hospitals, regardless of its location, predominant clientele or business nature; and the fact that the hospital that treat predominantly Brazilian Health National System (SUS) do register slightly smaller costs, although not statistically relevant, for the whole chain of procedures associated.

Apresentação

Este artigo trata de uma pesquisa de campo realizada pelo Projeto de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, sob o nome “Desenvolvimento e fortalecimento da capacidade da gestão e da atenção hospitalar no âmbito do SUS” – “Levantamento e desenvolvimento do sistema de custo por procedimento da cadeia de assistência do tratamento de câncer de mama”, firmada entre o Ministério da Saúde do Brasil e a Sociedade Hospital Samaritano, sob o termo de ajuste no 25000.161051/2008-01, “Avaliação comparativa de

modelos de custeio de procedimentos de alta complexidade – Padrões hospitalares de excelência *versus* hospitais filantrópicos *versus* tabela de remuneração SUS”. O interesse pelo câncer de mama decorre de ser esta a neoplasia mais frequentemente encontrada nas mulheres brasileiras (Frasson *et al.*, 2008). Segundo a Fundação Oncocentro do estado de São Paulo, a neoplasia mamária corresponde a 26% de todos os tumores registrados em mulheres no Registro Geral de Câncer entre 2000 e 2009. Para o ano de 2009 isoladamente, mais de 11 mil novos casos foram clinicamente diagnosticados e comprovados no estado (Fosp, 2009). Ademais, nas décadas

Recebido em: 29/07/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1 Professores do Grupo de Pesquisas Políticas para o Desenvolvimento Humano (PDH) da PUC-SP. Departamento de Economia da PUC-SP. São Paulo, SP, Brasil; 2 Professor Dr. do Departamento de Prática de Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. Mariana Ribeiro Jansen Ferreira e Renata Moura Sena fizeram parte do grupo de pesquisa.

Instituição onde o trabalho foi realizado: PUC-SP

Fontes de financiamento: estudo financiado no âmbito do Projeto de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, sob a denominação “Desenvolvimento Institucional do SUS: e fortalecimento da capacidade da gestão e da atenção hospitalar no âmbito do SUS”, firmado convênio entre o Ministério da Saúde e a Sociedade Hospital Samaritano.

Endereço para correspondência: Áquilas Mendes – Rua Pedrosa Alvarenga, 401 ap. 131, Cep: 04531-010 – São Paulo - SP.

de 1960 e 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou um aumento de taxa de incidência, ajustada por idade, de mais de 1000% (OMS *apud* Frasson *et al.*, 2008), de modo que é inegável a relevância de estudos que abordem essa patologia, seja em contexto nacional ou internacional.

Além dos valores observados e das participações das diferentes categorias no total do custo, a metodologia utilizada para a criação dos instrumentos de coleta das informações e a metodologia de análise são também consideradas resultados da pesquisa. A primeira parte do artigo apresenta a metodologia geral adotada para o levantamento dos custos do câncer de mama. A segunda parte, que se refere ao tratamento do câncer de mama em si, está dividida em: metodologia de análise; custo do diagnóstico; custo do tratamento do tumor maligno, por estadiamento; distribuição do custo do tratamento do tumor maligno, por estadiamento; custo do tratamento do câncer de mama, por procedimento, em cada fase; e custos nos hospitais que atendem predominantemente o SUS, por fase do tratamento. Por último, são apresentadas as principais conclusões da pesquisa. Espera-se, com a divulgação de seus resultados, estar contribuindo para a construção de um sistema de custos no SUS.

Metodologia

A apuração do custo do tratamento do câncer de mama teve como fonte inspiradora o sistema de custo por procedimento e o sistema por patologia¹. Para a definição dos procedimentos associados a esse campo foram utilizados como fonte de informações: o documento de Consenso Controle do Câncer de Mama, publicado pelo Ministério da Saúde, em 2004²; e o documento sobre o câncer de mama da Sociedade Brasileira de Cancerologia³. Além disso, foram consultados especialistas no campo e outros documentos. Para a frequência dos resultados da mamografia (Zero, I, II, III, IV e V), bem como dos diagnósticos dos resultados I a V, foi utilizada a base de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (Fosp), que armazena todos os casos clínicos registrados por meio do Registro Hospitalar de Câncer do referido estado, de 2000 a 2009. A validade estatística de tais valores decorre da magnitude do banco de dados, o qual registrou mais de 370 mil casos de câncer nesse período, sendo aproximadamente 49 mil casos de câncer de mama (Fosp, 2009).

Os procedimentos associados à patologia foram organizados de acordo com sua sequência lógica, dando origem a um fluxograma. Com isso foram elaborados os instrumentos de pesquisa, os quais foram organizados em um Caderno de

Câncer de Mama. Nele foram contemplados campos relativos aos preços e as quantidades (particular, convênios, tabela SUS e Associação Médica Brasileira – AMB), praticados no ano de 2008, bem como os custos pertinentes. Os preços (assim como os valores SUS e AMB) e quantidades levantados foram utilizados como variáveis de controle, isto é, para auxiliar na crítica das informações relativas aos custos. No caso das tabelas SUS e AMB, os valores utilizados como referência foram os do procedimento principal.

Para a realização da pesquisa, na área de oncologia, foram coletadas informações de dez (10) instituições/hospitais de excelência e especializadas, tendo sido as mesmas definidas pelo Ministério da Saúde. Essas instituições localizam-se nos estados de São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul.

Câncer de mama

Metodologia de análise

Os procedimentos do fluxograma do tratamento de câncer de mama foram classificados em quatro fases distintas: de diagnóstico; cirúrgica; tratamento e acompanhamento (Fluxograma 1). A cintilografia óssea foi incluída no fluxograma de tratamento do câncer, na fase de acompanhamento, mas seu custo não foi pesquisado nos hospitais, pois não consta dos protocolos anteriormente citados.

Para a obtenção do custo de cada fase, que leva em conta o estadiamento da neoplasia, foram considerados os custos individualizados por procedimento.

O custo do diagnóstico

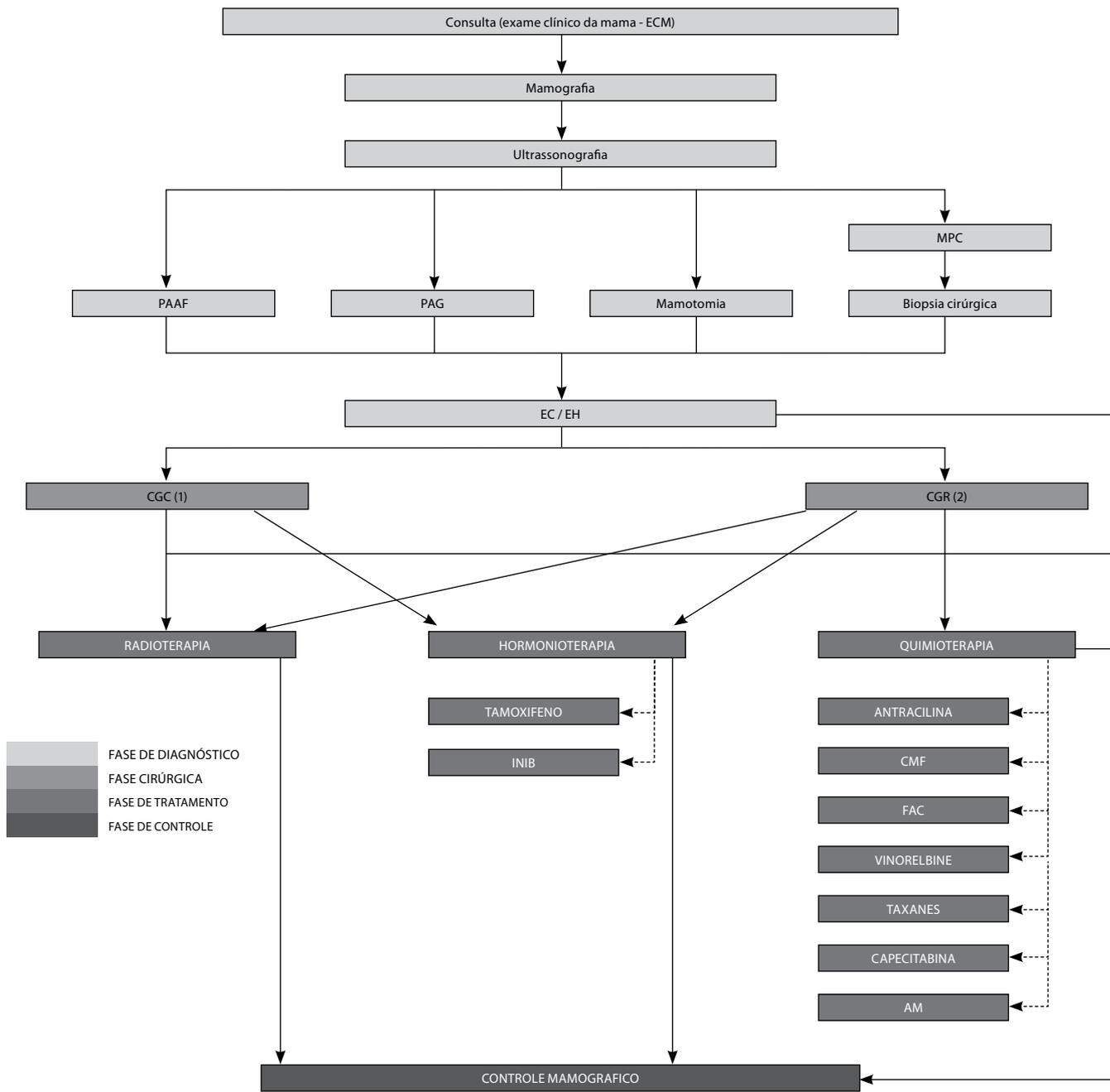
O procedimento inicial para diagnóstico do câncer de mama consiste da consulta e da mamografia. A mamografia pode apresentar os resultados Zero, I, II, III, IV e V.

No caso dos resultados I e II, os quais contemplam cerca de 80% do total, a paciente não apresenta nenhum tipo de tumor, de modo que se encerra a fase de diagnóstico. Nos demais resultados, outros exames devem ser feitos.

Nos casos dos resultados Zero e III, de diagnóstico mais difícil e, portanto, de custo mais elevado, aproximadamente 30% das pacientes são encaminhadas a uma ultrassonografia para verificação de existência ou não do tumor, sua localização, maior precisão de dimensões e eventuais comprometimentos. Se a ultrassonografia confirmar a presença de um nódulo no seio, a paciente também deverá se submeter a um dos seguintes procedimentos: PAAF (punção por agulha fina), PAG (punção por agulha grossa), mamotomia ou biópsia cirúrgica convencional precedida de marcação pré-cirúrgica, dependendo do resultado do ultrassom. A PAAF é indicada para pacientes com forte suspeita de benignidade do tumor, isto é, que consista em um fibroadenoma, uma vez que o resultado do PAAF não é conclusivo quanto à

¹ O SUS, por meio do Ministério da Saúde, qualificou alguns hospitais brasileiros como de excelência por serem referência nacional e internacional em suas especialidades. Tais hospitais assinaram termos de ajuste para executar projetos de filantropia voltados à melhoria dos serviços do SUS. Essas instituições passaram a ter vínculo formal com o SUS por meio do desenvolvimento de projetos de avaliação e incorporação de tecnologias; capacitação de recursos humanos; pesquisas de interesse público e desenvolvimento da gestão em serviços de saúde.

Fluxograma 1 – Procedimentos associados ao tratamento do câncer de mama



Legenda

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina
 PAG - Punção aspirativa por agulha grossa
 MPC - Marcação pré-cirúrgica
 EH - Exame histopatológico
 HC - Exame citopatológico
 CGC (1) - Cirurgia conservadora com ressecção de um segmento da mama, com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela
 Existem 3 tipos:
 Setorectomia
 Tumorectomia alargada
 Quadrantectomia

CGR (2) - Cirurgia radical ou não conservadora
 Existem 6 tipos:
 Mastectomia simples
 Mastectomia total
 Mastectomia radical modificada
 Mastectomia radical
 Mastectomia com reconstrução imediata
 Mastectomia com preservação de pele
 CMF - Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil
 FAC - Fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida
 INIB - Inibidor de aromatase
 AM - Acetato de megestrol

malignidade do tumor. A PAG é indicada quando se suspeita da malignidade, sendo o tumor palpável, mas de pequenas proporções. A mamotomia e a biópsia, por serem exames de maior complexidade e mais invasivos, só são indicadas para tumores maiores e com forte suspeita de malignidade. Estas intervenções também são indicadas em caso de tumores não palpáveis. Aproximadamente 12% das mulheres com resultado zero na mamografia e 3% com resultado III apresentaram tumor maligno.

No caso dos resultados IV e V, a paciente é submetida diretamente a uma PAAF ou a uma PAG, ou a uma mamotomia, ou, então, a uma biópsia cirúrgica convencional precedida de marcação cirúrgica. A confirmação de tumores malignos ocorre em aproximadamente 30% das pacientes com resultado IV e em 95% das pacientes cujo resultado da mamografia foi V.

Por último, ainda na fase de diagnóstico, quando constatada a existência de tumor, a paciente será submetida a exames anatomopatológicos para determinar se o mesmo é benigno ou maligno. Este conjunto de exames indica o estadiamento da neoplasia.² Um resumo das diversas sequências de diagnóstico descritas pode ser observado na Figura 1.

Considerando os procedimentos que se encerram ou se seguem à fase 1, foram calculados dois tipos de custo. Para o conjunto dos procedimentos (fase 1 e 2), mas não ponderados pela frequência verifica-se: R\$113,56 (Fase 1); R\$285,86 (Fase 1 + PAAF e EH); R\$391,83 (Fase 1 + PAG e EH); R\$1.059,22 (Fase 1 + MMO e EH) e R\$1.059,22 (Fase 1 + BC e EH). Alternativamente, considerando a frequência do resultado da mamografia, o custo dos diagnósticos para os resultados 1 e 2 é de R\$113,56; para o resultado zero, R\$298,57; para o 3, R\$1.059,22; para o 4, R\$1.085,39; e para o resultado 5, R\$1.146,43.

Assim, os custos médios, considerando os procedimentos decorrentes do resultado da mamografia e a frequência de três possibilidades de diagnóstico, são R\$113,56 para a não existência de tumor; R\$654,81 para a existência de tumor benigno e R\$513,35 para existência de tumor maligno. Dado que a mamotomia e a biópsia cirúrgica são procedimentos onerosos, o diagnóstico do tumor benigno é mais caro do que o custo do diagnóstico do tumor maligno. Aproximadamente 48% das pacientes com tumores benignos submetem-se à mamotomia ou à biópsia cirúrgica, enquanto que pouco menos de 30% das pacientes com diagnóstico de tumor maligno passam por esses procedimentos.

No custo da cadeia de tratamento do câncer de mama, após a fase de diagnóstico, somente são considerados aqueles que envolvem a existência de tumor maligno.

Custo do tratamento do tumor maligno, por estadiamento

Os exames anatomopatológicos classificam o tumor maligno nos estádios 0, I, II, III ou IV, de acordo com suas dimensões, a presença de linfonódulos positivos ou negativos e a existência de metástase (Figura 2).

O tratamento do câncer de mama, após a fase cirúrgica, pode envolver a realização de radioterapia, de quimioterapia e de hormonioterapia. Para a apuração do custo da radioterapia, considerou-se o custo médio da “radioterapia por megavoltagem”, isto é, com acelerador linear, cobalto ou elétrons. As demais modalidades de radio não compuseram o custo por praticamente não terem sido observadas nos hospitais pesquisados, e, quando informadas, seus valores apresentaram baixa consistência.

Resultado da mamografia	Frequência	Situação	Procedimentos (fase 1)	Diagnóstico		Procedimentos (fase 2)
				Tipo	Freq	
1 e 2	80%	Não há tumor	consulta + MMG			
0	11,0%	Há tumor	consulta + MMG + USG	Benigno	88%	↔ PAAF + EH
				Maligno	12%	
3	8,4%		consulta + MMG + USG	Benigno	97%	↔ PAG + EH
				Maligno	3%	
4	0,5%		consulta + MMG	Benigno	70%	↔ MMO + EH
				Maligno	30%	
5	0,1%	consulta + MMG	Benigno	5%	↔ BC + EH	
			Maligno	95%		

Figura 1 - Fase de diagnóstico: resultados, procedimentos e frequência

² Não foi objetivo deste trabalho averiguar a acurácia dos procedimentos diagnósticos, observando-se apenas sua frequência e impacto sobre os custos.

Tumor	Dimensão	Palpável	Abordagem cirúrgica	Linfonóduo
0	insitu	Não	Nenhuma ou radical	Negativo
I A	< 0,5	Sim	Conservadora	Negativo
I A	< 0,5	Não	Radical	Negativo
I B	0,5 – 1,0	Sim	Conservadora	Negativo
I B	0,5 – 1,0	Não	Radical	Negativo
I C	1,0 – 2,0	Sim	Conservadora	Negativo
I C	1,0 – 2,0	Não	Radical	Negativo
II A	2,0 – 5,0	Irrelevante	Radical	Positivo
II B	> 5,0	Irrelevante	Radical	Positivo
III	Irrelevante	Irrelevante	Radical	Positivo
IV	Irrelevante	Irrelevante	Nenhuma (tumor metastático)	Positivo

Fonte: Manual de Condutas do Serviço de Oncologia – INRAD – HCFMUSP. Elaboração própria.

Figura 2 – Classificação do estadiamento de tumores

Com relação à quimioterapia, foram calculadas duas médias distintas. No caso do tratamento dos estádios I, II e III, a média foi baseada nos tratamentos com uso das drogas FAC, antraciclina e CMF, por serem estas drogas de “primeira linha”, isto é, as utilizadas para tratamento inicial de câncer não metastático ou não avançado e não irrisecável 4. Considerou-se na composição do custo da quimioterapia, as dosagens e/ou ciclos protocolares para cada modalidade de droga. Para o FAC (doxorubicina, 5FU e ciclofosfamida) o tratamento quimioterápico é composto por 6 ciclos, com intervalos de 21 dias. O tratamento com antraciclina também é composto por 6 ciclos, o que foi considerado na composição do custo. Para o CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5FU), cujo tratamento pode variar entre 6 e 8 ciclos, utilizou-se a média de 6,5 ciclos, com base nas explicações de frequência fornecidas por especialistas. Para o tratamento do estágio IV, além das drogas anteriormente mencionadas, foram considerados os custos da capecitabina (dosagem de 1.250 mg/m²), do vinorelbine (dosagem 30 mg/m²) e do acetato de megestrol (dosagem de 160 mg/dia).

Finalmente, para a hormonioterapia³, foi considerado somente o custo médio do uso do tamoxifeno (TMX), uma vez que este medicamento é indicado para a ampla maioria dos pacientes e que a alternativa de uso de inibidor de aromatase, além de ser substancialmente mais cara, é clinicamente indicada para mulheres com vida sexual ativa. Em toda a aná-

lise da cadeia dos procedimentos do tratamento do câncer de mama, o custo apurado contempla apenas a incidência primária da neoplasia e o tratamento de “primeira linha”, significando que não foram considerados os custos relativos à reincidência da doença e à alternativa de uso de drogas em tratamento de “segunda linha” ou “terceira linha”.

O estadiamento zero (7,1% de frequência) é encaminhado para dois tipos de procedimentos: somente controle ou cirurgia radical, seguida de controle, conforme Tabela 1. Se a recomendação é somente controle, o custo é de R\$1.707,69; já para a cirurgia radical, seguida de controle, é de R\$ 6.982,69.

Para o estadiamento I (21,5% dos casos dos tumores malignos), existem oito possibilidades de encaminhamento (Tabela 1). Se o tumor for palpável, a paciente será encaminhada a uma cirurgia conservadora, seguida por quatro possíveis tratamentos: somente controle; radioterapia e controle; radioterapia, hormonioterapia e controle; e hormonioterapia e controle. Os custos desses tratamentos são: R\$4.528,54; R\$9.965,20; R\$13.661,82 e R\$8.225,16, respectivamente. No caso do tumor não ser palpável, segue-se uma cirurgia radical e dois tipos de tratamento: quimioterapia e controle e quimioterapia, hormonioterapia e controle, cujos custos são R\$8.090,83 e R\$11.787,45, respectivamente.

Tanto para o estadiamento II como para o III, com frequência de 36,1% e 27,2% dos casos de tumor maligno, quatro tratamentos são possíveis: cirurgia radical, quimioterapia e controle; cirurgia radical, quimioterapia, hormonioterapia e controle; cirurgia radical, radioterapia, quimioterapia e controle; e cirurgia radical, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e controle. Os custos para esses tratamentos são: R\$8.090,83; R\$11.787,45; R\$13.527,50 e R\$17.224,12 (Tabela 1). Em termos de custo, não é relevante se o grau de estadiamento do tumor é II ou III, pois os protocolos indicam o mesmo tratamento para os dois estadiamentos. Contudo, a situação clínica da paciente e as intercorrências podem elevar o custo.

Por fim, para o estadiamento IV (5,1% dos casos de tumor maligno), há indicação de dois tipos de tratamento: radioterapia, quimioterapia e controle; e radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e controle, com R\$7.144,28 e R\$10.840,90 de custo, respectivamente (Tabela 1).

Distribuição do custo do tratamento do tumor maligno, por estadiamento

No tocante à distribuição do custo do tratamento do tumor maligno por estadiamento, observa-se que, no estadiamento zero, o custo do tratamento está concentrado na fase de controle caso não se fizer necessária a cirurgia radical; havendo sua necessidade, ela, sozinha, é responsável por 76% do custo.

Para o estadiamento I, quando exigida cirurgia conservadora, o custo relativo da cirurgia cai (em relação ao estadiamento zero) e aumenta o do tratamento. Como seria de esperar, esse último eleva-se ainda mais, na medida em

3 A definição metodológica dos custos da radioterapia, da quimioterapia e da hormonioterapia beneficiou-se particularmente do Manual de Condutas do Serviço de Oncologia, do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina.

Tabela 1 - Custo do tratamento do tumor maligno

Estadiamento	Freq	Característica	Abordagem cirúrgica	Tratamento	Custo				
					Diagnóstico*	Cirurgia	Tratam	Controle	Total
0	7,1%	<i>insitu</i>		Controle	513,35			1.194,34	1.707,69
			Cirurgia radical	Controle	513,35	5.275,00		1.194,34	6.982,69
I	21,5%	Palpável	Cirurgia conservadora	Radio+Contr	513,35	2.820,85	5.436,66	1.194,34	9.965,20
			Cirurgia conservadora	Radio+Horm+Contr	513,35	2.820,85	9.133,28	1.194,34	13.661,82
			Cirurgia conservadora	Horm+Contr	513,35	2.820,85	3.696,62	1.194,34	8.225,16
			Cirurgia conservadora	Controle	513,35	2.820,85		1.194,34	4.528,54
		Não palpável	Cirurgia radical	Quimio+Contr	513,35	5.275,00	1.108,14	1.194,34	8.090,83
			Cirurgia radical	Quimio+Horm+Contr	513,35	5.275,00	4.804,76	1.194,34	11.787,45
II	36,1%	Palpável e não palpável	Cirurgia radical	Quimio+Contr	513,35	5.275,00	1.108,14	1.194,34	8.090,83
			Cirurgia radical	Quimio+Horm+Contr	513,35	5.275,00	4.804,76	1.194,34	11.787,45
			Cirurgia radical	Radio+Quimio+Contr	513,35	5.275,00	6.544,81	1.194,34	13.527,50
			Cirurgia radical	Radio+Quimio+Horm+Contr	513,35	5.275,00	10.241,43	1.194,34	17.224,12
III	27,2%	Irrelevante	Cirurgia radical	Quimio+Contr	513,35	5.275,00	1.108,14	1.194,34	8.090,83
			Cirurgia radical	Quimio+Horm+Contr	513,35	5.275,00	4.804,76	1.194,34	11.787,45
			Cirurgia radical	Radio+Quimio+Contr	513,35	5.275,00	6.544,81	1.194,34	13.527,50
			Cirurgia radical	Radio+Quimio+Horm+Contr	513,35	5.275,00	10.241,43	1.194,34	17.224,12
IV	5,1%	Metastático		Radio+Quimio	513,35		6.630,93		7.144,28
				Radio+Quimio+Horm	513,35		10.327,55		10.840,90
Total	100%								

que se associam a radioterapia e a hormonioterapia. Se essas constituem a única forma de tratamento que se segue à cirurgia conservadora, são responsáveis por 55% e 45%, respectivamente. Ainda para o estadiamento I, caso se faça necessária a cirurgia radical, aumenta a participação de seu custo no custo total: 65% cirurgia e, 14%, para o tratamento, quando este se resumir à quimioterapia. Caso a hormonioterapia também seja associada ao tratamento, o peso da cirurgia cai para 45% e o peso do tratamento (quimioterapia e hormonioterapia) aumenta para 41%.

Nos estadiamentos II e III, que exigem cirurgia radical, o custo fica concentrado em cirurgia (65%), caso se siga apenas a quimioterapia. Se a ela for associada a hormonioterapia, cai o custo relativo da cirurgia (45%) e aumenta do tratamento, de 14% para 41%. O mesmo ocorre se a esses dois tipos de tratamento for associada a radioterapia. Finalmente, para o estadiamento IV, o tratamento (radioterapia e quimioterapia ou radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia) absorve de 93% a 95% do custo total.

Custo do tratamento do câncer de mama, por procedimento, em cada fase

Na avaliação do custo do tratamento do câncer de mama, não faz sentido o cálculo de um custo médio, pois o tratamento depende intrinsecamente do estadiamento do câncer. Quanto ao custo médio dos procedimentos, por fase,

este serve apenas como referência de qualidade das informações na análise da consistência do custo por estadiamento, realizada anteriormente.

O custo da fase de cirurgia e tratamento registra menor dispersão das informações fornecidas pelos hospitais, conforme pode ser visto na Tabela 2, ficando abaixo do parâmetro de confiabilidade de 32%.⁴ A única exceção é da cirurgia radical de mastectomia total e radical modificada, para a qual somente dois hospitais forneceram informações. Por outro lado, as fases de diagnóstico e de controle, que implicam valores individuais substancialmente menores que as outras duas fases, apresentam maior variação das informações.

Na fase de tratamento, observa-se que o uso de inibidor de aromatase (modalidade da hormonioterapia) e de taxane (droga de segunda ou terceira linha de quimioterapia, ou de tumor recidivo) implica em custo de R\$14.854,76 e R\$8.391,56, respectivamente. Esses valores, tais como mencionado anteriormente, não foram considerados no cálculo do custo por estadiamento,

4 A relação entre desvio-padrão e a média, denominada "coeficiente de variação", procura captar a proporcionalidade do risco associado à aceitação da média, medida frequentemente utilizada na avaliação risco retorno das decisões a serem tomadas. Em termos estatísticos, trata-se da relação inversa à média normalizada, a qual, considerando-se a restrição existente à extensão da amostra de hospitais que forneceram informações consistentes, se maior que 3,18, poderia ser considerada como uma média aceitável (5% de significância), correspondendo a "coeficientes de variação" inferiores a 32%.

Tabela 2 - Custo médio e desvio-padrão dos procedimentos do tratamento do câncer de mama, em 2008

Fase/Procedimento	Custo - todos hospitais - A			Custo SUS** - B	B - A
	Média	DP	DP / Média		
DIAGNÓSTICO					
Consulta	39,88	12,30	30,8%	34,25	-14,10%
Mamografia	73,68	41,86	56,8%	62,52	-15,15%
Ultrassonografia	75,39	34,11	45,2%	49,59	-34,22%
PAAF	59,26	15,86	26,8%	41,16	-30,54%
PAG	165,23	39,40	23,8%	41,56	-74,85%
Mamotomia	908,02	121,49	13,4%	-	
Biopsia cirúrgica convencional + MPC	995,23	465,70	46,8%	493,75	-50,39%
Exame histológico/citológico	37,64	22,68	60,2%	22,08	-41,33%
CIRURGIA					
Cirurgia conservadora					
Quadrantectomia	3.336,65	790,67	23,7%	648,18	-80,57%
Setorectomia	2.587,68	221,10	8,5%	1.048,10	-59,50%
Tumorectomia	2.538,22	450,30	17,7%	1.954,31	-23,00%
Cirurgia radical					
Mastectomia com retirada muscular	nd	nd	-	648,18	
Mastectomia com reconstrução da mama	3.863,35	1.194,11	30,9%	2.753,46	-28,73%
Mastectomia ultra radical	3.531,76	562,25	15,9%	-	
Mastectomia total e radical modificada (Pattey)	5.960,12	3.088,17	51,8%	1.044,90	-82,47%
Mastectomia poupadora de pele	6.366,97	779,71	12,2%	621,17	-90,24%
Mastectomia com linfadenectomia	4.483,89	364,11	8,1%	1.555,80	-65,30%
Mastectomia simples	7.443,92	1.524,71	20,5%	3.217,49	-56,78%
Mastectomia com preservação de músculo	(*)	-	-	1.640,17	
TRATAMENTO					
Radioterapia					
Megavoltagem (acelerador linear, cobalto, elétrons)	5.436,66	1.541,97	28,4%	2.851,66	-47,55%
Betaterapia por aplicação	8.809,00	ns	-	-	
Cheque-filme (filme à parte por incidência)	3.751,92	ns	-	-	
Máscara ou blocos de colimação (valor unitário)	10.935,88	ns	-	-	
Planejamento técnico (teleterapia/braquiterapia)	5.629,96	821,45	14,6%	6.210,81	10,32%
Hormonioterapia					
TMX	3.696,62	253,11	6,8%	3.574,80	-3,30%
Inibidor de aromatase	14.854,76	3.116,36	21,0%	14.299,20	-3,74%
Quimioterapia					
FAC	1.121,65	256,51	22,9%	626,28	-44,16%
Antraciclina	1.153,49	71,47	6,2%	357,48	-69,01%
CMF	1.049,30	119,79	11,4%	687,57	-34,47%
Capecitabina	816,17	243,45	29,8%	1.954,58	139,48%
Vinorelbina	1.287,36	366,27	28,5%	910,98	-29,24%
Acetato de megestrol	1.737,68	229,33	13,2%	1.575,51	-9,33%
TAXANE	8.391,56	1.094,71	13,0%	1.621,03	-80,68%
CONTROLE					
Radiografia de tórax	57,58	37,51	65,2%	25,45	-55,80%
Ultrassonografia	75,39	34,11	45,2%	49,59	-34,22%
Exame histológico/citológico	37,64	22,68	60,2%	22,08	-41,33%

Nota: nd = não disponível; ns = não significativo.

*) O valor desse procedimento não foi calculado porque as duas únicas informações disponíveis não apresentam tanta consistência entre si como as demais modalidades de cirurgia radical.

(**) O atendimento SUS é predominante.

o qual foi pautado somente nas drogas de primeira linha e o tratamento de incidência primária do câncer de mama.

Custos nos hospitais que atendem predominantemente o SUS, por fase do tratamento

O conjunto das fases de tratamento do câncer de mama apresenta custos relativamente menores nos hospitais que atendem predominantemente o SUS (Tabela 2). Na fase de diagnóstico, destacam-se a punção com agulha grossa (PAG), a biópsia cirúrgica e o exame histológico/citológico, com diferenças significativas em relação ao custo médio calculado para o conjunto dos hospitais. Já na fase cirúrgica, todos os procedimentos apresentam diferenças substanciais, a menor, quando realizados pelo SUS, com exceção da tumorectomia e da mastectomia com reconstrução de mama. Por fim e ao cabo, na fase de tratamento, vários procedimentos têm custo médio menor para o SUS do que para o conjunto dos hospitais. Para todas as modalidades de hormonioterapia e para algumas de quimioterapia, os custos observados são bastante próximos, embora ainda inferiores.

Conclusões

A pesquisa indicou ser adequada à utilização das cadeias de procedimento associadas à patologia para o levantamento do custo.

Para o tratamento do câncer de mama, a metodologia aplicada permitiu a classificação dos procedimentos em quatro fases distintas: de diagnóstico; cirúrgica; tratamento e acompanhamento. Para a obtenção do custo dessas fases, foram levados em conta o diagnóstico da mamografia, o estadiamento da neoplasia e sua frequência.

No caso do diagnóstico, os custos médios são R\$113,56 para a não existência de tumor; R\$654,81 para a existência de tumor benigno e R\$513,35 para existência de tumor maligno.

O custo do tratamento do tumor maligno varia em função do estadiamento da neoplasia, como seria esperado.

O menor valor apurado foi de R\$1.707,69 para tumor *in-situ*, estadiamento zero, sem cirurgia; o maior valor obtido foi de R\$17.224,12, para estadiamento III, com cirurgia radical, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e controle.

A distribuição do custo do tratamento do tumor maligno é altamente concentrada na fase de cirurgia ou de tratamento. Na medida em que se faz necessária diferentes abordagens de tratamento, cai a participação da cirurgia e aumenta a do tratamento. Por exemplo, no caso de neoplasia de estadiamento II, quando é realizada cirurgia radical, seguida de radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e controle, 3% do custo refere-se a diagnóstico, 31% à cirurgia, 59% ao tratamento e 7% ao controle.

A análise do custo de cada procedimento envolvido em cada fase do tratamento do câncer de mama indicou que, para os procedimentos mais caros, não há variação estatisticamente significativa entre os hospitais. Isso somente ocorre para os procedimentos de menor valor.

Por fim, observou-se que os custos do conjunto das fases do tratamento do câncer de mama dos hospitais que atendem predominantemente o SUS são relativamente menores, quando comparados à totalidade dos hospitais pesquisados.

Referências bibliográficas

- Fosp. Banco de Dados Geral do Registro Hospitalar do Câncer. São Paulo: Fundação Oncocentro, 2009. Disponível em <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/html/fr_mapa.html>. Acesso 8 de Junho de 2009.
- Frasson, A. et al. Câncer de mama. In: Schwanke, C.H.A. e Schneider, R.H. Atualizações em geriatria e gerontologia: da pesquisa básica à prática clínica. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2008.
- Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Manual de condutas do serviço de oncologia. Fundação Oncocentro de São Paulo, 2007.
- Medici, A.C. e Marques, R. M. Sistemas de custo como instrumento de eficiência e qualidade dos serviços de saúde. Cadernos Fundap, no 19, jan-abr 1996. São Paulo: Fundação do Desenvolvimento Administrativo, 1996.
- Ministério da Saúde. SUS. Consenso Controle do Câncer de Mama. Instituto Nacional do Câncer. 2004.
- Ministério da Saúde. SUS – Onco, Ano 3, no 11, 1999. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/oncomar99.htm>>. Acesso em: 14 de maio de 2010.
- Sociedade Brasileira de Cancerologia. Câncer de mama. Disponível em: <<http://www.sbcancer.org.br/final/arquivos/mama.doc>>. Acesso em: 18 de maio de 2009.

Custo-efetividade e impacto orçamentário da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes pós-artroplastia de quadril e joelho em comparação com dabigatrana, enoxaparina e sem profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness and budget impact analysis of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events in patient performing hip and knee arthroplasty in comparison to dabigatrana, enoxaparina and no prophylaxis under private health care system perspective

Alessandra Pimentel da Silva¹, Natália Bolzachini Santoni¹, Alexandre Schiola², Vanessa Teich³, Camila Pepe³, Fernanda Laranjeira³

RESUMO

Objetivo: Desenvolver análise de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário (AIO) da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos (ET) em pacientes pós-artroplastia de joelho (AJ) ou artroplastia de quadril (AQ) em comparação a dabigatrana, enoxaparina ou sem tratamento sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. **Métodos:** Uma árvore de decisão foi desenvolvida para os primeiros 90 dias da análise, considerando a ocorrência de trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e eventos tromboembólicos, seguida por um modelo de Markov para mensurar síndrome pós-trombótica e hipertensão pulmonar trombótica nos próximos cinco anos. Dados epidemiológicos e de eficácia foram obtidos da literatura. O desfecho analisado foi número de ET. Apenas custos médicos diretos foram considerados. Custos unitários foram obtidos de bases de dados oficiais do Brasil. A AIO considerou que rivaroxabana terá 20% do mercado no primeiro ano e um crescimento de 15% nos anos subsequentes. **Resultados:** O custo total considerando a indicação de AJ e AQ, respectivamente, foi: rivaroxabana (BRL288-US\$169 / BRL251-US\$147); dabigatrana (BRL303-US\$178 / BRL406-US\$239); enoxaparina (BRL565-US\$332 / BRL389-US\$229) e sem tratamento (BRL1.012-US\$596 / BRL394-US\$232). Considerando AJ, o número de ET com rivaroxabana foi igual a dabigatrana e menor que enoxaparina e sem tratamento. Considerando AQ, o número de ET foi igual a enoxaparina e menor que dabigatrana e sem tratamento. A AIO estimou que o uso de rivaroxabana gera uma economia para o sistema de saúde brasileiro. **Conclusão:** O tratamento com rivaroxabana mostrou redução do custo de tratamento e o número de ET em comparação a dabigatrana, enoxaparina e sem tratamento.

ABSTRACT

Objectives: To develop a cost-effectiveness and a budget impact analysis (BIA) of rivaroxaban in the prevention of thromboembolic events (TE) in patients performing hip arthroplasty (HA) and knee arthroplasty (KA) in comparison with dabigatran, enoxaparin and no treatment under the Brazilian private health care system perspective. **Methods:** A decision tree analysis was developed for the first 90 days, considering the occurrence of deep venous thrombosis, pulmonary embolism and

Palavras-chave:
rivaroxabana, dabigatrana,
enoxaparina, evento
tromboembólico, custos

Keywords:
rivaroxaban, dabigatran,
enoxaparin, thromboembolic
event, costs

Recebido em 18/07/2011 Aprovado para publicação em: 30/11/2011

1 Bayer SA, São Paulo, Brasil

2 Bayer SA de CV, México DF, México

3 Medinsight, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Bayer Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: HTAI 2011 – Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza. Rua Hollywood, 330 – Brooklin – CEP 04564-004 – São Paulo – SP – Telefone: (55 11) 5041 1308 – email: camilapepe@medinsight.com

thromboembolic events, followed by a Markov model, for post thrombotic syndrome and thrombotic pulmonary hypertension. The time-horizon analyzed was 5 year. Epidemiological and efficacy data were obtained from scientific literature. The outcomes were expressed as number of all TE. The analysis considered only direct medical costs. Unit costs were obtained from Brazilian official database. The BIA considers that rivaroxaban will get 20% of the market in the first year with a growth of 15% per year in subsequent years. **Results:** Total costs considering the indication for KA and HA, respectively, were: rivaroxaban (BRL288-US\$169 / BRL251-US\$147); dabigatran (BRL303-US\$178 / BRL406-US\$239); enoxaparin (BRL565-US\$332 / BRL389-US\$229) and no treatment (BRL1,012-US\$596 / BRL394-US\$232). Considering KA, the number of all TE with rivaroxaban was the same of dabigatran and lower than enoxaparin and no treatment. Considering HA, the number of all TE with rivaroxaban was the same of enoxaparin and lower than dabigatran and no treatment. The BIA estimated that the use of rivaroxaban leads to an economy to Brazilian health system. **Conclusion:** The treatment with rivaroxaban shown to reduce treatment costs and events compared with dabigatran, enoxaparin and no treatment.

Introdução

A artroplastia de joelho ou quadril é uma técnica reconhecidamente eficaz para aliviar a dor, melhorar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida de pacientes com artropatias avançadas de diferentes etiologias (Jain *et al.*, 2005).

São cirurgias realizadas para restaurar o movimento de uma articulação, preservando a função dos ligamentos, músculos e outros tecidos. A grande indicação é a artrose, quando dolorosa, incapacitante e não responsiva ao tratamento não cirúrgico. A estimativa é que sejam realizadas cerca de 500 mil artroplastias por ano nos Estados Unidos. No Brasil não existem números oficiais (SBOT, 2011). As taxas de artroplastia aumentam com a idade, e mais da metade dos procedimentos são realizados em pacientes com 70 anos ou mais (Jain *et al.*, 2005).

Entre os pacientes que se submetem a uma cirurgia ortopédica, como a artroplastia, os principais eventos adversos relacionados ao procedimento cirúrgico são os eventos tromboembólicos, que chegam a ter mais de 60% de incidência em pacientes sem profilaxia (Lassen *et al.*, 2008) (Eriksson *et al.*, 2008), entre os quais notadamente a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP).

A TVP acontece quando se forma um trombo em uma das veias do corpo, geralmente decorrente da imobilização prolongada dos membros inferiores, o que pode causar complicações crônicas devido à interrupção total ou parcial do fluxo sanguíneo, caracterizando a chamada síndrome pós-trombótica. Esse quadro leva à geração de úlceras sem cicatrização, dor e incapacidades. Além disso, o trombo (coágulo) pode se soltar da parede venosa e interromper a circulação em capilares de menores dimensões, como no pulmão, levando ao TEP, condição que aumenta a morta-

lidade desses pacientes (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007).

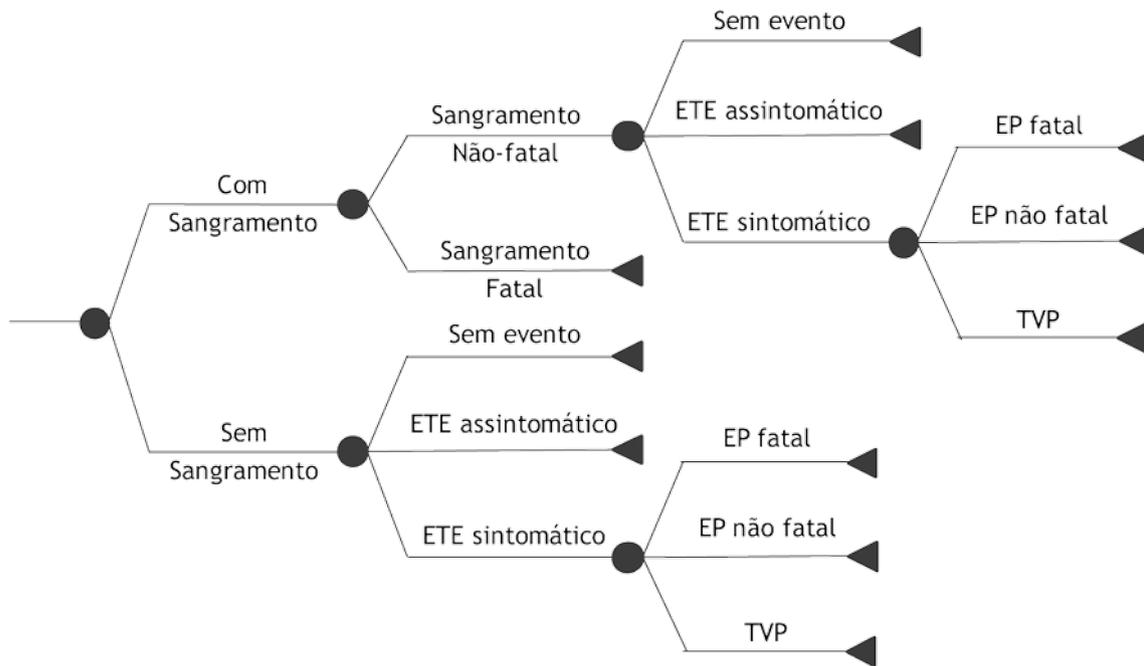
A incidência dessas complicações é de cerca de 5,5% para a TVP e de 1,5% para a TEP, em pacientes pós-artroplastia de joelho sem profilaxia (Lassen *et al.*, 2008). Na artroplastia de quadril, a incidência total dos eventos tromboembólicos gira em torno de 0,53% e 1,7%, respectivamente para TVP e TEP (Eriksson *et al.*, 2008). Devido ao risco elevado dessas complicações, é rotina a administração de tratamento profilático com anticoagulantes aos pacientes que se submetem a artroplastias (Almeida *et al.*, 2009).

O objetivo deste estudo é desenvolver uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário da utilização da rivaroxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia de joelho e quadril em comparação com a dabigatrana, enoxaparina e não profilaxia sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

Métodos

Estrutura do modelo

Esta análise foi realizada nos mesmos moldes de um modelo de custo-efetividade publicado na literatura (Diamantopoulos *et al.*, 2010). Utilizou-se uma árvore de decisão (Figura 1) para o período dos primeiros 90 dias de pós-operatório, fase que abrange os períodos de profilaxia e pós-profilaxia. Nesse contexto, a estrutura do modelo levou em conta as três fases clínicas relacionadas ao tratamento (módulos): (1) período de profilaxia, (2) de pós-profilaxia e (3) de tratamento de complicações de longo prazo. A árvore de decisão apresentada representa o modelo geral, que se repete para cada um dos comparadores – rivaroxabana, dabigatrana, enoxaparina e



ETE: Evento tromboembólico; EP: Embolia pulmonar; TVP: Trombose venosa profunda.

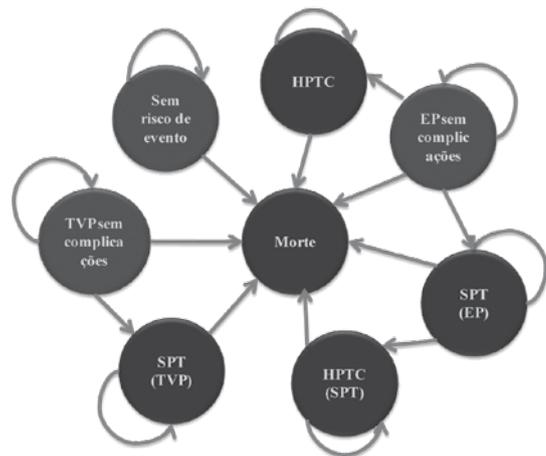
Figura 1. Modelo de árvore de decisão, considerando os módulos 1 e 2 da análise: Período da Profilaxia + Pós-profilaxia (3 meses).

sem profilaxia, apenas sendo alterados os dados de eficácia e os custos relacionados.

O primeiro módulo (período de profilaxia) é o único que leva em conta a eficácia e segurança dos medicamentos, tendo em vista o fato de que os eventos ocorridos nos períodos pós-profilaxia e de complicações de longo prazo são relacionados à ocorrência dos eventos tromboembólicos durante o primeiro período, que se estendeu por 35 ou 14 dias, dependendo do local da cirurgia. O módulo do período pós-profilaxia estendeu-se do final do período de profilaxia até completar 90 dias após a data da cirurgia e o módulo do período de complicações de longo prazo englobou os pacientes que apresentaram algum dos eventos tromboembólicos e que teriam risco de desenvolver complicações crônicas. Após 90 dias, pacientes que tenham sofrido um evento tromboembólico passaram a ser acompanhados em modelos de Markov que projetaram os riscos de óbito e desenvolvimento de síndrome pós-trombótica ou hipertensão pulmonar trombótica ao longo de 5 anos.

Portanto, os dois primeiros módulos estão representados na árvore de decisão (Figura 1) enquanto que para o terceiro módulo foi desenvolvido um modelo de Markov (Figura 2).

Foi considerada uma coorte baseada na distribuição da população dos usuários do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O espaço de tempo foi de 5 anos, sendo a duração de cada ciclo de Markov de um ano. Foi utilizada uma taxa anual de desconto de 5% para custos e desfechos.



TVP: Trombose venosa profunda; EP: Embolia pulmonar; SPT: Síndrome pós-atrombótica; HPTC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. O ciclo do Markov é anual.

Figura 2. Modelo de Markov para o módulo 3: Período das Complicações Tardias (1 a 5 anos).

Dados de eficácia

O risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou artroplastia eletiva de joelho sem uso de profilaxia foi determinado por meio de uma revisão de literatura realizada na base de dados PubMed, até junho de 2010, buscando-se estudos randomiza-

dos, revisões sistemáticas ou metanálises que avaliassem a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a cirurgias de quadril ou joelho com o uso dos comparadores de interesse. A partir dos estudos selecionados, foi feita uma busca manual pelas referências bibliográficas que também pudessem ser relevantes. Ainda foi realizada busca em cada estudo identificado pelo PubMed, através da ferramenta related citations, a fim de identificar outros artigos de interesse.

Os pacientes selecionados foram somente os submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Não foram considerados estudos avaliando pacientes portadores de outras condições, como fraturas de quadril, fraturas de membros inferiores e pacientes submetidos à cirurgia geral, devido aos diferentes riscos de eventos embólicos e hemorrágicos que não atingem os pacientes considerados alvo deste estudo. Os desfechos de interesse foram trombose venosa profunda (TVP), trombose venosa profunda sintomática, tromboembolia pulmonar (TEP), tromboembolia pulmonar fatal, sangramento maior, conforme definido nos estudos RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008).

Os dados de segurança e eficácia dos tratamentos rivaroxabana e enoxaparina nos pacientes submetidos à cirurgia de quadril foram extraídos do estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e aqueles relativos à cirurgia de joelho foram retirados do estudo RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008). Os riscos basais originários destes estudos podem ser conferidos na Tabela 1.

Na ausência de dados comparando diretamente a rivaroxabana com a dabigatrana foi necessário comparar essas esquemas de tratamento de forma indireta. Os dados de segurança e eficácia dos tratamentos nos pacientes submetidos à cirurgia de quadril foram baseados no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) que compara rivaroxabana com a enoxaparina e no estudo RE-NOVATE que compara enoxaparina com dabigatrana (Eriksson *et al.*, 2007). Assim, foi possível estimar os resultados da comparação indireta de rivaroxabana com dabigatrana, usando a enoxaparina como comparador comum. O mesmo método foi utilizado para comparar indiretamente rivaroxabana com a dabigatrana em pacientes submetidos à cirurgia de joelho usando a enoxaparina como comparador comum. Nesse caso, tomou-se como base o estudo RECORD 3 (Lassen *et al.*, 2008) que compara rivaroxabana com a enoxaparina e o estudo RE-MODEL que compara enoxaparina com dabigatrana (Eriksson *et al.*, 2007b). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Não existem estudos comparando diretamente a rivaroxabana com a não profilaxia. Uma limitação para a comparação entre o risco de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à cirurgia de quadril observado no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e o risco esperado em pacientes sem profilaxia derivados de controles históricos são as diferenças epidemiológicas entre essas populações (por exemplo, estudos recentes têm tendência de incluir pacientes mais jovens)

e diferenças nas condutas médicas entre diferentes períodos de tempo (por exemplo, técnicas cirúrgicas e abordagens pós-operatórias diversas) que podem levar a diferenças nos riscos de eventos e confundir o efeito da profilaxia. Uma forma de se reduzir o risco de viés é o uso de dados comparativos em estudos contemporâneos. Uma revisão sistemática mostrou que o risco de TVP em pacientes sem profilaxia em comparação a pacientes submetidos à profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) é de $RR=4,5$ (Mohr *et al.*, 1993). Assim, o risco de eventos tromboembólicos em pacientes epidemiologicamente semelhantes aos incluídos no estudo RECORD 1 (Eriksson *et al.*, 2008) e que não recebessem tromboprofilaxia, foi estimado em 4,5 vezes o risco observado no braço de pacientes que receberam HBPM. Os riscos de sangramento maior e TEP foram extraídos de uma revisão sistemática que reportou esses dados (Freedman *et al.*, 2000). O risco de TEP fatal foi estimado com base no risco de TEP (Freedman *et al.*, 2000) combinado com o risco de mortalidade por TEP (Warwick *et al.*, 1995). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Conforme descrito para a cirurgia de quadril, uma forma de se estimar o risco de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à cirurgia de joelho é a partir de dados comparativos em estudos contemporâneos. Um estudo clínico prospectivo e randomizado comparou a profilaxia com HBPM (enoxaparina 20mg 12/12h) com placebo e mostrou um risco de TVP de 60,8% para pacientes submetidos a placebo e de 33,8% em pacientes que receberam profilaxia com enoxaparina 40mg/dia (Fuji *et al.*, 2008). Quanto ao risco de eventos hemorrágicos em estudos comparando diretamente o uso de HBPM a não profilaxia farmacológica, um estudo randomizado mostrou risco de sangramento maior de 0% versus 1,5% (Leclerc *et al.*, 1992). Os riscos de TEP nos pacientes sem profilaxia foram extraídos de um estudo de coorte prospectivo que reportou este dado (Khaw *et al.*, 1993). O risco de TEP fatal foi estimado com base no risco de TEP (Freedman *et al.*, 2000) (Khaw *et al.*, 1993) combinado com o risco de mortalidade por TEP de um estudo de coorte retrospectivo (Ansari *et al.*, 1997). Os riscos basais resultantes dessas comparações indiretas podem ser conferidos na Tabela 1.

Os dados de eficácia do módulo pós-profilaxia, por sua vez foram extraídos de White *et al.* (1998) e Quinlan *et al.* (2007) (Tabela 2), enquanto que os dados referentes às complicações tardias foram retirados de Prandoni *et al.* (1997) e Pengo *et al.* (2004) (Tabela 3).

Custos

A análise considerou apenas custos médicos diretos. Os custos unitários para medicamentos foram obtidos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2010), baseando-se no preço máximo ao consumidor com 18% de ICMS em janeiro de 2010. Os custos relativos a procedimentos foram retirados da Classificação Brasileira Hierarquizada

Tabela 1. Riscos de eventos tromboembólicos para o período da profilaxia

Riscos para o período da profilaxia para artroplastia de joelho				
Desfechos	Rivaroxabana (Lassen et al., 2008)	Enoxaparina (Lassen et al., 2008)	Dabigatrana (Lassen et al., 2008) (Eriksson et al., 2007b)	Sem Profilaxia
Sangramento maior	0,57%	0,57%	0,57%	1,50% (Leclerc et al., 1992)
Evento tromboembólico	9,59%	18,80%	18,09%	66,17% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Evento tromboembólico assintomático	8,92%	16,84%	17,42%	59,27% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Evento tromboembólico sintomático	0,67%	1,96%	0,67%	6,90% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008)
Embolia pulmonar não fatal	0,00%	0,00%	0,00%	1,30% (Khaw et al., 1993)
Embolia pulmonar fatal	0,00%	0,00%	0,00%	0,15% (Khaw et al., 1993) (Ansari et al., 1997)
Trombose venosa profunda	0,67%	1,96%	0,67%	5,45% (Lassen et al., 2008) (Fuji et al., 2008) (Khaw et al., 1993) (Ansari et al., 1997)

Riscos para o período da profilaxia para artroplastia de quadril				
Desfechos	Rivaroxabana (Eriksson et al., 2008)	Enoxaparina (Eriksson et al., 2008)	Dabigatrana (Lassen et al., 2008) (Eriksson et al., 2007)	Sem Profilaxia
Sangramento maior	0,27%	0,27%	0,27%	0,56% (Freedman et al., 2000)
Evento tromboembólico	1,13%	3,72%	3,32%	16,75% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Evento tromboembólico assintomático	0,85%	3,45%	1,95%	14,51% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Evento tromboembólico sintomático	0,27%	0,27%	1,37%	2,24% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993)
Embolia pulmonar não fatal	0,25%	0,25%	0,25%	1,51% (Freedman et al., 2000)
Embolia pulmonar fatal	0,00%	0,00%	0,00%	0,20% (Freedman et al., 2000) (Warwick et al., 1995)
Trombose venosa profunda	0,02%	0,02%	1,12%	0,53% (Eriksson et al., 2008) (Mohr et al., 1993) (Freedman et al., 2000)

de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2010). Os custos de materiais foram obtidos na Revista Simpro (Revista Simpro, 2010), baseando-se no preço máximo ao consumidor com 18% de ICMS. Os valores das diárias de permanência hospitalar foram encontrados na pesquisa da União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (Unidas, 2010). Esses valores foram utilizados para o cálculo de custo com o medicamento, com o acompanhamento do paciente durante a hospitalização, levando-se em consideração o período de internação de 5 dias para a cirurgia de quadril e 4 dias para a de joelho e das complicações tromboembólicas agudas e tardias. Todos os custos utilizados estão detalhados na Tabela 4.

Desfechos considerados

Considerou-se como eventos tromboembólicos a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e posterior evolução para síndrome pós-trombótica (SPT) ou hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC).

Os desfechos clínicos escolhidos foram anos de vida ajustados para qualidade (QALYs) e ocorrência de eventos tromboembólicos sintomáticos.

Os dados para o cálculo do QALY foram extraídos dos artigos de Lenert & Soetikno (1997), Haentjens et al (2004) e Brunenberg et al (2005).

Tabela 2. Riscos para o período de pós-profilaxia

	Joelho	Quadril
Risco de evento tromboembólico após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,71%	0,73%
Risco de embolia pulmonar após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,24%	0,16%
Risco de evento tromboembólico assintomático transformando-se em sintomático (Quinlan <i>et al.</i> , 2007)	4,72%	20,45%
Risco de evento tromboembólico assintomático transformando-se em embolia pulmonar (White <i>et al.</i> , 1998)	1,57%	4,43%
Proporção embolias pulmonares fatais após RECORD (White <i>et al.</i> , 1998)	0,0%	0,00%

Tabela 3. Risco para as complicações tardias para artroplastia de quadril e joelho

Desfecho	Risco Anual	Fonte
Síndrome pós-trombótica: Ano 1	18,00%	Prandoni <i>et al.</i> , 1997
Síndrome pós-trombótica: Ano 2	7,92%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 3	2,30%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 4	2,30%	
Síndrome pós-trombótica: Ano 5	2,30%	
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: Ano1	3,10%	Pengo <i>et al.</i> , 2004
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: Ano2	0,70%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 1	9,01%	Prandoni <i>et al.</i> , 1997
Evento tromboembólico recorrente: Ano 2	9,01%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 3	5,31%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 4	5,31%	
Evento tromboembólico recorrente: Ano 5	5,31%	

Os resultados da análise de custo-efetividade foram expressos como: custo incremental e efetividade incremental (no caso, o número incremental de todos os eventos tromboembólicos). A relação de custo-efetividade incremental foi descrita categoricamente como *menores custos e melhores resultados de efetividade*, quando a alternativa terapêutica investigada (rivaroxabana) se mostrou dominante frente às alternativas comparadoras (Tabela 5).

Análise de impacto orçamentário

As análises econômicas em saúde (ex. análises de custo-efetividade) são ferramentas eficientes utilizadas por formu-

ladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise de impacto orçamentário.

A estimativa de impacto orçamentário necessita da definição da população elegível ao tratamento. Considerou-se a população brasileira em 2010 de 193.252.604, segundo o IBGE (2010), e a taxa de cobertura do SUS de 77,6% (ANS, 2010), obtendo-se assim a população coberta pelo SUS em 2010 de 149.964.021. Segundo o Datasus (2011), foram realizadas em 2010 5.343 artroplastias de joelho e 11.425 artroplastias de quadril. A partir desses dados estimou-se a incidência de artroplastia de joelho e quadril de 0,0036% e 0,0076%, respectivamente. A população elegível a artroplastia de joelho e quadril na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS) foi calculada a partir da população brasileira coberta pelo SSS multiplicando-se pela incidência de joelho e pela incidência de quadril, chegando-se aos valores de 1.542 (AJ) e 3.298 (AQ).

Foram realizadas análises de impacto orçamentário independentes para as três comparações realizadas. O *market-share* utilizado considerou que a rivaroxabana obterá 20% do mercado no primeiro ano da análise e terá um crescimento de mercado de 15% ao ano. Dessa forma, no primeiro ano, a rivaroxabana corresponderá a 20% do mercado e o comparador 80%, no segundo, rivaroxabana 35% e comparador 65% e assim sucessivamente.

Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade estão disponíveis na Tabela 5. Na análise de custo-efetividade comparando rivaroxabana e dabigatrana, os custos totais associados a utilização dos medicamentos para a indicação de artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL303 (US\$178), respectivamente. A incidência de todos os eventos tromboembólicos foi igual. Nesse cenário, a rivaroxabana teve menor custo e exibiu a mesma eficácia que a dabigatrana. No caso da artroplastia de quadril, os custos totais associados aos dois medicamentos foram de BRL251 (US\$147) e BRL406 (US\$239), respectivamente. Nesse caso, a rivaroxabana reduziu o número total de eventos tromboembólicos em 0,0140. Logo, o tratamento com rivaroxabana é mais efetivo e tem menor custo que o tratamento com dabigatrana no caso da profilaxia em artroplastias de quadril, sendo considerado uma opção dominante no quadrante de custo-efetividade. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL14.535 (US\$8.550) e BRL224.405 (US\$132.003) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana nesse cenário em cinco anos.

Tabela 4. Resumo de recursos e custos utilizados na avaliação de custo-efetividade sob a perspectiva do sistema privado de saúde

	recurso	custo	Fonte	
custo com profilaxia				
	Xarelto®	10 mg / dia	R\$23,05	Bayer
	Enoxaparina	40 mg / dia	R\$46,70	Lista CMED
	Dabigatrana	220 mg / dia	R\$26,84	Lista CMED
CUSTO COM MONITORAMENTO				
	Enoxaparina			
	Intra-hospitalar	2 hemogramas	R\$20,18	CBHPM
	Ambul. (quadril)	4 hemogramas	R\$40,36	CBHPM
	Ambul. (joelho)	1 hemograma	R\$10,09	CBHPM
SANGRAMENTO RELACIONADO À PROFILAXIA				
	Sangramento	Visita médica (7)	R\$294,00	CBHPM
		Reoperação	R\$2.754,08	CBHPM
		Cefazolina 1g 8/8 horas IV	R\$125,37	Lista CMED
		Cefalexina 500 mg 6/6 horas VO	R\$197,93	(União Química)
		Hemotransfusão	R\$481,62	CBHPM
DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO				
	Trombose venosa profunda	Ultrassom Doppler	R\$690,22	TEV guideline
		Visita médica (2)	R\$84,00	CBHPM
	Embolia Pulmonar	Visita médica (2)	R\$84,00	EP guideline
		Gasometria arterial	R\$21,09	
		Tomografia	R\$377,92	
		Ultrassom Doppler	R\$345,11	
		Ecocardiograma (50%)	R\$134,69	CBHPM
		ECG	R\$24,63	
		Marcadores de IAM	R\$59,16	
		Cintilografia pulmonar (40%)	R\$65,67	
		RX Tórax	R\$36,25	
Tratamento de trombose venosa profunda				
	Desenvolvido durante a hospitalização	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
		Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED
		Varfarina 5mg	R\$63,84	(Clexane) Lista CMED (União Química)
	Após alta - ambulatorial - 30%	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (Clexane)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	Lista CMED (União Química)
		Consultas (8)	R\$336,00	CBHPM
	Após alta -readmitido no hospital – 70%	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (Clexane)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	Lista CMED (União Química)
		Consultas (5)	R\$160,00	CBHPM
		Hemograma (2)	R\$20,18	
		Teste de coagulação (5)	R\$143,25	
TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR				
	Durante a hospitalização	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
		Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (União Química)
		Varfarina 5mg	R\$63,84	
		Trombolítico (RtPA) 100mg	R\$4.512,58	CBHPM e Revista
		Filtro de veia cava	R\$259,40	SIMPRO

Continua →

Readmissão	Consultas (7)	R\$224,00	CBHPM
	Enoxaparina 160mg	R\$844,68	Lista CMED (União Química)
	Varfarina 5mg	R\$63,84	CBHPM e Revista
	Trombolítico (RtPA) 100mg	R\$4.512,58	SIMPRO
	Filtro de veia cava	R\$259,40	
	Hemograma (2)	R\$20,18	
	Teste de coagulação (5)	R\$143,25	
COMPLICAÇÕES DE LONGO PRAZO			
Diagnóstico de Sind. Pós-Trombótica	Consultas (2)	R\$84,00	CBHPM
	Ultrassom Doppler	R\$345,11	
	Flebografia (2%)	R\$8,71	
Tratamento Sind. Pós-trombótica (anual)	Consultas (4)	R\$168,00	CBHPM
	Diurético (Amilorida 5mg + Hidroclorotiazida 50mg) (30%)	R\$106,43	Lista CMED (Ranbaxy)
	Antiinflamatório (Diclofenaco 50 mg) (30%)	R\$150,29	Lista CMED (Novartis)
	Escleroterapia (25%)	R\$9,23	CBHPM e Revista
	Cirurgia (15%)	R\$1.333,66	SIMPRO
Diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica	Consultas (2)	R\$84,00	CBHPM
	RX tórax	R\$36,25	
	Cintilografia pulmonar	R\$164,18	
	Tomografia	R\$377,92	
	Ressonância magnética	R\$770,77	
	Arteriografia pulmonar	R\$380,60	
Tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica (anual)	Consultas (4)	R\$168,00	CBHPM
	Tromboendarterectomia (2%)	R\$62,02	
	Transplante pulmonar (0,2%)	R\$61,40	

Na análise de custo-efetividade comparando rivaroxabana e enoxaparina, os custos totais associados para a artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL565 (US\$332), respectivamente. Nesse cenário, a rivaroxabana reduziu a incidência total de eventos tromboembólicos em 0,0167. Logo, considerando a artroplastia de joelho, o tratamento com rivaroxabana é mais efetivo e tem menor custo que o tratamento com enoxaparina, sendo, portanto, também uma alternativa dominante. Para a artroplastia de quadril, os custos totais associados aos dois medicamentos foram de BRL251 (US\$147) e BRL389 (US\$229), respectivamente. Já nesse caso, o número de eventos tromboembólicos foi o mesmo. O tratamento com rivaroxabana, portanto, tem menor custo e está associado à mesma eficácia que o tratamento com enoxaparina no caso da profilaxia em artroplastia de quadril. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL 210.310 (US\$123.712) e BRL 274.887 (US\$161.698) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana em cinco anos.

Na terceira análise de custo-efetividade realizada, comparando rivaroxabana com a opção de não realizar profilaxia, os custos

totais associados à artroplastia de joelho foram BRL288 (US\$169) e BRL1.012 (US\$596), respectivamente. Considerando a indicação de artroplastia de quadril, os custos totais foram BRL251 (US\$147) e BRL394 (US\$232), respectivamente. Nesse cenário, a rivaroxabana reduziu a incidência total de eventos tromboembólicos em 0,0793 e 0,0246, para artroplastias de joelho e quadril, respectivamente. Logo, o tratamento com rivaroxabana é mais eficaz e tem menor custo em comparação a não profilaxia em ambas as indicações, representando uma alternativa dominante frente à opção da não profilaxia. O alto custo da opção sem profilaxia se deve ao elevado número de eventos tromboembólicos neste grupo. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de BRL467.330 (US\$274.900) e BRL178.619 (US\$105.070) para as artroplastias de joelho (1.542 pacientes) e quadril (3.298 pacientes) respectivamente, com a utilização da rivaroxabana frente a não profilaxia, no período de cinco anos.

Discussão

Por meio dessa análise farmacoeconômica, o tratamento com rivaroxabana se mostrou custo-efetivo em reduzir cus-

Tabela 5. Análise de custo-efetividade da rivaroxabana vs. comparadores

Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. dabigatrana para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Dabigatrana	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$303,37	-R\$15,20
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos Tromboembólicos Sintomáticos	0,0177	0,0177	0,0000
RCEI	Rivaroxabana tem menor custo com mesma eficácia		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. dabigatrana para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Dabigatrana	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$405,77	-R\$155,15
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0269	-0,0140
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. enoxaparina para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Enoxaparina	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$565,39	-R\$277,22
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0177	0,0344	-0,0167
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. enoxaparina para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Enoxaparina	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$389,06	-R\$138,43
Anos de vida	4,1011	4,1011	0,0000
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0129	0,0000
RCEI	Rivaroxabana tem menor custo com mesma eficácia		
Resultados para análise de custo-efetividade rivaroxabana vs. sem profilaxia para artroplastias de joelho.			
Desfechos	Rivaroxabana	Sem profilaxia	Incremental
Custos por paciente	R\$288,17	R\$1.012,45	-R\$724,28
Anos de vida	4,1011	4,0950	0,0062
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0177	0,0970	-0,0793
RCEI	Dominante		
Resultados para análise de custo-efetividade Rivaroxabana vs. Sem profilaxia para artroplastias de quadril.			
Desfechos	Rivaroxabana	Sem profilaxia	Incremental
Custos por paciente	R\$250,63	R\$393,81	-R\$143,19
Anos de vida	4,1011	4,0929	0,0082
Eventos tromboembólicos sintomáticos	0,0129	0,0375	-0,0246
RCEI	Dominante		

tos diretos e eventos tromboembólicos em comparação ao tratamento com dabigatrana, enoxaparina e não profilaxia.

Esses resultados confirmam os achados de outros estudos de custo-efetividade, sob outras perspectivas internacionais. Como exemplo, tem-se um estudo que avaliou o medicamento na perspectiva do sistema de saúde irlandês (McCullagh *et al.*, 2009), no qual a rivaroxabana foi apontada como sendo a opção anticoagulante dominante, em casos de artroplastias totais de joelho e quadril. Nesse estudo, a análise de sensibilidade indicou que a rivaroxabana é a estratégia mais custo-efetiva, comparada a dabigatrana e enoxaparina, considerando o limite de disposição dos irlandeses para pagar EUR 45.000 por QALY.

Outro estudo (Stevenson *et al.*, 2009), que avaliou a rivaroxabana sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, baseou seus resultados de eficácia nos mesmos ensaios clínicos considerados no presente estudo e recomendou a rivaroxabana como profilaxia para prevenção de tromboembolismo venoso em adultos após artroplastia total eletiva de quadril e joelho.

O último estudo que avaliou a relação de custo-efetividade da rivaroxabana (Diamantopoulos *et al.*, 2010), no qual o presente modelo de custo-efetividade baseou-se, foi realizado na perspectiva do sistema de saúde do Canadá, e novamente, os achados confirmam seus resultados aqui mencionados. O estudo mostra que a rivaroxabana é dominante em comparação à enoxaparina em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho e quadril, proporcionando redução de custos e ganho em qualidade de vida e na redução de desfechos tromboembólicos. Na perspectiva canadense, a rivaroxabana é a opção mais custo-efetiva.

Conclui-se, portanto, que a rivaroxabana é a melhor opção para a profilaxia de eventos tromboembólicos secundários à cirurgia de artroplastia de quadril e joelho na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, pois leva à redução de custos e eventos na profilaxia da trombose e suas complicações.

Referências bibliográficas

Almeida R.F.C. et al. Approach towards total knee arthroplasty in Brazil: Cross-sectional study. São Paulo, Med J. 2009; 127(4):190-7.

Ansari S, Warwick D, Ackroyd CE, Newman JH. Incidence of fatal pulmonary embolism after 1,390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases. J Arthroplasty. 1997 Sep; 12(6):599-602.

ANS – Agência Nacional de Saúde. Taxa de Cobertura dos Planos de Saúde. Disponível em: www.ans.gov.br. Acesso em: janeiro de 2010.

Brunenberg DE, van Steyn MJ, Sluimer JC, Bekebrede LL, Bulstra SK, Joore MA. Joint recovery programme versus usual care: an economic evaluation of a clinical pathway for joint replacement surgery. Med Care. 2005 Oct; 43(10):1018-26.

CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: www.amb.org.br/teste/cbhpmp/cbhpmp_5a_ed.pdf. Acesso: janeiro de 2010.

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Disponível em: www.anvisa.org.br. Acesso em: janeiro de 2010.

Datasus. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnw/gruf.def. Acesso: março de 2011.

Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. ThrombHaemost. 2010 Oct; 104(4):760-70.

Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358:2765-75.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.; RE-NOVATE study group. Dabigatranetexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial. Lancet. 2007; 370:949-56.

Eriksson BI et al (RE-MODEL Study Group). Oral dabigatranetexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. J ThrombHaemost. 2007 Nov; 5(11):2178-85.

Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000 Jul; 82-A(7):929-38.

Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. J Orthop Sci. 2008 Sep; 13(5):442-51.

Haentjens P, De Groot K, Annemans L. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. A cost-utility analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2004; 124(8):507-17.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População Brasileira. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso: janeiro de 2010.

Jain N.B. et al. Trends in epidemiology of knee arthroplasty in the United States, 1999-2000. Arthritis&Rheumatism. 2005 Dec; V.52, N.12, 3928-33.

Khaw FM, Moran CG, Pinder IM, Smith SR. The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. J Bone Joint Surg Br. 1993 Nov; 75(6):940-1.

Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008; 358:2776-86.

Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. Thromb Haemost. 1992 Apr 2; 67(4):417-23.

Lenert LA, Soetniko RM. Automated computer interviews to elicit utilities: Potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. J Am Med Inform Assoc. 1997; 4(1):49-56.

McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatranetexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. Pharmacoeconomics. 2009; 27(10):423-46.

Mohr DN, Silverstein MD, Murtaugh PA, Harrison JM. Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery. Meta-analysis of studies using venographic assessment. Arch Intern Med. 1993 Oct 11; 153(19):2221-8.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous Thromboembolism – Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. Clinical Guideline CG46. April 2007.

Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004; 350(22):2257-64.

Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997; 82(4):423-8.

Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, Eriksson BI, Sidhu PS, Hirsh J. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. J ThrombHaemost. 2007 Jul; 5(7):1438-43.

Revista Simpro 2010. Disponível em: www.simpro.com.br/revista.php. Acesso: janeiro de 2010.

SBOT – Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Disponível em: www.sbot.org.br. Acesso: março de 2011.

Stevenson M, Scope A, Holmes M, Rees A, Kaltenthaler E. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: A single technology appraisal. Health Technol Assess. 2009 Oct; 13Suppl 3:43-8.

Unidas – União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Pesquisa Unidas 2008. Disponível em: http://www.unidas.org.br/periodicos/arq_periodicos/pesquisa2008.pdf. Acesso: janeiro de 2010.

Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. J Bone Joint Surg Br. 1995 Jan; 77(1):6-10.

White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med. 1998; 158(14):1525-31.

Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe *versus* protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, EGFR positivo

Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer

Tony Piha¹, Mario Marques¹, Luciano Paladini², Vanessa Teich³

Palavras-chave:

neoplasias pulmonares, gefitinibe, receptor do fator de crescimento epidérmico

Keywords:

lung neoplasms, gefitinib, epidermal growth factor receptor

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão apresenta alta incidência e mortalidade no Brasil. Grande parte dos tumores é do tipo não-pequenas células (CPNPC) e 54% apresentam-se com metástases ao diagnóstico. O objetivo deste estudo foi avaliar o custo-efetividade do gefitinibe *versus* protocolos quimioterápicos no tratamento do CPNPC avançado com mutação do EGFR em primeira linha, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. **Métodos:** Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de Markov, para comparar o uso de gefitinibe *versus* cisplatina/docetaxel, cisplatina/vinorelbina, cisplatina/gencitabina ou carboplatina/paclitaxel. Os desfechos contemplados foram: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade. Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, em um período de tempo de cinco anos. Custos e desfechos foram descontados. Os resultados foram apresentados pela razão de custo-efetividade incremental por ano de vida salvo. **Resultados:** A metanálise avaliando a eficácia de gefitinibe estimou um HR de 0,43 para SLP e 0,82 para SG. Os custos totais no período de tempo de cinco anos associados ao tratamento com gefitinibe, cisplatina/docetaxel, cisplatina/vinorelbina, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel foram de R\$140.824, R\$155.091, R\$137.382, R\$143.373 e R\$169.749, respectivamente. O benefício médio com cada alternativa foi de 2,105 e 1,898 anos de vida para gefitinibe e quimioterapias, respectivamente. **Conclusão:** Gefitinibe mostrou-se dominante quando comparado a cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel. O custo por ano de vida salvo da comparação de gefitinibe com cisplatina/vinorelbina foi de R\$16.643, sendo custo-efetivo se considerado o limite de uma vez o PIB per capita no Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer has high incidence and mortality in Brazil. Most tumors are non small-cell (NSCLC) and 54% present with metastases at diagnosis. The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of gefitinib versus chemotherapy protocols in the treatment of advanced NSCLC with EGFR mutation in the first line, from the perspective of Brazilian Private Healthcare System. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was developed based on a Markov model to compare the use of gefitinib versus cisplatin/docetaxel, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/gemcitabine or carboplatin/paclitaxel. The outcomes considered were: progression-free survival, overall survival and quality adjusted survival. Only direct medical costs were included in the analysis, in a time horizon of 5 years. Costs and outcomes were discounted. The results were presented as the incremental cost-effectiveness ratio per life year saved. **Results:** The meta-analysis evaluating the efficacy of gefitinib estimated a HR of

Recebido em: 13/09/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1. AstraZeneca, Cotia, SP, Brasil

2. Evidências, Campinas, SP, Brasil

3. MedInsight, São Paulo, SP, Brasil

Instituição onde o estudo foi realizado: Medinsight - Decisions in health care

Endereço para correspondência: Vanessa Teich, (11) 5031-1308 – Rua Hollywood, 330 – Brooklin, São Paulo, SP – CEP 04564-040

Financiamento: Este estudo foi parcialmente financiado por AstraZeneca do Brasil.

0.43 for PFS and 0.82 for OS. The total costs in the time horizon of five years associated to treatment with gefitinib, cisplatin/docetaxel, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/gemcitabine and carboplatin/paclitaxel were R\$140,824, R\$155,091, R\$137,382, R\$143,373 and R\$169,749, respectively. The average benefit for each alternative was 2.105 and 1.898 life years for gefitinib and chemotherapy, respectively. **Conclusion:** Gefitinib was found to be dominant when compared to cisplatin/docetaxel, cisplatin/gemcitabine and carboplatin/paclitaxel. The cost per life-year saved comparing gefitinib with cisplatin/vinorelbine was R\$16,643, being cost-effective if one considers the threshold of one time the Brazilian GDP per capita.

Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, com uma estimativa de 1.520.000 casos novos no ano de 2008 (Inca, 2009). No Brasil, foram estimados 27.630 casos novos de câncer de pulmão em 2010, tornando esta a quarta neoplasia de maior incidência no país. Além disso, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes por câncer de pulmão no Brasil em 2008 (Inca, 2009).

Dos pacientes com câncer de pulmão, 85% são do tipo não-pequenas células (CPNPC). Destes, 44% são de histologia adenocarcinoma e 54% apresentam-se com metástases à distância no momento do diagnóstico, com outros 22% apresentando envolvimento regional com alto risco de metastatização (Altekruse *et al.*, 2009).

O tratamento quimioterápico com base em platina, para pacientes portadores de CPNPC avançado (estádio IIIB/IV) e com índice de desempenho adequado, resulta em aumento de sobrevida sem deterioração da qualidade de vida dos pacientes (NSCLC, 2008), sendo este o tratamento considerado padrão para tais casos (Azzoli *et al.*, 2009; D'Addario *et al.*, 2009; Ettinger *et al.*, 2010). Entretanto, um platô de atividade das combinações de quimioterápicos parece ter sido atingido. Tal fato é demonstrado, por exemplo, pela não superioridade de esquemas com três agentes *versus* esquemas com dois agentes (Delbaldo *et al.*, 2004), pela ausência de benefício consistente em sobrevida gerada pela manutenção do regime quimioterápico por mais de quatro a seis ciclos (Lima *et al.*, 2009; Soon *et al.*, 2009) e pela equivalente eficácia terapêutica de regimes contendo quimioterápicos ditos de "terceira geração" (Schiller *et al.*, 2002). Assim, novos alvos terapêuticos e novos agentes e regimes de tratamento têm sido estudados para o emprego em pacientes com câncer de pulmão avançado.

Os Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptors/EGFR) são receptores transmembrana que podem sofrer a ação de diferentes ligantes. Após esta ligação, há a formação de um dímero do EGFR com ativação de vias de sinalização intracelular que podem resul-

tar em proliferação celular, bloqueio de mecanismos apoptóticos, ativação de mecanismos de invasão e metastatização e indução de angiogênese (Ciardiello *et al.*, 2008). O EGFR demonstrou desempenhar um importante papel na carcinogênese de diversas neoplasias, como o CPNPC (Dahabreh *et al.*, 2010).

O gefitinibe é uma pequena molécula que atua competindo com a adenosina trifosfato (ATP) na ligação ao domínio intracelular tirosina quinase do EGFR, suprimindo sua autofosforilação e a consequente sinalização em cascata (Sequist *et al.*, 2007).

O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de gefitinibe *versus* protocolos quimioterápicos padrão no tratamento do CPNPC com mutação do EGFR em primeira linha.

Métodos

Neste estudo foram avaliados pacientes com CPNPC com mutação do EGFR, elegíveis à primeira linha de tratamento, elegíveis ao tratamento com gefitinibe ou com protocolos quimioterápicos contendo cisplatina associada a docetaxel, cisplatina associada a vinorelbina, cisplatina associada a gemcitabina ou carboplatina associada a paclitaxel.

O tipo de análise selecionado foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento do CPNPC com mutação do EGFR. Os desfechos contemplados foram anos de vida livres de progressão (sobrevida livre de progressão), sobrevida global e anos de vida ajustados para qualidade (QALYs).

Em termos de desfechos econômicos, foram considerados custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, administração dos protocolos de quimioterapia, tratamento de eventos adversos e follow-up dos pacientes. Todos os custos foram considerados sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

Para projeção dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou os pacientes ao longo do curso natural da doença até o final de

sua vida, considerando sua transição por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão, progressão e morte (por câncer e por outras causas).

Foram considerados ciclos de Markov de 21 dias, ou seja, a cada 21 dias foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde. A Figura 1 apresenta a estrutura do modelo.

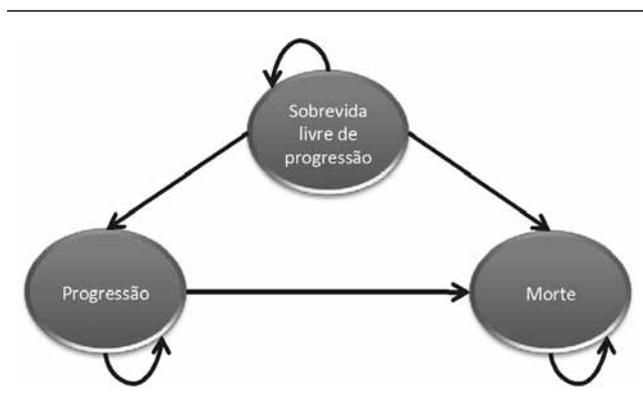


Figura 1: Estrutura do modelo de Markov.

O paciente inicia o tratamento com gefitinibe ou com os diferentes protocolos de quimioterapia no estado de sobrevida livre de progressão. Ao longo dos ciclos de Markov os pacientes livres de progressão podem permanecer nesse estado, evoluir para o estado de progressão ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer nesse estado ou morrer.

Foi analisado o espaço de tempo de cinco anos no cenário base, de forma a refletir o período de vida dos pacientes acompanhados no modelo. Custos e desfechos foram descontados a uma taxa anual de 5%.

As probabilidades de transição foram obtidas a partir de estudos clínicos avaliando a eficácia dos tratamentos incluídos na análise, selecionados a partir de revisão e análise crítica da literatura. Os percentuais de pacientes livres de progressão e vivos a cada ciclo de 21 dias, em tratamento com protocolos de quimioterapia, foram baseados no ajuste de curvas Weibull às curvas de Kaplan-Meier obtidas dos estudos clínicos. Os protocolos de quimioterapia foram considerados equivalentes em termos de eficácia, com base nos resultados do estudo de Schiller *et al.* (2002).

Para estimativa das curvas de sobrevida de pacientes em uso de gefitinibe foram aplicados os hazard ratios para sobrevida global e sobrevida livre de progressão associados ao uso do produto *versus* quimioterapias. Como foi encontrado mais de um estudo avaliando a eficácia de gefitinibe nesta indicação, foi desenvolvida uma metanálise dos resultados clínicos de forma a se obter uma única estimativa de eficácia.

Considerou-se ainda que, entre os pacientes livres de progressão, um percentual descontinuará o tratamento com gefitinibe ou com protocolos de quimioterapia. As taxas de descontinuação foram estimadas a partir da duração mediana dos tratamentos nos estudos clínicos. Foram consideradas taxas equivalentes de progressão e mortalidade para pacientes com ou sem tratamento ativo, por não estarem disponíveis dados que permitissem a estimativa das taxas segmentadas.

O tempo de sobrevida dos pacientes foi ajustado por utilities para cálculo dos anos de vida ajustados para qualidade. Em virtude da ausência de dados brasileiros para tais estimativas de qualidade de vida, foram utilizados dados internacionais como referência.

Pacientes em sobrevida livre de progressão recebiam tratamento com gefitinibe ou protocolos de quimioterapia. As doses utilizadas dos medicamentos foram obtidas também a partir de estudos clínicos. Para os protocolos de quimioterapia, foi considerado um custo de infusão associado a cada aplicação dos medicamentos, de acordo com dados obtidos de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro.

Foram incluídos custos associados aos eventos adversos observados em pacientes tratados com gefitinibe ou protocolos de quimioterapia. As incidências esperadas dos eventos foram obtidas de estudos clínicos e seus custos unitários ponderados pela incidência estimada de cada evento para os protocolos de tratamento. Os custos de eventos adversos foram considerados somente para o primeiro ciclo de tratamento de primeira linha e seu padrão de tratamento foi obtido a partir da opinião de especialistas.

Após a progressão à primeira linha, considerou-se que os pacientes seriam elegíveis a uma segunda linha de tratamento. Os protocolos utilizados para tratamento após progressão foram estimados a partir de uma base de dados de auditoria que acompanha pacientes da saúde suplementar (Evidências, 2010).

Considerou-se ainda que pacientes livres de progressão e em tratamento após progressão realizariam exames de monitoramento a cada ciclo, por meio de realização de exames laboratoriais e de imagem.

O custo unitário de gefitinibe e das quimioterapias foi obtido a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2011). Foram utilizados os preços de fábrica com ICMS de 18% para a obtenção dos resultados no caso base, em função da Resolução nº 3/09 da CMED, que proíbe a cobrança de Preço Máximo ao Consumidor para medicamentos de uso restrito a hospitais e clínicas.

Os custos unitários dos materiais, procedimentos e diárias de hospitalização foram obtidos de revista especializada (Revista Simpro, 2011), da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2010) e do Boletim Proahsa nº 57 (USP, 2010), respectivamente.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

A robustez dos resultados encontrados foi avaliada por meio de análise de sensibilidade probabilística. Esta análise considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de utility e taxas de eventos adversos foram atribuídas distribuições de probabilidade Beta, e para os parâmetros de custos e hazard ratios da comparação de gefitinibe versus quimioterapias foram atribuídas distribuições de probabilidade Gama. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 10.000 iterações.

Resultados

Dados de eficácia

Três estudos foram encontrados avaliando a eficácia do uso de gefitinibe no tratamento de pacientes com CPNPC estágio IIIIB/IV, ou com recorrência após tratamento inicial sem possibilidade de cirurgia ou radioterapia curativas, com mutação sensível do EGFR, virgens de tratamento quimioterápico e com índice de desempenho ECOG 0 ou 1. Os resultados de tais estudos estão resumidos na Tabela 1.

A metanálise realizada a partir dos estudos clínicos encontrados assumiu equivalência entre os protocolos de quimioterapia, considerados como braço comum entre os estudos comparando gefitinibe a cisplatina/docetaxel (Mitsudomi *et al.*, 2010) e carboplatina/paclitaxel (Maemondo *et al.*, 2010; Mok *et al.*, 2009), com base no estudo de Schiller *et al.*, 2002. Nesta metanálise foi incluído um estudo adicional, cujos resultados foram apresentados somente em congresso científico (Lee *et al.*, 2009).

Como resultado da metanálise foi encontrado um hazard ratio para sobrevida livre de progressão de 0,43 (IC 95% 0,32 a 0,58) na comparação de gefitinibe a protocolos de quimioterapia, demonstrando uma redução média de 57% na taxa de progressão a favor de gefitinibe, estatisticamente significativa. Em termos de sobrevida global, foi encontrada uma tendência favorável ao gefitinibe, porém não estatisticamente significativa, com um hazard ratio de 0,82 (IC 95% 0,63 a 1,08).

O estudo Mok *et al.*, 2009 foi utilizado como referência para ajuste das curvas de sobrevida dos pacientes tratados com protocolos de quimioterapia. Aplicando os hazard ratios para riscos de progressão e morte calculados na metanálise, associados ao uso de gefitinibe, foram projetadas as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com gefitinibe. Os parâmetros utilizados para projeção das curvas Weibull no caso base da análise estão apresentados na Tabela 2.

As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratados com gefitinibe e protocolos de quimioterapia estão apresentadas na Figura 2.

Tabela 1: Estudos clínicos randomizados avaliando o gefitinibe em primeira linha de tratamento em pacientes com CPNPC avançado com mutação do EGFR

Estudo/Amostra	Intervenções	SLP	SG	Observações
Maemondo <i>et al.</i> , 2010 n=228	Gefitinibe x Carboplatina+Paclitaxel	HR=0,30; IC 95% 0,22 a 0,41	Mediana 30,5 meses vs 23,6 meses (p=0,31) – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 67,5% e Quimioterapia> Gefitinibe em 94,6%
Mitsudomi <i>et al.</i> , 2010 n=172	Gefitinibe x Cisplatina+Docetaxel	HR=0,489; IC 95% 0,336 a 0,710	HR=1,638 IC 95% 0,75 a 3,58 – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 19,7% e Quimioterapia> Gefitinibe em 59,3%
Mok <i>et al.</i> , 2009 n=261 (21% dos pacientes da amostra original apresentavam mutação EGFR)	Gefitinibe x Carboplatina+Paclitaxel	HR=0,48; IC 95% 0,36 a 0,64	HR=0,78 IC 95% 0,5 a 1,2 – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 38,9% e Quimioterapia> inibidor de tirosina quinase do EGFR em 39,5%

Tabela 2: Parâmetros para projeção das curvas de sobrevida

Curva	Parâmetros	Gefitinibe	Quimioterapias
Sobrevida livre de progressão	Lambda	0,0000182	0,0000423
	Gama	1,8481686	1,8481686
Sobrevida global	Lambda	0,0000051	0,0000062
	Gama	1,8041102	1,8041102

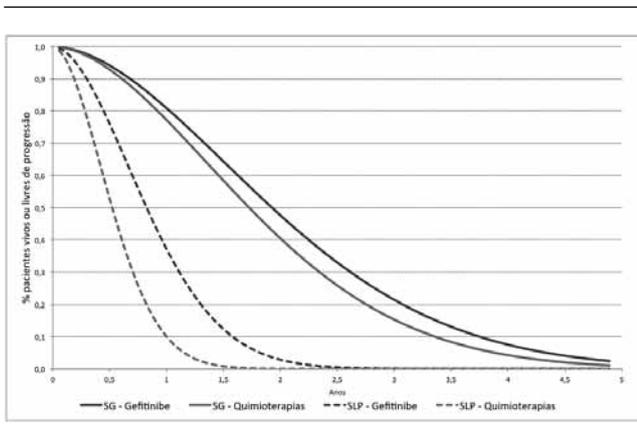


Figura 2: Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

As estimativas de taxas de descontinuação dos tratamentos foram baseadas no estudo Mok *et al.*, 2009, por ser o estudo com a maior amostra de pacientes com mutação do EGFR e por ter o hazard ratio para SLP mais próximo ao obtido na metanálise desenvolvida. A duração mediana do tratamento com gefitinibe foi de 5,6 meses e de 4,1 meses com quimioterapias e as taxas de descontinuação por ciclo de 21 dias foram calculadas como 8,30% e 11,16% respectivamente para gefitinibe e quimioterapias.

Dados de utilities

Os dados de utilities foram obtidos a partir do relatório publicado pelo Evidence Review Group do National Institute for Health and Clinical Excellence (Brown *et al.*, 2010) e estão apresentados na Tabela 3, com pequeno ganho observado para pacientes tratados com medicamento oral *versus* venoso e a maior diferença associada à permanência no estado de sobrevida livre de progressão.

Tabela 3: Dados de utilities

Estado de saúde	Valor utility
Sobrevida livre de progressão – Tratamento oral	0,6393
Sobrevida livre de progressão – Tratamento intravenoso	0,6107
Progressão	0,4734
Morte	0,0000

Uso de recursos e custos

As doses dos medicamentos consideradas no caso base do modelo foram:

- Gefitinibe: gefitinibe 250 mg 1 vez ao dia em tratamento contínuo.
- Cisplatina associada ao docetaxel (ciclos de 21 dias): cisplatina 75 mg/m² (dia 1) + docetaxel 75 mg/m² (dia 1).
- Cisplatina associada à vinorelbina (ciclos de 28 dias): cisplatina 100 mg/m² (dia 1) + vinorelbina 25 mg/m² (dias 1 / 8 / 15).
- Cisplatina associada à gencitabina (ciclos de 28 dias): cisplatina 100 mg/m² (dia 1) + gencitabina 1.000 mg/m² (dias 1 / 8 / 15)
- Carboplatina associada ao paclitaxel (ciclos de 21 dias): carboplatina 650 mg (dia 1) + paclitaxel 175 mg/m² (dia 1)

Para cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento foi considerada a superfície corporal média de 1,7 m². Como os protocolos de cisplatina associada à vinorelbina e cisplatina associada à gencitabina são administrados em ciclos de 28 dias, foi necessário realizar uma conversão das quantidades de doses para ciclos de 21 dias para adequar-se aos ciclos de Markov.

Os custos unitários dos medicamentos estão apresentados na Tabela 4 e os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos protocolos de tratamento estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 4: Custos de medicamentos

Medicamento	Nome comercial	mg/frasco ou comprimido	Unidades	Preço de Fábrica ICMS 18%
Gefitinibe	Iressa®	250 mg	30 comprimidos	R\$3.198,97
Cisplatina	Fauldcispla®	50 mg	1 frasco	R\$234,29
Docetaxel	Taxotere®	20 mg	1 frasco	R\$885,60
Carboplatina	Paraplatin®	150 mg	1 frasco	R\$541,86
Paclitaxel	Taxol®	300 mg	1 frasco	R\$5.683,15
Vinorelbina	Navelbine®	50 mg	1 frasco	R\$740,79
Gencitabina	Gemzar®	1.000 mg	1 frasco	R\$708,46

Tabela 5: Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de primeira linha

Protocolo	Custo por ciclo QT	Custo por ciclo Pré-QT	Custo por ciclo Infusão	Custo por ciclo Total
Gefitinibe	R\$2.239,28	R\$0,00	R\$0,00	R\$2.239,28
Cis/Doc	R\$6.243,14	R\$165,73	R\$171,26	R\$6.580,13
Cis/Vin	R\$2.128,30	R\$248,60	R\$399,04	R\$2.775,94
Cis/Gen	R\$3.443,48	R\$248,60	R\$399,04	R\$4.091,11
Carbo/Pacl	R\$9.627,49	R\$82,87	R\$171,26	R\$9.881,62

* QT = quimioterapia; Pré-QT = pré-quimioterapia; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

O custo por infusão associado aos protocolos de quimioterapia foi de R\$171,26. O follow-up dos pacientes foi feito com a realização de exames laboratoriais (hemograma, creatinina, ureia, bilirrubina, TGO e TGP) e de imagem (tomografia computadorizada de tórax), correspondendo a um custo por ciclo de R\$448,72.

No estado de progressão da doença, considerou-se que 51% dos pacientes receberiam tratamento ativo e os 49% restantes receberiam melhor cuidado de suporte. Dos pacientes recebendo tratamento ativo, 69% receberiam pemetrexede e 31% receberiam docetaxel (Evidências, 2010).

Os protocolos de tratamento considerados para pacientes em progressão foram:

- Docetaxel: 75 mg/m² a cada 21 dias.
- Pemetrexede: 500 mg/m² a cada 21 dias.

Os custos por ciclo de 21 dias associados ao manejo dos pacientes em progressão estão detalhados na Tabela 6. Foram incluídos os custos de quimioterapia e de medicações para pré-quimioterapia. O custo associado ao melhor cuidado de suporte foi obtido de estudo nacional (Fernandes *et al.*, 2008).

Tabela 6: Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de segunda linha

Protocolo	QT	Pré QT	Infusão	Custo total por ciclo
Docetaxel	R\$5.645,70	R\$778,15	R\$171,26	R\$6.595,11
Pemetrexede	R\$9.495,28	R\$26,34	R\$171,26	R\$9.692,88
Melhor cuidado de suporte	R\$1.034,31			R\$1.034,31

Eventos adversos

Os eventos adversos incluídos na análise estão descritos na Tabela 7, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento obtidas do estudo de Mok *et al.* (2009) para gefitinibe e do estudo de Schiller *et al.* (2002) para os protocolos de quimioterapia. Os custos por evento adverso

considerados na análise estão também detalhados na Tabela 7, obtidos a partir da opinião de especialistas.

Custo-efetividade

Os resultados absolutos de custos e desfechos dos protocolos de tratamento comparados estão apresentados na Tabela 8.

Os resultados incrementais, considerando a comparação do gefitinibe com os demais protocolos de quimioterapia, estão descritos na Tabela 9.

Pode-se observar que o custo total de tratamento com gefitinibe é inferior ao custo de tratamento com os protocolos de quimioterapia com cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel, com um benefício superior em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade. Nesta análise, o tratamento com gefitinibe, foi, portanto, dominante em relação ao tratamento com os três protocolos de quimioterapia descritos.

Em relação ao protocolo de tratamento com cisplatina/vinorelbina, o uso de gefitinibe teve benefício superior em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade e teve também custo superior. Considerando-se um limite de custo-efetividade incremental de aproximadamente uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$19.016 por ano de vida salvo) (IBGE, 2010), o uso de gefitinibe seria custo-efetivo quando comparado ao protocolo com cisplatina associada a vinorelbina, para o tratamento de pacientes com CPNPC e mutação do EGFR, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro.

Análise de sensibilidade probabilística

Na comparação de gefitinibe com cisplatina associada ao docetaxel e com carboplatina associada ao paclitaxel, 72% e 87% dos resultados permaneceram no quadrante IV, respectivamente, representando resultados com maior efetividade de gefitinibe e menor custo. Nestes cenários pode-se dizer que gefitinibe foi dominante na comparação com cisplatina associada ao docetaxel e na comparação com carboplatina associada ao paclitaxel.

Tabela 7: Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Gefitinibe	Cis/Doc	Cis/Vin	Cis/Gen	Carbo/Pacl	Custo por evento
Anemia	2,2%	15,0%	24,0%	28,0%	10,0%	R\$4.112,67
Anorexia	1,5%	0,0%	4,8%	0,0%	0,0%	R\$56,62
Diarreia	3,8%	10,0%	2,8%	3,0%	2,0%	R\$295,90
Dor	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	R\$89,22
Infecção	0,0%	9,0%	7,8%	7,0%	6,0%	R\$2.874,03
Náusea	0,0%	24,0%	16,4%	37,0%	9,0%	R\$2.358,70
Neutropenia febril	0,0%	11,0%	0,0%	4,0%	4,0%	R\$4.564,63
Rash	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	R\$284,71
Trombocitopenia	0,0%	0,0%	3,8%	0,0%	0,0%	R\$130,98
Vômito	0,0%	21,0%	16,2%	35,0%	8,0%	R\$604,76

* Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Tabela 8: Resultados absolutos de custos e desfechos no horizonte de tempo de cinco anos

Desfechos absolutos	Gefitinibe	Cis/Doc	Cis/Vin	Cis/Gen	Carbo/Pacl
Custos					
Medicamentos	R\$25.821	R\$29.973	R\$12.645	R\$18.635	R\$45.011
Eventos adversos	R\$111	R\$2.100	R\$1.719	R\$1.719	R\$1.719
Progressão	R\$102.042	R\$112.407	R\$112.407	R\$112.407	R\$112.407
Monitoramento	R\$12.850	R\$10.611	R\$10.611	R\$10.611	R\$10.611
Custo Total	R\$140.824	R\$155.091	R\$137.382	R\$143.373	R\$169.749
Desfechos					
Anos de vida livres de progressão	0,922	0,595	0,595	0,595	0,595
Anos de vida	2,105	1,898	1,898	1,898	1,898
QALYs	1,149	0,980	0,980	0,980	0,980

* QALY = ano de vida ajustado para qualidade; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Tabela 9: Resultados incrementais de custos e desfechos no período de tempo de cinco anos

Desfechos incrementais	Gefitinibe vs. Cis/Doc	Gefitinibe vs. Cis/Vin	Gefitinibe vs. Cis/Gen	Gefitinibe vs. Carbo/Pacl
Custos	-R\$14.267	R\$3.442	-R\$2.549	-R\$28.925
Anos de vida livres de progressão	0,327	0,327	0,327	0,327
RCEI (Custo por ano de vida livre de progressão salvo)	Dominante	R\$10.525	Dominante	Dominante
Anos de vida	0,207	0,207	0,207	0,207
RCEI (Custo por ano de vida salvo)	Dominante	R\$16.643	Dominante	Dominante
QALYs	0,169	0,169	0,169	0,169
RCEI (Custo por QALY salvo)	Dominante	R\$20.348	Dominante	Dominante

* QALY = ano de vida ajustado para qualidade; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Na comparação de gefitinibe com cisplatina associada à vinorelbina, 62% dos resultados permaneceram no quadrante I, representando resultados com maior efetividade de gefitinibe e maior custo. Considerando-se um limite de disposição para pagar de R\$57.000 por ano de vida salvo, equivalente a três vezes o PIB per capita de 2010 (IBGE, 2010), gefitinibe seria considerado custo-efetivo em 75% dos cenários, quando comparado a cisplatina associada à vinorelbina, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

Finalmente, na comparação de gefitinibe com cisplatina associada à gencitabina, 44% dos resultados permaneceram no quadrante I e 49% no quadrante IV. O gefitinibe seria considerado custo-efetivo em 88% dos cenários, quando comparado à cisplatina associada à gencitabina.

Discussão

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação econômica analisando as estratégias medicamentosas para o tratamento do CPNPC avançado com mutação do EGFR em primeira linha, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do gefitinibe em comparação aos protocolos de quimioterapia é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e qualidade de vida.

Os resultados de eficácia foram levantados dos ensaios clínicos randomizados e de uma metanálise sobre o tratamento medicamentoso do câncer de pulmão não pequenas células com mutação do EGFR em primeira linha com gefitinibe e protocolos de quimioterapia, com o objetivo de determinar o quanto os diferentes tratamentos impactam na progressão da doença e mortalidade.

A evidência científica atualmente disponível mostra, consistentemente, que, em pacientes portadores de CPNPC avançado e com mutação de EGFR o emprego de monoterapia com gefitinibe como primeira linha de tratamento se associa a prolongamento da sobrevida livre de progressão em comparação ao tratamento padrão com quimioterapia. Este benefício se mostrou independente do tipo de mutação encontrada (exon 19 ou L858R) ou de outras características clínicas.

Com relação à sobrevida global, nenhum estudo encontrou diferenças estatisticamente significativas entre gefitinibe e quimioterapia. Entretanto, dois fatores principais podem ter contribuído para esta observação: o primeiro se relaciona à imaturidade das publicações para avaliação deste desfecho (por exemplo, nos estudos de Mitsudomi *et al.*, 2010 e de Mok *et al.*, 2009, a proporção de eventos de mortalidade computados até o momento da publicação foi de apenas 15,7% e 37%, respectivamente); o segundo fator é a possível influência do uso de terapias subsequentes sobre a sobrevida dos pacientes (Tabela 1).

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com gefitinibe tem maior benefício comparado aos protocolos de quimioterapia, sendo ainda cost-saving na comparação com cisplatina associada ao docetaxel, cisplatina associada à gencitabina e carboplatina associada ao paclitaxel.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi desenvolvida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado e demonstrou que os resultados permanecem estáveis a favor de gefitinibe, que se mostrou custo-efetivo em pelo menos 75% dos resultados em todos os cenários analisados.

Conclusão

O gefitinibe mostrou-se dominante quando comparado à cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel. O custo por ano de vida salvo da comparação de gefitinibe com cisplatina/vinorelbina foi de R\$16.643, sendo custo-efetivo se considerado o limite de uma vez o PIB per capita no Brasil.

Referências bibliográficas

- Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/>, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. [database on the Internet].
- Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36):6251-66.
- Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess*. 2010; 14(Suppl. 2):71-79.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2010. Disponível em: <www.amb.org.br/teste/cbhpmp/cbhpmp_5a_ed.pdf>. Acesso em: ??
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor) – Versão 20/06/2011. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 21 Jun. 2011.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13; 358(11):1160-74.
- D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20 Suppl 4:68-70.
- Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: A systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010 Sep 8. [IMCOMPLETO?]
- Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2004 Jul 28; 292(4):470-84.
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Jul; 8(7):740-801.
- Evidências – Base de dados de pacientes oncológicos 2010 [data on file].
- Fernandes RA et al. Palliative care for cancer patients in Brazil. ISPOR 2008.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1>. Acesso em: ??

- Inca – Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2009. 98p.
- Lee JS, et al. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. Abstract PRS4.
- Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar; 45(4):601-7.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24; 362(25):2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb; 11(2):121-8.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
- NSCLC — Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1; 26(28):4617-25.
- Revista Simpro. Versão março/2011.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10; 346(2):92-8.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5):587-95.
- Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10; 27(20):3277-83.

Avaliação intertemporal da eficiência das microrregiões de saúde de Minas Gerais após a adoção do Plano de Desenvolvimento Regional

Evaluation of the intertemporal efficiency of health microregions of Minas Gerais since the adoption of the Regional Development Plan

Samuel José de Castro Vieira¹, Thiago Costa Soares¹

Palavras-chave:

economia, saúde, eficiência.

Keywords:

economics, health, efficiency.

RESUMO

O estado de Minas Gerais alterou o plano estadual de saúde no tocante ao direcionamento dos investimentos dos serviços, a fim de melhorar o atendimento à população a partir da maior autonomia das microrregiões polo. Nesse sentido, este estudo se propôs a analisar os indicadores de eficiência da saúde das microrregiões mineiras nos anos de 2002-2010. Para isso, utilizou-se a técnica de Análise Envoltória de Dados (DEA), por meio do índice de Malmquist, que permite avaliar a evolução da eficiência técnica das unidades analisadas. Constata-se pelo Índice de Malmquist uma redução na produtividade total dos fatores (PTF) em Minas Gerais. Como conclusão, ratifica-se a importância da ação do estado no melhoramento do padrão tecnológico dos atendimentos de saúde, mas salienta-se o acompanhamento sistêmico do mesmo, no que diz respeito aos padrões técnicos das microrregiões.

ABSTRACT

Minas Gerais altered the state health plan in the direction of investment services in order to improve the direct care to the population from the increase autonomy of micro-regions pole. Thus, this study was to analyze the efficiency indicators of the health of micro-regions in the years of 2002-2010. For this, we used the technique of Data Envelopment Analysis (DEA) through the Malmquist index, which allows us to evaluate the evolution of technical efficiency of production services. The Malmquist shows that there is a reduction in Total Factor Productivity (TFP) in Minas Gerais. In conclusion, it confirms the importance of state action to improve the technological standard of health care, but we emphasize the importance of monitoring system to follow the technical standards of the micro-regions.

Introdução

A reflexão sobre a eficiência no provimento de serviços de saúde à população é extremamente importante para a ciência econômica, seja porque é possível estudar a competência dos gestores políticos na alocação dos recursos públicos, seja porque a saúde da população *per si* se traduz em um indicador importante de bem-estar social. Somado a isso, uma população saudável melhora a produtividade regional, o que causa impacto no crescimento da produção de bens e serviços e, consequen-

temente, torna a produtividade uma *proxy* importante na avaliação do grau de desenvolvimento econômico de uma sociedade.

A Constituição Federal de 1988, em sua Seção II define que “A saúde é direito de todos e dever do Estado”. O SUS (Sistema Único de Saúde), portanto, foi criado com o objetivo de direcionar as ações de financiamento dos gastos com a saúde. A partir desse momento, os gestores políticos passaram a ter como meta, em tese, o acesso universal e igualitário aos serviços de saúde, como forma de reduzir as desigualdades regionais e sociais.

Recebido em: 09/08/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1. Programa de pós-graduação em Economia Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – Minas Gerais

Instituição onde o estudo foi realizado: UFV - Universidade Federal de Viçosa

Fonte de financiamento: CAPES

Endereço para correspondência: Av. P.H. Rolfs, S/No - Depto de Economia – Campus UFV – CEP: 36.570-000 – e-mail: samueljcvieira@gmail.com, e-mail: thiago_sofia@hotmail.com

O governo federal, estados e municípios são responsáveis pelo financiamento dos serviços de saúde e, com a aprovação da emenda nº 29/2000, obrigados a vincular um percentual de recursos orçamentários para que estes serviços possam ser oferecidos. No entanto, segundo o Ministério da Saúde, o governo federal ainda responde por mais de 60% dos recursos destinados à promoção da saúde, que em sua maioria, são administrados pelos municípios.

A descentralização promovida pela reforma do Sistema de Saúde Brasileiro, assim como em vários países do mundo, trouxe aumento de eficiência alocativa, de qualidade e de transparência na prestação dos serviços, devido principalmente à proximidade entre os usuários e as autoridades responsáveis pelas tomadas de decisões (Santos *et al.*, 2006). Contudo, muitos problemas surgiram da municipalização dos serviços de saúde impulsionados pela Constituição Federal de 1988, principalmente perdas de escopo, escala e a fragmentação dos serviços. Nesse contexto, o estado de Minas Gerais modificou o plano estadual de saúde, direcionando investimentos na regionalização dos serviços em torno de microrregiões polo, onde teoricamente haveria maior controle e garantia de serviços de melhor qualidade:

O Plano Diretor de Regionalização "PDR" divide o estado de Minas Gerais em 13 macrorregiões sanitárias, com 18 cidades-polo, e 75 microrregiões sanitárias. Tal agrupamento foi estabelecido em consenso com as três esferas de governo (Municípios, Estado e União), com base em conceitos, critérios e metodologias próprias. A partir daí, estabeleceram-se referenciais para a organização dos serviços conforme a densidade tecnológica possível por nível e as necessidades em cada uma delas. Foi observada, ainda, a otimização dos recursos financeiros, de forma a atender a um maior número de pessoas, sem, no entanto, gerar desperdícios. – PDR/MG

O PDR é, então, uma estratégia de regionalização de redes intermunicipais de saúde e pretende conferir racionalidade à oferta de serviços, organizando-os em uma rede hierárquica, sem, contudo, negligenciar a equidade no acesso. Para tanto, o plano adotou os princípios de economia de escala e escopo, acesso e qualidade da atenção à saúde (Oliveira, 2007).

Conforme assumido pelo PDR, a economia de escala permite a minimização de custos a partir do aumento do número de atendimentos (tamanho da unidade de assistência). No entanto, vale ressaltar que esta dimensão das economias de escala é restrita às chamadas economias internas de escala. As economias internas de escala, assumidas pelo modelo adotado pelo estado têm um limite na curva de custos, a partir do qual a eficiência produtiva só é garantida por meio de economias de escopo, ou seja, da minimização dos custos via ampliação do conjunto de serviços oferecidos, melhorando as instalações e equipamentos existentes (Oliveira, 2007).

Desse modo, este trabalho pretende identificar as desigualdades regionais entre as unidades de provimento assistencial à saúde de Minas Gerais, por meio do método computacional de variação intertemporal da eficiência. Para isso, a metodologia utilizada foi a Análise Envoltória de Dados (DEA), com a aplicação do índice de Malmquist para as microrregiões mineiras nos anos de 2002 e 2010.

Além da introdução, esse estudo possui mais quatro seções. Na segunda, são discutidos os conceitos de eficiência. Na terceira, apresenta-se o método de estimação dos escores de eficiência. Na quarta, são apresentados os principais resultados e análises. Já na quinta seção são apresentadas as principais conclusões.

Medidas de eficiência

A função de produção

Seja $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^p$ que denota um vetor (1 x p) de inputs, $\mathbf{y} \in \mathbb{R}_+^q$ que denota um vetor (1 x q) de outputs e $\mathbf{z} \in \mathbb{R}_+^r$ que denota um vetor (1 x r) de variáveis ambientais. Assumindo que o conjunto de observações $\mathcal{S}_n = (\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i, \mathbf{z}_i)_{i=1}^n$ são realizações de variáveis aleatórias identicamente distribuídas com função de densidade de probabilidade conjunta definida por $f(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \mathbf{z})$, podemos escrever a função de produção contida no conjunto de produção $\mathcal{P} \subset \mathbb{R}_+^{p+q}$, como:

$$\mathcal{P} = \{(\mathbf{x}, \mathbf{y}) | \mathbf{x} \text{ pode produzir } \mathbf{y}\}^1 \quad (1)$$

Nesse contexto, \mathbf{y} indica todas as combinações de fatores produzidos por unidade de tempo e \mathbf{x} os seus respectivos insumos. Dependendo do formato da função de produção (1), pode-se encontrar variação nos retornos de escala dos fatores produzidos. É comum que a maioria dos processos de alocação de recursos produtivos se subdivida em retornos crescentes de escala, constantes e decrescentes.

Ainda associado à análise da função de produção (1), pode-se decompor algumas características relevantes. Certamente duas delas são: (i) a que define a produtividade total dos fatores de produção e (ii) a sua eficiência. Ambas se relacionam com a alocação de menos insumos para gerar mais produtos e estão ligadas fundamentalmente ao axioma de minimização de custos.

A eficiência técnica está intimamente relacionada aos resultados de diferentes DMU's (*Decision Making Units*), em termos da produção efetivamente realizada se comparada com a que seria mais adequada, caso exista alguma unidade líder de eficiência (*benchmarking*). A produtividade por sua vez se relaciona com a forma de utilização dos recursos produtivos, sendo definida pelo quociente da produção pelo insumo

¹ As variáveis ambientais \mathbf{z} "não são" independentes de (\mathbf{x}, \mathbf{y}) . Elas representam alguns fatores que se relacionam às estimativas da eficiência, mas de maneira indireta (Simar e Wilson, 2003).

empregado. Há ainda um terceiro conceito que relaciona a eficácia da produção que está ligado apenas ao atendimento do objetivo visado como meta produtiva.

Os conceitos de eficiência e produtividade citados, no entanto, são diferentes, haja vista que uma DMU pode produzir exatamente sobre o limite da fronteira de produção definido no conjunto de produção de mercado, ou abaixo dela. Assim existem duas formas de se elevar a produtividade de uma DMU:

A primeira refere-se a melhorias na tecnologia utilizada pelas firmas. Essa mudança tecnológica é representada por um deslocamento para cima da fronteira de produção. A segunda refere-se à implementação de procedimentos, tal como a melhoria no nível educacional, para garantir o uso de tecnologias já existentes de forma mais eficiente. (Ferreira e Gomes, 2009).

Assim o crescimento da produtividade pode ser obtido por progresso técnico ou por melhorias em relação à eficiência. A Figura 1 demonstra a relação entre a produtividade e a eficiência técnica

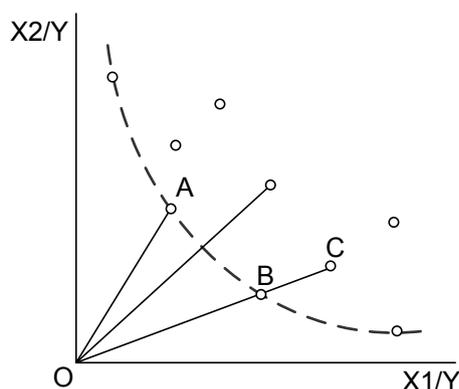


Figura 1: Produtividade e eficiência técnica.

Os pontos que estão sobre a fronteira pontilhada são considerados eficientes ($OA/OA = OB/OB = 1$) e os que estão acima dela possuem algum grau de ineficiência técnica, já que a razão $OB/OC < 1$. A figura abaixo demonstra uma função de produção genérica com rendimentos crescentes de escala até o ponto A:

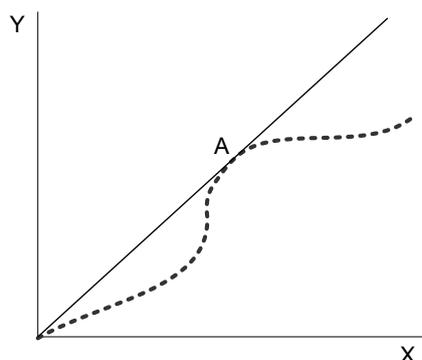


Figura 2: Retornos à produção.

Na Figura 2, pode-se ver que para o conjunto de possibilidades de produção, os valores de $Y(x)$ que estão sobre a fronteira pontilhada serão considerados tecnicamente eficientes e os que estão abaixo desta curva, não. Em linhas gerais,

(...) A ideia básica consiste em separar a eficiência em dois componentes: eficiência técnica, que reflete a habilidade da firma em obter máximo produto, dado um conjunto de insumos; e eficiência alocativa, que reflete a habilidade da firma em utilizar os insumos em proporções ótimas, dados seus preços relativos. Essas duas medidas são combinadas para se obter uma medida de eficiência econômica total. (Santos et al., 2006)

Em termos matemáticos, a medida de eficiência técnica de uma DMU arbitrária pode ser tomada com relação à função de produção pela fronteira envoltória da Figura 2, a partir do conjunto formado pelo seu limite superior:

$$\delta_0 = \delta(x_0, y_0 | \mathcal{P}) \equiv \sup\{\delta | (x_0, y_0) \in \mathcal{P}, \delta > 0\} \quad (2)$$

Esta medida pode ser tomada com base na orientação do insumo (minimização dos insumos), ou orientação produto (maximização do produto). Caso os rendimentos sejam constantes de escala, as medidas da orientação ao insumo serão as mesmas que as de orientação ao produto; caso os rendimentos sejam variáveis, estas medidas serão diferentes.

Metodologia

Análise envoltória de dados

A metodologia empregada neste estudo baseia-se no DEA (*Data Envelopment Analysis*), que é uma ferramenta não paramétrica com base na programação matemática linear para estimar a fronteira das possibilidades de produção. Em geral, consideram-se vários insumos (p) e vários produtos (q). Seja o modelo envoltório equivalente ao abordado na Figura 1, agora orientado ao produto, definido pela Figura 3:

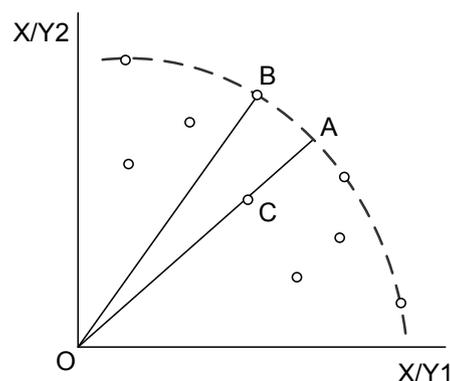


Figura 3: Orientação produto.

Ao contrário da fronteira convexa da orientação a insumo, a orientação a produto possui uma fronteira côncava, mantendo os insumos constantes e variando os produtos. De modo geral, um produtor ineficiente precisa aumentar a quantidade de produtos fazendo com que sua eficiência convirja para fronteira aumentando a distância OC até OA.

Seja uma firma que utiliza um determinado insumo X para produzir Y_1 e Y_2 no ponto C. Uma vez que C não está sobre a fronteira de possibilidade de produção, a produção é tecnicamente ineficiente, como já foi dito. O aumento percentual dos produtos em relação à utilização dos insumos deve então ser dado pela razão: $E_T = \frac{OC}{OA}$, onde E_T é a eficiência técnica orientada a produto, sendo $0 < \frac{OC}{OA} < 1$.

Quando ao tipo de retornos à escala, Charnes, Cooper e Rodes (1978) desenvolveram um modelo de retornos constantes de escala (modelo CCR), que anos mais tarde, Banker Charnes e Cooper (1984) o generalizaram, considerando retornos variáveis de escala (modelo BCC²). A Figura 3 apresenta a visualização gráfica de ambos os modelos:

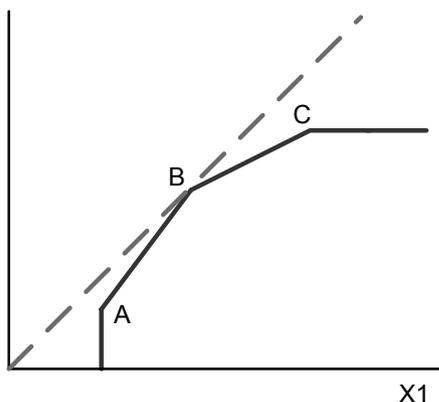


Figura 4: Modelo CCR e BCC.

A linha pontilhada na Figura 3 representa retornos constantes de escala (modelo CCR) e a linha contínua, os retornos variáveis de escala (modelo BCC). Nota-se que entre os pontos A e B, o modelo contínuo apresenta retornos crescentes de escala e entre os pontos B e C, retornos decrescentes de escala.

Neste estudo, necessita-se diferenciar a pura eficiência técnica e as variações de escala, uma vez que se assume algum ganho na eficiência de escala quando o governo do estado de Minas Gerais adotou o Plano Mineiro de Desenvolvimento Integrado.

O modelo DEA básico com orientação ao produto e retornos variáveis de escala pode ser escrito da seguinte forma, de acordo com Banker *et al.* (1994) e Ferreira e Gomes (2009):

$$\begin{aligned} & \text{MAX}_{\phi, \lambda} \phi^5 \\ \text{s. a. } & -\phi y'_i + \sum y_i \lambda_i \geq 0 \\ & x'_i - \sum x_i \lambda_i \geq 0 \\ & \sum \lambda_i = 1, \lambda \geq 0 \end{aligned} \quad (3)$$

Em que y'_i é um vetor (1 x q) de quantidades de produto da i-ésima DMU; x'_i é um vetor (1 x p) de quantidades de insumo da i-ésima DMU. O Problema de Programação Linear (PPL) apresentado em (3) é resolvido n vezes, uma vez para cada DMU, e, como resultado, apresenta os valores de ϕ e λ . Conforme mencionado, $\theta = 1/\phi$ é o escore de eficiência da DMU sob análise, e λ caso a DMU seja ineficiente, os valores que fornecem os “pares referenciais” daquela unidade, ou seja, as DMUs eficientes que serviram de referência (ou *benchmark*) para a DMU ineficiente.

Há ainda neste caso a separação entre as eficiências de escala e técnica (se comparado ao modelo de retornos constantes):

$$ET_{rc} = ET_{rv} + E_{esc} \quad (4)$$

O modelo acima pode ser empregado no estudo da variação intertemporal da eficiência. De acordo com Farre *et al.* (1994), pode-se analisar modelos de dados em painel na aplicação do modelo BCC/VRS com o cálculo do Índice de Malmquist.

Por não necessitar de informações acerca dos preços, o índice de Malmquist é respaldado em trabalhos empíricos que analisam mudanças na Produtividade Total dos Fatores (PTF), através de modelos DEA³. Para medir a mudança na PTF entre dois períodos de tempo por DEA/Malmquist, Farre *et al.* (1994), demonstraram que a função distância, implícita no índice era a recíproca da medida de eficiência técnica proposta por Farrell (1957), assim puderam decompor a mudança na PTF em (i) mudança na eficiência (efeito emparelhamento) e (ii) mudança tecnológica (efeito de deslocamento da fronteira)

O efeito emparelhamento pode ser mensurado pela proporção da mudança na eficiência entre dois períodos t e t+1, segundo a expressão matemática:

$$\text{Emparelhamento} = \frac{\theta^{t+1}(X^{t+1}, Y^{t+1})}{\theta^t(X^t, Y^t)} \quad (5)$$

Se o *emparelhamento* for (> 1) a eficiência técnica entre os períodos pode ser considerada crescente, se for (< 1), considera-se o inverso. Já se for (= 1) a eficiência técnica entre os períodos se mantém constante. O efeito deslocamento mede o progresso tecnológico entre os dois períodos, t e t+1, representado pelo deslocamento da fronteira eficiente. Assim, mede-se

2 Também chamado de VRS.

3 Ver Ferreira e Gomes (2009).

para uma DMU arbitrária a média das duas medidas de eficiência tomadas em relação ao deslocamento intertemporal da fronteira, matematicamente pode-se escrever:

$$Deslocamento = \left\{ \frac{\theta^t(X^{t+1}, Y^{t+1})}{\theta^{t+1}(X^{t+1}, Y^{t+1})} \times \frac{\theta^t(X^t, Y^t)}{\theta^{t+1}(X^t, Y^t)} \right\}^{1/2} \quad (6)$$

Nesse caso, se o deslocamento (> 1), há indícios de aumento no progresso; se (< 1), regresso tecnológico. Se for (=1), considera-o constante. De posse dessas informações, pode-se definir o índice de Malmquist:

$$M^{t,t+1} = \frac{d^{t+1}(X^{t+1}, Y^{t+1})}{d^t(X^t, Y^t)} \times \left\{ \frac{d^t(X^{t+1}, Y^{t+1})}{d^{t+1}(X^{t+1}, Y^{t+1})} \times \frac{d^t(X^t, Y^t)}{d^{t+1}(X^t, Y^t)} \right\}^{1/2} \quad (7)$$

Os modelos DEA podem ser descritos como se segue:

$d^{t+1}(X^{t+1}, Y^{t+1}) = MAX_{\phi, \lambda} \phi$ S. A: $-\phi y'_{i,t+1} + \sum y_{i,t+1} \lambda_i \geq 0$ $x'_{i,t+1} - \sum x_{i,t+1} \lambda_i \geq 0$ $\sum \lambda_i = 1, \lambda \geq 0$	$d^t(X^t, Y^t) = MAX_{\phi, \lambda} \phi$ S. A: $-\phi y'_{i,t} + \sum y_{i,t} \lambda_i \geq 0$ $x'_{i,t} - \sum x_{i,t} \lambda_i \geq 0$ $\sum \lambda_i = 1, \lambda \geq 0$
$d^t(X^{t+1}, Y^{t+1}) = MAX_{\phi, \lambda} \phi$ S. A: $-\phi y'_{i,t+1} + \sum y_{i,t} \lambda_i \geq 0$ $x'_{i,t+1} - \sum x_{i,t} \lambda_i \geq 0$ $\sum \lambda_i = 1, \lambda \geq 0$	$d^{t+1}(X^t, Y^t) = MAX_{\phi, \lambda} \phi$ S. A: $-\phi y'_{i,t} + \sum y_{i,t+1} \lambda_i \geq 0$ $x'_{i,t} - \sum x_{i,t+1} \lambda_i \geq 0$ $\sum \lambda_i = 1, \lambda \geq 0$

Cálculo dos índices de procedimentos especializados e de exames

Índices são considerados ferramentas para identificar variações, comportamentos e tendências. Assim, para agregar de maneira precisa as informações multidimensionais acerca dos atendimentos especializados e dos exames das microrregiões mineiras, fez-se o uso da Análise Fatorial (AF) (Soares e Zabot, 2011).

Para isso, seja $X = [X_1, X_2, \dots, X_n]$ um vetor de variáveis. Essas variáveis podem ser expressas através da combinação linear de fatores comuns. Em termos matriciais, tem-se

$$X_{p,1} = L_{p,m} F_{m,1} + \varepsilon_{p,1} \quad (8)$$

onde X é o vetor de variáveis originais, L a matriz de cargas fatoriais, F o vetor de fatores comuns e ε o vetor de erros aleatórios. Não há correlação entre F e ε , e suas esperanças individuais são nulas; a variância dos fatores de F é igual a 1 e a matriz de covariância é igual à unidade. Estes dois argumentos implicam que não há correlação dos resíduos no modelo e que os fatores comuns não são correlacionados.

A matriz de cargas fatoriais é estimada pela matriz de correlações, via decomposição espectral de acordo com a equação (9):

$$R_{p \times p} \approx \sum_{i=1}^p \hat{\lambda}_i \hat{e}_i \hat{e}'_i + \Psi \quad (9)$$

A comunalidade, nesse aspecto, pode ser definida então como o somatório das cargas fatoriais ao quadrado, conforme a equação (10), em que h^2 é a parcela da variância da variável explicada pelos fatores comuns:

$$h^2 = l_{j,1}^2 + l_{j,2}^2 + \dots + l_{j,r}^2 \quad (10)$$

Para testar a qualidade do ajustamento dos fatores, utilizou-se nesse estudo o índice de Kaiser-Maier-Orkin (KMO) e o teste de Bartlett:

$$KMO = \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p r_{i,j}^2}{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p r_{i,j}^2 + \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p a_{i,j}^2} \quad (11)$$

onde $r_{i,j}^2$ e $a_{i,j}^2$ são os coeficientes de correlação simples.

$$Bartlett = - \left[n - \frac{1}{6} (2p + 11) \right] \left[\sum_{j=1}^p \ln(\lambda_j) \right] \sim X_{(1/2)p(p-1)}^2 \quad (12)$$

Os critérios utilizados para a escolha do número de fatores foi o valor da raiz característica e a correlação da variável com o próprio fator. Sendo assim, o índice parcial foi dado pela equação (13):

$$Índice\ parcial = \left(\sum_{i=1}^n F_i^2 \right)^{1/2} \quad (13)$$

Com o índice parcial, estimou-se os pesos de cada uma das variáveis que compõem o índice utilizando o teste de Wald, através da regressão por Mínimos Quadrados Ordinários (MQO), em que:

$$Índice\ (parcial) = f(X_1, X_2, \dots, X_p) \quad (14)$$

Após a estimação dos pesos, o índice total se deu pela multiplicação dos mesmos pelos valores brutos das variáveis utilizadas. Por último, utilizou-se um método de normalização a fim de reposicionar os coeficientes em um intervalo que varia de zero a um, conforme indica a equação (15):

$$Índice = \frac{(X_i - M_{min})}{(M_{max} - M_{min})} \quad (15)$$

Cálculo do modelo de segundo estágio

Para isolar os efeitos das variáveis ambientais no modelo proposto, estima-se um segundo estágio, como proposto por Simar e Wilson (2005) pela regressão múltipla:

$$Y_i = E(Y|\delta X_i) = \beta_1 + \beta_2 \Delta \% X_i \quad (16)$$

Pode-se notar que Y é igual ao Índice de Malmquist e $\Delta\%X_i$, o vetor de variáveis ambientais, em termos da sua variação percentual.

Referente ao segundo período tem-se que a variação percentual nas variáveis instrumentais é:

$$\Delta\%X = \frac{X_{t+1} - X_t}{X_{t+1}} \quad (17)$$

Fonte de dados e variáveis

Os dados foram retirados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS), nos anos de 2002 e 2010⁴. Este artigo utiliza dados do DataSUS para 66 microrregiões, para que se permita a comparação intertemporal da eficiência pelos dados disponíveis no *site* do Ministério da Saúde. Somente em 2011 passa-se a ter os dados referentes às 75 microrregiões. O resumo das variáveis pode ser visualizado no Quadro 1:

Quadro 1: Variáveis

Sigla	Variável	Tipo
Vins	Valor pago pelos insumos (materiais de consumo/manutenção)	<i>Input</i>
Vprof	Valor dos serviços profissionais	<i>Input</i>
Vint	Valor pago pelas internações (média/alta complexidade)	<i>Input</i>
Int	Número de internações (média/alta complexidade)	<i>Output</i>
Amb	Produção ambulatorial (média/alta complexidade, valor aprovado)	<i>Output</i>
Dospl	Doses aplicadas de vacinas	<i>Output</i>
Fae	Fator de atendimentos especializados: Atendimento a crianças menores de 3 anos Atendimento a gestantes no pré-natal Atendimento a portadores de HIV Atendimento a diabéticos Atendimento a hipertensos Atendimento a hansenianos Atendimento a tuberculosos	<i>Output</i>
Fex	Fator de exames: Exames de patologia clínica Exames radiodiagnósticos Exames citopatológicos Exames de ultrassonografia Outros exames	<i>Output</i>

Fonte: Elaborado pelos autores.

4 Estes dois períodos foram escolhidos para representarem o ano anterior à implantação do PDR e o ano mais recente após a sua implementação cujos dados são disponibilizados.

5 Este indicador individual é também chamado MSA.

Já as variáveis do segundo estágio podem ser visualizadas no Quadro 2:

Quadro 1: Variáveis ambientais

Sigla	Variável
EE	Energia elétrica: aumento percentual de domicílios com energia elétrica
AA	Abastecimento de água: aumento percentual de domicílios com abastecimento de água;
CE	Crianças na escola: aumento percentual de crianças de 7 a 14 anos na escola;
AD	Adultos alfabetizados: aumento percentual de adultos com mais de 15 anos alfabetizados

Fonte: Elaborado pelos autores

Resultados e discussão

Índice de Atendimentos Especializados e Exames

Os resultados da análise fatorial para a *proxy* de Atendimentos Especializados, no ano de 2002 e 2010, mostraram que apenas um fator explica 97,39% e 98,98% da variação total dos dados, respectivamente. O teste de Bartlett rejeitou a hipótese de que a matriz de correlações entre as variáveis seja uma matriz identidade a 1% para ambos os anos. Os principais resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Ajustamento do modelo para a *proxy* de atendimentos especializados

Ano	Fator	Raiz característica	Variância explicada pelo fator (%)	Variância acumulada (%)
2002	1	6,6647	97,39	97,39
2010	1	6,9091	98,98	98,98

Fonte: Elaborado pelos autores

O índice KMO para os anos de 2002 e 2010 foi de 0,8894 e 0,8976, respectivamente. Segundo Mingoti (2007), valores acima de 0,60 indicam que o modelo de análise fatorial é adequado para o tratamento das variáveis. Segundo o índice KMO individual,⁵ todas as variáveis apresentaram correlação acima de 0,8069 com o fator para ambos os anos, indicando bom grau de ajustamento.

Analogamente, considerou-se apenas um fator para a *proxy* de Exames para ambos os anos. A variância explicada pelo fator para o ano de 2002 foi de 99,09%, enquanto que para o ano de 2010 a variância explicada foi de 98,36%. Novamente, o teste de Bartlett rejeitou a hipótese de que a matriz de correlação entre as variáveis seja uma matriz identidade. O resumo do ajustamento pode ser visualizado pela Tabela 2.

Tabela 2: Ajustamento do modelo para a proxy de exames

Ano	Fator	Raiz característica	Variância explicada pelo fator (%)	Variância acumulada (%)
2002	1	3,5329	99,09	99,09
2010	1	4,4443	98,36	98,36

Fonte: Elaborado pelos autores

O índice KMO para os anos de 2002 e 2010 foi de 0,8270 e 0,8329, respectivamente. A análise é a mesma para o índice KMO da proxy de Atendimentos Especializados. O KMO individual mostrou que todas as variáveis possuem correlação maior que 0,7489 com o fator.

O teste de Wald para ambas as variáveis se mostrou significativo a 1% para explicar o peso dado às variáveis na formação dos indicadores. Para a proxy de Atendimentos Especializados, a variável que obteve maior peso na formação do indicador foi atendimento a tuberculosos. Já para a proxy de Exames, o peso maior foi atribuído aos exames de ultrassonografia.

Análise de eficiência

De acordo com a base de dados utilizada, avalia-se o efeito das políticas de regionalização dos serviços de saúde previstos no PDR com base na comparação intertemporal do ganho na produtividade dos fatores através do índice de Malmquist, para os períodos de 2002 e 2010.

Os resultados obtidos pelo modelo DEA/Malmquist podem ser sistematizados no mapa abaixo

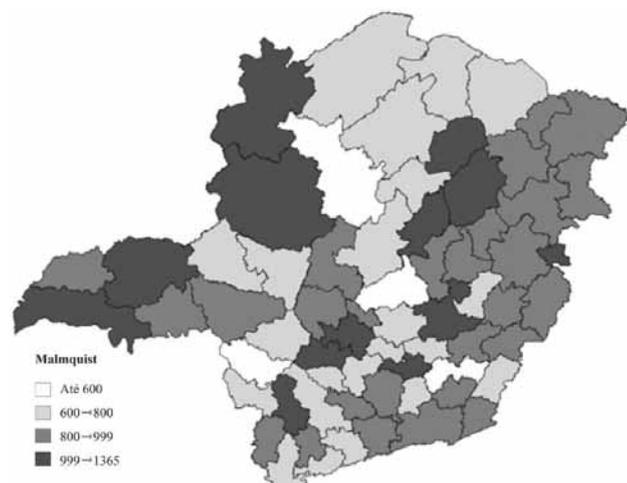


Figura 5: Índice de Malmquist para as microrregiões mineiras.

Nota-se que o mapa do Estado pode ser dividido em quatro grupos⁶ de microrregiões segundo o índice de Malmquist. Um primeiro grupo formado pelos municípios com índice de Malmquist de até 0,6. O segundo grupo com muni-

cípios com índice entre 0,6 e 0,8. O terceiro grupo com índice entre 0,8 e 1,0. O quarto com índice maior que 1,0. Cada um deles representados por uma escala em cinza, onde os tons mais escuros representam os maiores valores no indicador.

Destaca-se o grupo de microrregiões que apresentaram índice de Malmquist maior que 1, ou seja, aquelas que conseguiram elevar a produtividade total de fatores (PTF) nos serviços de média e alta complexidades entre 2002 e 2010, a saber: Unai, Paracatu, Grão Mogol, Diamantina, Capelinha, Uberlândia, Frutal, Itabira, Conselheiro Lafaiete, Mantena, Divinópolis, Formiga e Alfenas.

Um dos argumentos para a adoção no PMDI, na regionalização dos serviços de saúde de média e alta complexidades, é a melhoria das condições tecnológicas e dos equipamentos no nível microrregional, uma vez que o investimento concentrado geraria ganhos de escala e escopo. O resultado médio da componente de mudança tecnológica do índice de Malmquist indica que houve efetividade no deslocamento da fronteira produtiva, mostrando que os serviços microrregionalizados obtiveram melhoria tecnológica. Contudo observa-se que houve uma piora na média dos indicadores de mudança técnica, indicando um aprofundamento nos problemas de gestão dos recursos dentro das microrregiões.

A melhoria tecnológica, sem a correspondente melhoria técnica para a maioria das microrregiões, mostra que existem entraves de gestão nos consórcios intermunicipais de saúde. A melhoria observada nos retornos de escala do modelo VRS foi menor que 1 para maioria das regiões, indicando que a escala não tem de fato provocado mudança na melhoria da eficiência técnica, pelo contrário, talvez induza à sua diminuição.

Pode-se notar que o melhor aparelhamento dos hospitais, tanto em termos de capital físico quanto em termos de capital humano, tem deslocado a tecnologia, ou seja, melhorado a qualidade e a variedade dos serviços prestados à população, contudo, estes serviços não têm sido alocados de maneira ótima já que a melhoria na pura eficiência técnica foi praticamente nula na maioria das microrregiões.

De um modo geral os resultados do modelo demonstram que as administrações microrregionais não têm se preocupado em encontrar mecanismos que contenham o desperdício aprimorando, por exemplo, os processos de licitação, contratação de profissionais, racionalização de gastos e estabelecimento de metas de desempenho. Caso tais ações sejam melhor avaliadas espera-se que haja avanço na qualidade dos serviços de saúde prestados à população.

Este trabalho mostra, então, que compete aos gestores microrregionais de saúde a responsabilidade pela melhoria dos serviços, uma vez que o PMDI tem atingido as metas para a melhoria tecnológica, sem contudo, induzir mudanças na eficiência técnica dos serviços. Observa-se ainda que existem algumas regiões que possuem índices técnicos me-

⁶ Ver Tabela 4

lhores que os índices tecnológicos, as quais fogem à regra da média estadual. Nesses casos o governo do estado deve agir no sentido de proporcionar a melhora tecnológica destas regiões já que estas, em sua grande maioria, estão entre as mais pobres do estado.

As regiões mais ricas apresentaram escores de mudança tecnológica mais elevados do que as mais pobres, porém, tendem a apresentar escores de mudança técnica piores, o que leva a supor que exista sobreutilização de insumos nas regiões ricas em detrimento das mais carentes. No entanto, esta evidência não é forte. A média estadual dos índices de Malmquist regionais e demais coeficientes de mudança, podem ser descritos pela tabela a seguir.

Tabela 3: valores médios dos ajustes dos índices de Malmquist para as DMU's

	Malmquist	Mud. Tec	Mud. Tecno	Pur. ETéc	Mud. Eesc
Média estadual	0,868	0,779	1,114	0,984	0,792

Fonte: Elaborado pelos autores

Comparando estes resultados com as médias das variações percentuais das variáveis ambientais do modelo de segundo estágio, para cada DMU, nota-se que enquanto o índice de Malmquist para média estadual apresenta diminuição da produtividade total dos fatores dos serviços de saúde (<1) de média e alta complexidade, houve aumento percentual nos indicadores escolaridade, abastecimento de água e fornecimento de energia elétrica, evidenciando que o provimento dos serviços de saúde não acompanha a melhoria dos indicadores ambientais para a maioria das DMU's.

De fato, o modelo de segundo estágio proposto pela equação (16) não é significativo, indicando que as variáveis ambientais não explicam a variação do índice de Malmquist. De um modo geral não se pode, *a priori*, estabelecer uma relação causal entre as variáveis do modelo de segundo estágio e os índices de Malmquist estimados.

O modelo de segundo estágio não significativo mostra que a variação na qualidade do atendimento à saúde é endógena às ações dos gestores responsáveis, e, leva a crer que o desempenho econômico favorável de uma microrregião, no sentido de melhoria dos indicadores de escolaridade, abas-

tecimento de água e energia elétrica nada tem a ver com a melhoria dos serviços de saúde de média e alta complexidade prestados à população. Percebe-se que apesar do crescimento médio positivo de todos os indicadores ambientais, a melhoria dos serviços de atenção à saúde não acompanhou tal evolução.

Conclusão

De posse dos resultados deste estudo, pode-se concluir que a maioria das microrregiões mineiras enfrenta um grande desafio na direção da melhora da eficiência técnica na aplicação dos recursos para a promoção da saúde de média e alta complexidade. Tal resultado pode ser explicado pelos procedimentos internos adotados pelos gestores microrregionais de saúde, já que a maioria das microrregiões aparenta ainda sofrer com uma grave ineficiência técnica que tem se aprofundado. Enquanto o estado cresce, era de se esperar que os serviços de saúde acompanhassem esse processo, o que, de fato, não ocorre devido à piora da eficiência técnica.

O PMDI tem cumprido o seu papel de melhorar e ampliar o acesso a serviços com maior grau de complexidade tecnológica, mas falha em gerir os desperdícios de eficiência técnica. Um dos argumentos mais fortes na adoção do PMDI foi que as microrregiões poderiam oferecer serviços de média e alta complexidade com mais eficiência, contudo apesar de uma componente de mudança tecnológica favorável (em média) o seu produto com a componente mudança técnica (em média) ainda é desfavorável e torna o índice de Malmquist menor que 1, indicando que globalmente os serviços de saúde têm piorado no estado tornando indispensável o estabelecimento de metas de ajuste da eficiência técnica para as microrregiões.

Por fim, ratifica-se a importância de enfrentar as dificuldades regionais quanto à melhoria dos serviços de atenção à saúde de média e alta complexidade pela adoção de medidas que considerem a heterogeneidade entre as microrregiões. O caráter específico microrregional exige que as ações do estado sejam pensadas de maneira análoga. Para futuros estudos, sugere-se o aprimoramento das metas e o impacto do fluxo de pessoas entre as microrregiões na eficiência relativa das mesmas.

7 Ver Tabela 4

8 Ver resultados na Tabela 4

Tabela 4: Resultados do Modelo DEA/Malmquist:

Microrregião	Malmquist	Mud. Tec	Mud. Tecno	Pur. ETéc	Mud. Eesc
01 – Unai	1.195	1.062	1.126	1.061	1.001
02 – Paracatu	1.158	1.065	1.088	1.062	1.002
03 – Janaúria	0.781	1.000	0.781	1.000	1.000
04 – Janaúba	0.775	0.719	1.078	0.986	0.729
05 – Salinas	0.791	0.865	0.915	0.954	0.906
06 – Pirapora	0.810	0.753	1.077	0.932	0.807
07 - Montes Claros	0.751	0.565	1.329	0.963	0.587
08 - Grão Mogol	1.024	1.000	1.024	1.000	1.000
09 – Bocaiúva	0.787	0.906	0.869	0.895	1.013
10 – Diamantina	1.001	0.771	1.298	1.051	0.734
11 – Capelinha	1.043	1.141	0.914	1.095	1.042
12 – Araçuaí	0.886	0.997	0.888	1.053	0.947
13 - Pedra Azul	0.906	0.995	0.910	1.113	0.894
14 – Almenara	0.936	1.040	0.901	1.027	1.012
15 - Teófilo Otoni	0.913	0.737	1.239	0.997	0.739
16 – Nanuque	0.956	1.057	0.904	1.101	0.960
17 – Ituiutaba	0.953	0.706	1.349	0.912	0.775
18 – Uberlândia	1.048	0.622	1.685	1.000	0.622
19 – Patrocínio	0.711	0.734	0.969	0.866	0.847
20 - Patos de Minas	0.658	0.497	1.325	0.963	0.516
21 – Frutal	1.042	1.049	0.994	1.047	1.002
22 – Uberaba	0.884	0.525	1.683	0.879	0.597
23 – Araxá	0.845	0.864	0.978	0.961	0.899
24 - Três Marias	0.874	0.989	0.884	0.993	0.996
25 – Curvelo	0.689	0.631	1.091	1.093	0.577
26 - Bom Despacho	0.901	1.020	0.883	1.054	0.967
27 - Sete Lagoas	0.920	0.716	1.285	0.979	0.731
28 - Conc. M. Dentro	0.918	1.015	0.904	1.000	1.015
29 - Pará de Minas	0.899	0.850	1.058	1.007	0.844
30 - B Horizonte	0.734	0.403	1.821	1.000	0.403
31 – Itabira	1.026	0.850	1.206	1.000	0.850
32 – Itaguara	0.769	0.971	0.792	1.000	0.971
33 - Ouro Preto	0.795	0.723	1.099	0.849	0.852
34 - Cons. Lafaiete	1.004	0.833	1.206	1.000	0.833
35 – Guanhães	0.898	0.998	0.900	1.109	0.900
36 – Peçanha	0.911	1.032	0.882	1.074	0.961
37 - Gov. Valadares	0.921	0.686	1.343	1.000	0.686
38 – Mantena	1.045	1.183	0.883	1.000	1.183

39 – Ipatinga	0.718	0.602	1.192	0.989	0.609
40 – Caratinga	0.829	0.707	1.174	1.000	0.707
41 – Aimorés	0.898	0.970	0.926	0.971	0.999
42 – Piuí	0.692	0.766	0.903	0.828	0.925
43 – Divinópolis	1.274	0.813	1.567	1.121	0.725
44 – Formiga	1.342	1.000	1.342	1.000	1.000
45 – Campo Belo	0.779	0.705	1.104	0.716	0.985
46 – Oliveira	0.776	0.864	0.897	0.897	0.963
47 – Passos	0.820	0.581	1.413	0.960	0.605
48 – S. Seb. Paraíso	0.712	0.719	0.990	0.850	0.846
49 – Alfenas	1.365	0.928	1.471	1.198	0.775
50 – Varginha	0.709	0.490	1.448	0.945	0.518
51 – P. Caldas	0.913	0.706	1.292	0.936	0.755
52 – P. Alegre	0.757	0.584	1.296	0.825	0.708
53 – S Rita Sapucaí	0.925	0.977	0.947	1.028	0.950
54 – S. Lourenço	0.654	0.626	1.045	0.931	0.673
55 – Andrelândia	0.968	0.974	0.994	1.018	0.957
56 – Itajubá	0.784	0.785	0.998	0.949	0.827
57 – Lavras	0.802	0.626	1.281	0.946	0.661
58 – S J del Rei	0.917	0.688	1.333	0.964	0.714
59 – Barbacena	0.747	0.570	1.311	1.010	0.564
60 – Ponte Nova	0.849	0.686	1.239	0.943	0.727
61 – Manhuaçu	0.877	0.681	1.288	0.980	0.695
62 – Viçosa	0.556	0.545	1.019	0.778	0.701
63 – Muriaé	0.742	0.626	1.185	1.031	0.607
64 – Ubá	0.839	0.799	1.050	1.238	0.646
65 – Juiz de Fora	0.814	0.514	1.583	1.121	0.459
66 – Cataguases	0.918	0.789	1.162	0.972	0.813

Fonte: Elaborado pelos autores

Tabela 5: Resultados do segundo estágio:

	D%CE	D%AD	D%AA	D%EE	C
Coef.	0.117	0.063	-0.522	0.322	0.910
Desv. Pad.	0.185	0.671	0.420	0.618	0.095
P – Valor	0.528	0.925	0.218	0.604	0.000
Prob > F	0.753				

Fonte: Elaborado pelos autores

Referências bibliográficas

- Banker, R.D., Charnes, H., Cooper, W.W. Some models for estimating technical and scale inefficiencies in data envelopment analysis. *Management Science*, n. 9, v. 30, p. 1078-1092, 1984.
- Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília: Senado Federal, Centro Gráfico, 1988. 292 p.
- Charnes, A., Cooper, W.W., Lewin, A.Y., Seiford, L.M. *Data envelopment analysis: theory, methodology, and application*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1994. 513p.
- Färe, R., Grosskopf, S., Norris, M., Zhang, Z. Productivity growth, technical progress, and efficiency change in industrialized countries. *American Economic Review*, v.84, p.66-83, 1994.
- Farrel, M.J. The measurement of productive efficiency. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A, part III*, p. 253-290, 1957.
- Gomes, A.P., Baptista, A.J.M.S. Análise envoltória de dados: conceitos e modelos básicos. IN: Santos, M.L., Vieira, W.C. (Eds). *Métodos quantitativos em economia*. Viçosa: UFV, 2004. p. 121-160.
- Gomes, A.P.; Ferreira, C.M.C. Análise envoltória de dados: teoria, modelos e aplicações. Viçosa: UFV, 2009. 349p.
- Gomes, A. P.; Ferreira, C.M.C. Cuidados ao calcular a eficiência na produção de Leite. XLV Congresso da SOBER, 2007.
- Lobo, M.S.C. et al. Influência de Fatores Ambientais na eficiência de Hospitais de Ensino. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2011 jan-mar; 20(1):37-45
- Minas Gerais. Secretaria de Estado de Planejamento (SEPLAG). Plano Mineiro de Desenvolvimento Integrado – PMDI 2007-2023. 2007. Disponível em: <<http://www.planejamento.mg.gov.br/governo/publicacoes/arquivos/>>.
- Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Metodologia de alocação equitativa de recursos: uma proposta para Minas Gerais. Mônica Viegas Andrade et al. Belo Horizonte: 2004. 63p.m
- Mingoti, S.A. Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada. Belo Horizonte: EDUEFMG, 2005.
- Oliveira, A.C. Ensaio sobre a atenção pública à saúde em Minas Gerais. Dissertação de Mestrado, Cedeplar, 2007
- Oliveira, R.G. Análise de custo-benefício. IN: Biderman, C.; Arvate, P. (orgs.) *Economia do setor público no Brasil*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 321-338.
- Pestana, M. Mendes, E.V. Pacto de Gestão: da municipalização autárquica à regionalização cooperativa. Disponível em: <www.saude.mg.br>.
- Simar, L. Wilson, P.W. Estimation and inference in two-stage, semi parametric models of production processes. *Journal of Econometrics*, 2007.
- Soares, T.C. Zabot, U.C. Aplicação da Análise Envoltória de Dados a Partir do Índice de Criminalidade Para as mesorregiões Catarinenses. Encontro de Economia Catarinense, 2011.

Economic assessment of major depressive disorder treatment using different therapeutic classes at ISSSTE

Jocelyn Ramírez¹, Héctor Dueñas¹, Rosa-María Galindo²

Keywords:

economic assessment, depression, Mexico

SUMMARY

Objective: The objective of the present study was to determine the cost-effectiveness associated with three therapeutic classes for treating major depressive disorder (MDD) from the public health-care payer perspective in Mexico. **Methodology:** To evaluate health and cost outcomes, a previously published decision model was adapted in order to reflect the usual MDD treatment practice at the Institute for Social Security and Services for State Workers in Mexico (ISSSTE) during a 3-months time horizon. The three therapeutic classes included in the present analysis were: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Tricyclic Antidepressants (TCA) and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI). Only direct medical costs were considered either generic drugs or brand-name antidepressants with patent protection were analyzed. All costs are expressed in 2010 US dollars (Exchange Rate 1 US: 12.50 MXN pesos). **Results:** Within the three therapeutic classes assessed, expected value for one patient with each three options was distributed as follows: \$5,001; \$4,215; \$4,078 for SSRI, TCA, and SNRI, respectively. The alternative with a greater expected remission rate was the SNRI class. For every thousand patients treated with SNRI, TCA, and SSRI, 725, 718, and 665 patients are expected to achieve remission, respectively. For every thousand patients treated with SNRI instead of TCA, there will be \$ 68,272 cost savings over a period of 3 months. Likewise, when compared with SSRI, savings generated by SNRI are more than \$ 367,437 for every thousand treated patients. **Conclusion:** The results of the present analysis suggest that SNRI as a therapeutic class in the treatment of MDD represent a dominant strategy.

Introduction

Evidence shows that depression is among the most common health-related conditions that increase lost productivity costs (McCunney RJ, 2001; Fautrel B & Guillemin F, 2001; Riedel JE, 2002; Berndt ER *et al*, 2000; Greenberg PE *et al*, 1993; Simon GE *et al*, 2000; Simon GE *et al*, 2001), mainly due to its high prevalence and associated comorbidities. Although workers with depression show up at work, their productivity is substantially decreased by this condition (Stewart WF *et al*, 2003).

Prevalence of depression

The diagnosis of major depressive disorder (MDD) is based on the presence of depression and anhedonia during the same two-week period, and the presence of any of the following five symptoms most of the day: (i) depression; (ii) pronounced decrease of interest or pleasure in activities; (iii) significant weight loss or weight gain, without a diet; (iv) insomnia

or hypersomnia; (v) restlessness/psychomotor retardation; (vi) fatigue or loss of energy; (vii) low or excessive self-esteem, or inappropriate guilt (viii) slowed thinking or decreased concentration; and (ix) frequent thoughts of death, dying or suicide (American Psychiatric Association, 2000). Clinical recognition of the disease is frequently complicated by the need to take the specific time to recognize it, and by the frequent physical symptoms, especially pain, in the presentation of depression (Muñoz R *et al*, 2005). Major Depressive Disorder is a frequent disease at all levels of the healthcare system.

Major depressive disorder is a psychiatric condition associated to psychological, behavioral, physical symptoms and a significant comorbidity, affecting 340 million people worldwide (Greden GF, 2003). According to the National Psychiatric Epidemiology Survey 2003, 9.1% of the overall Mexican population experiences an Affective Disorder at least once in

Received on: 19/07/2011 Approved for publication on: 07/11/2011

1. Eli Lilly and Company Mexico, S.A. de C.V., 2. At the time the study, the author worked at Eli Lilly and Company Mexico

Institution where the study was developed: ISSSTE Institute for Social Security and Services for State Workers in Mexico

Financing: this study was sponsored by Eli Lilly de Mexico S.A de C.V

Corresponding author: Jocelyn Ramírez - Barranca del Muerto 329. 1st Floor, Col. B. Juarez. Mexico City, DF, Zip Code 03900

their lifetime; Depressive Disorder represented 5.7% of these cases (Medina-Mora ME *et al*, 2003).

Impact of depression on health

The World Health Organization (WHO) defines Major Depressive Disorder as a chronic disease for reasons such as: high rate of relapse and recurrence (Salomon DA *et al*, 2000), frequent phenomenon due to different circumstances related to therapeutic compliance, as well as frequent residual symptoms occurring despite of therapy with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) (Greco T *et al*, 2004; Thase ME *et al*, 1992; Judd LL *et al*, 2000). Chronicity in depression involves important disturbances in the quality of life of patients and their relatives, their productivity and school performance (Miller IW, 1998), and is directly related to increased use of alcohol, drug abuse and greater use of institutional and private health services (Ronald C *et al*, 2003). In addition, an increase in morbidity and mortality has been shown in different MDD related diseases: strokes (Everson SA *et al*, 1998), myocardial infarction (Frasure-Smith N, 1993), diabetes and AIDS (Lustman PJ *et al*, 2000; De Groot M *et al*, 2001; Ickovics JR *et al*, 2001).

Depression treatment

The efficacy rate reported by the largest practical trial conducted to date, STAR-D (Sequenced Treatment Alternatives for Depression), is 30% for citalopram (40 mg daily), which represents the prototype of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), the efficacy rate that can be expected in regular practice conditions with this therapeutic class (Trivadi *et al*, 2006).

Evidence suggests that efficacy rates of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) are higher than antidepressants that act on one single neurotransmission circuit (Thase ME *et al*, 2001; Tran P *et al*, 2003; Machado M & Einarson TR, 2010). Thus, it is important to establish the cost-effectiveness relationship of these drugs in order to measure what this difference in efficacy rates means for the healthcare system.

According to the World Health Organization (WHO) depression is related, to a large extent, to the burden associated with nonfatal, negative health results (World Health Organization). In 2000, depressive disorders were estimated to affect more women (4930 in 10,000) than men (3199 in 100,000), representing the fourth cause of disease burden in women, and the seventh in men, worldwide (Ustün TB *et al*, 2004). Finally, MDD is one of the causes that generates a greater number of life years lost due to disability (World Health Organization, 2005).

A great part of literature has documented that depression represents a substantial burden to society (Zeiss AM & Lewinsohn PM, 1988; Broadhead WE *et al*, 1990; Rhode P *et*

al, 1990). One of the most recent documents evaluating total costs associated with MDD estimates that the annual costs per patient (2005 values, in US \$) were significantly lower in stable patients (US\$ 6,215) than in intermediate patients (US\$ 7,317) and unstable patients (US\$ 9,948; $p > 0.001$) (Birnbaum HG *et al*, 2009).

For all these reasons, the decision process involving antidepressants therapy is very important in the Mexican healthcare system since the first prescription decision should consider the evidence of efficacy; and direct and indirect costs of treatment related to consequences of the relapse cycle of depression.

A recent meta-analysis (Machado M *et al*, 2007a) assessed different classes of antidepressants, SSRI, SNRI and tricyclic antidepressants (TCA), considering the results of 15 head-to-head, randomized studies with 2,458 patients. Remission was considered the primary efficacy measurement, and was determined by a score ≤ 7 in the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), or ≤ 12 in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Results showed that SNRI are placed as a strategy with the best remission rates (statistically significant both for outpatient and inpatient management) with 49%; followed by TCA with 44.1%; and SSRI, with 37.7%. SNRI also had the lowest discontinuation rates (26.1% versus 28.4% for SSRI, and 35.7% for TCA), suggesting superior benefit for the treatment of major depressive disorder (MDD).

Another economic assessment (Machado M *et al*, 2007b), developed with the purpose to determine the cost-effectiveness relationship of three antidepressant classes for the treatment of MDD in Brazil, assuming a 6-month treatment period, reported that SNRI represent a predominant strategy (offering greater efficacy at lower price), compared with SSRI and TCA.

Due to the increased pressure on healthcare expenses, resulting from current changes, it is appropriate to assess the health economic profile of new therapeutic options, aiming to optimize the use of healthcare resources and make expenses efficient, obtaining better results to benefit the population. The purpose of this study was to estimate the cost-effectiveness relationship of three therapeutic classes used in the treatment of MDD patients: SSRI, SNRI, and TCA, from the perspective of the ISSSTE.

Methodology

As established in the objectives of this study, it is necessary to carry out an assessment that compares two or more alternatives, considering both costs and consequences (Drummond MF *et al*, 1999). Therefore a full economic assessment or, more specifically, a cost-effectiveness assessment, is presented.

Target population

Patients ≥ 18 years of age diagnosed with moderate to severe MDD, with a score of 19 in HAMD scale, or a ≥ 18 score in the MADRS, without associated comorbidities or concomitant medications were analyzed.

Alternatives to be compared

The different types of antidepressants were classified according to their therapeutic class, as follows.

- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI): citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline.
- Tricyclic antidepressants (TCA): amitriptyline and imipramine
- Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI): duloxetine and venlafaxine

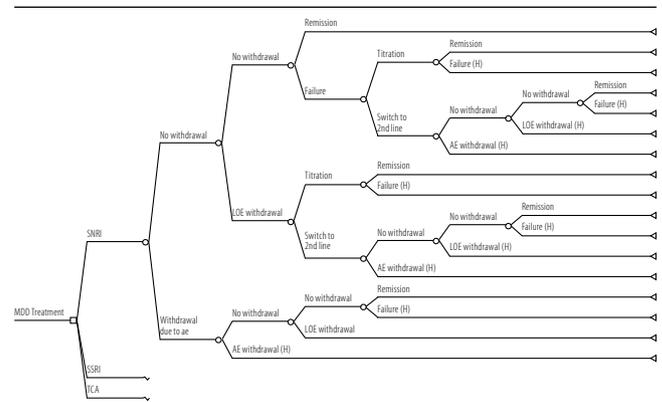
Cost-Effectiveness Analysis

A cost-effectiveness analysis of MDD treatment was developed considering the prescription of different antidepressants and the different therapeutic classes, SSRI, SNRI, and TCA.

For the economic assessment, a previously developed decision model (Machado M *et al*, 2007b) was adapted. In order to reflect the usual treatment practice of MDD treatment at the Institute for Social Security and Services for State Workers (ISSSTE), the treatment as well as transition probabilities of hypothetical patients from one class to another, were validated with a panel of experts including doctors from ISSSTE, using the Delphi methodology.

As MDD treatment in this study considered a 3-month period, a decision tree was used to evaluate health outcomes (this decision model is recommended in literature when short-term health results are analyzed), which is the best way to characterize the consequences and alternatives to represent the course of this type of patients (Raskati K, 2009; Drummond MF *et al*, 2008; DOF, 2010).

Figure 1 shows the structure of the decision tree used to assess both the cost results and cost effectiveness expected from MDD treatment. As it can be observed in Figure 1, the model shows 8 different paths defining possible outcomes from patients under treatment, considering the discontinuation rate due to intolerable adverse events (AE), remission, treatment failure and change in treatment. The probabilities of presenting these outcomes were determined by the efficacy reported in clinical trials, and were subsequently validated with an ISSSTE expert panel using the Delphi methodology. It was assumed that there was a 50% probability for hypothetical patients to require dose titration or changing to second line treatment in case of an inappropriate response to first line treatment. In addition, it was assumed that discontinuation due to AE would occur in the first two weeks of



MDD=Major depressive disorder; SNRI=Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI= Selective serotonin reuptake inhibitors; TCA=Tricyclic antidepressants ;(H)=Hospitalization; AE=Adverse events; LE=Lack of efficacy. SSRI and TCA arms have the same treatment regimen and outcomes. Figure adapted from Machado *et al*. 2007

Figure 1. Decision tree used in the three therapeutic classes in the treatment of MDD.

treatment, discontinuation due to lack of efficacy and remission, would occur four weeks after the treatment started. For those patients requiring hospitalization (in case of secondary therapeutic failure), an average stay of 28 days was assumed, and after this period patients would achieve clinical remission.

According to the panel of experts on MDD treatment, patients were monitored for a period of at least 4-6 weeks after initial treatment. Each time a patient started therapy (primary or secondary) and did not discontinue treatment, four visits to the second and third level specialist were considered before defining whether therapy had been successful. In case of discontinuation due to AE, patients would receive two weeks of treatment and five visits to the specialist before switching to another therapy. Since AE experienced by patients using antidepressants are minor (clinical grade 1-2; e.g., dry mouth, nausea, dizziness, headache, sweating, etc.), their costs were not included in this model.

According to recommendations of the expert panel, treatment algorithm considered for patients in the model was described as follows: patients treated with SNRI received SSRI as second line treatment; patients treated with SSRI received TCA as second line treatment; and those patients receiving TCA as first line therapy were switched to SSRI treatment.

Costs

Since the objective of this study was to assess the costs of antidepressants in ISSSTE, only direct medical costs were evaluated, including: i) acquisition costs of the therapeutic class, ii) additional expenses due to lack of efficacy or medical care related to AE; and iii) additional expenses due to treatment discontinuation. The costs of procedures and services were obtained

ned using the unit price list according to the level of care published in the Mexican Federal Official Gazette (Diario Oficial de la Federación in 2010) (DOF, 2010); prices of the medication were obtained in the Government Purchase website COMPRA-NET. All prices and costs are expressed in 2010 US dollars.

In order to conduct the cost analysis according to the therapeutic class, a weekly mean dose for treatment was established for each class, as well as a weekly maximum mean dose, consistent with the prescribing information for each strategy. This dose was used for remissions with dose titration, and the value was multiplied by the cost per milligram corresponding to each medication, and the average of these values determined the price per therapeutic class. (Table 1).

Health outcomes

According to the model, discontinuation, remission, failure, hospitalization and change of treatment parameters were derived from items that have been published in the literature (Machado M *et al*, 2007b). In addition, the likelihood of change in treatment was validated by the panel of experts. The primary efficacy endpoint was remission rate defined as; i) score ≤ 7 in HAMD, or ii) score ≤ 12 in MADRS, measured ≥ 6 weeks after starting the therapy. A secondary efficacy endpoint was treatment tolerability, measured as discontinuation rate for AE and lack of efficacy.

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis is required, since there is uncertainty concerning the estimations conducted in the construction of the decision models. Maximum and minimum values of costs are used as well as the probabilities within the decision model to determine the range of the results. Enough variability should be allowed to reflect realistic variations in the values (Rascati K, 2009). The deterministic approach to sensitivity deterministic consisted of a series of univariate analyses. Results are presented in a tornado diagram. Analyses were conducted in the TreeAge Pro Suite 2010[®] software (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA)

Results (Base case)

Within the three therapeutic classes assessed, expected cost for one patient treated with each of the three options were \$5,001; \$4,215; \$4,078 for SSRI, TCA, and SNRI, respectively. The alternative with greater expected remission rate was the SNRI class.

For each thousand patients treated with SNRI instead of TCA, there would be \$68,272 cost savings over a period of 3 months. Likewise, when compared with SSRI, savings generated by SNRI were more than \$367,437 for every thousand treated patients.

Table 1. Cost of medications and doses used in the economic assessment (2010 USD)

	Capsules	Mg	Price/mg	DDD Average	DDD Maximum Average	Cost/week	Maximum cost/week
SNRI							
Duloxetine	28	60	\$ 0.036	60	120	\$ 15.0	\$ 29.9
Venlafaxine	10	75	\$ 0.028	150	225	\$ 29.2	\$ 43.8
Average			\$ -			\$ 22.1	\$ 36.9
SSRI							
			\$ -				
Citalopram	14	20	\$ 0.034	20	60	\$ 4.7	\$ 14.2
Escitalopram	14	10	\$ 0.243	10	20	\$ 17.0	\$ 34.0
Fluoxetine	14	20	\$ 0.002	20	80	\$ 0.2	\$ 1.0
Paroxetine	10	20	\$ 0.064	20	50	\$ 9.0	\$ 22.6
Sertraline	14	50	\$ 0.005	50	200	\$ 1.9	\$ 7.7
Average			\$ -			\$ 6.6	\$ 15.9
TCA							
			\$ -				
Amitriptiline	20	25	\$ 0.001	150	200	\$ 1.2	\$ 1.6
Imipramine	20	25	\$ 0.002	150	200	\$ 2.0	\$ 2.7
Average			\$ -			\$ 1.6	\$ 2.1

*Defined daily dose; †Milligrams: Exchange Rate: 1USD:12.50 MXN Pesos

Source: Transparence portal of Mexican Institute of Social Security (IMSS)

Table II. Parameters used in the decision analytic model (2010, USD)

Parameter	Base case	Minimum value	Maximum value	Reference
Probability of Tx discontinuation due to AE				
SNRI	0.103	0.063	0.143	
SSRI	0.083	0.047	0.119	(Machado M <i>et al</i> , 2007a)
TCA	0.198	0.136	0.261	
Probability of remission				
SNRI	0.49	0.407	0.573	
SSRI	0.377	0.269	0.486	(Machado M <i>et al</i> , 2007a)
TCA	0.441	0.354	0.527	
Probability of discontinuation due to LE				
SNRI	0.062	0.028	0.096	
SSRI	0.072	0.032	0.111	(Machado M <i>et al</i> , 2007a)
TCA	0.099	0.029	0.169	
Probability of change to second line treatment	0.5	0.5 – 1.00	Beta	(Machado M <i>et al</i> , 2007a)
Treatment cost data (2010 USD)				
SNRI	22	29.48	36.88	
SSRI	6.6	11.24	15.92	
TCA	1.6	1.88	2.16	
Additional cost in patients with Intolerable AE or LE	109	98.06	119.85	

Tx: Treatment; AE: Adverse events; LE: Lack of efficacy; SNRI=Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI= Selective serotonin reuptake inhibitors; TCA: Tricyclic antidepressants. Exchange Rate: 1USD:12.50 MXN Pesos

Results of TCA administration costs were significantly lower than those of SNRI. However, superior efficacy of SNRI provided a better cost-effectiveness ratio.

Sensitivity analysis

For the sensitivity analysis, results of a meta-analysis update (Machado M & Einarson TR, 2010) were considered for the scenario. These data were not considered for the base case analysis, as this comparison does not include the TCA group. Figure 2 shows the result of the sensitivity analysis in the Tornado Cost-Effectiveness Ratio diagram. The Tornado analysis compares the impact of several univariate sensibility analyses involving all variables. However, for simplification purposes, only those of greater impact on the results are shown, represented by the first bar, i.e., for SNRI versus SSRI, it is the probability of remission using TCA. For SNRI versus TCA, it is the probability of discontinuation due to SNRI adverse events. In both cases, the variable that plays an important role is the probability of change in treatment resulting from a partial

Table III. Cost-effectiveness study results (2010 USD)

Strategy	Cost†	Effectiveness‡*	ICER
SNRI	\$4,078,659	649	Baseline
SSRI	\$4,215,944	585	Dominated‡
TCA	\$5,001,560	602	Dominated‡

†Expressed by 1,000 patients. *Expressed as the number of patients who achieved remission rate. ‡More expensive and less effective strategy. Exchange Rate: 1USD:12.50 MXN Pesos

response that was assumed (50%) for all therapeutic classes. The range shown in the left box corresponds to the values expected for each parameter.

Discussion

The result of this analysis suggests that the SNRI group, as a therapeutic class for MDD management, is a strategy that provides greater effectiveness at a lower cost, i.e., a

dominant alternative. More importantly, the prices of medications considered within the TCA therapeutic class are generic, thus the price of a generic is regarded in the analysis. However, due to the effectiveness associated to SNRI, it is observed that in the long run the costs associated to this group are significantly lower. These results are similar to those presented by Machado *et al.*, where SNRI are presented as a dominant therapy, associated to a better response rate defined as the expected remission rate compared to the SSRI and TCA groups.

To date, no complete economic assessments of MDD therapeutic classes have been found in Mexico. However, published information on assessments performed in other countries is extensive. Most of these analyses use clinical response rate as the primary efficacy measurement. However, in this study, clinical remission rate was used, which is the fundamental efficacy measurement in the treatment of MDD.

References

- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth ed. 2000, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Birnbaum HG, Ben-Hamadi R, Greenberg PE, Hsieh M, Tang J, Reygrobellet C. Determinants of direct cost differences among US employees with major depressive disorders using antidepressants. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(6):507-17
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford, Oxford University Press, 2007, pp 22-23.
- Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2524-8.
- Costos unitarios por nivel de atención médica para el año 2010. Diario Oficial de la Federación 18 de mayo del 2010. Disponible en línea: <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/4D2C6F5A-2B87-483C-9B8F-F142B70669F2/0/4134.pdf>
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford:Oxford University Press; 1999.
- Fautrel B, Guillemin F. Cost of illness studies in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:121-126.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression Following Myocardial Infarction, Impact on 6-Month Survival. *JAMA*. 1993;270(15):1819-1825
- Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med*. 2004;19(8):813-818
- Greden GF. Physical Symptoms in Depression: Unmet Needs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003, 64 (Suppl. 7),5-11.
- Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:405-418.
- Jeannette R. Ickovics, Merle E. Hamburger, David Vlahov, Ellie E. Schoenbaum, Paula Schuman, Robert J. Boland, Janet Moore, Mortality, CD4 Cell Count Decline, and Depressive Symptoms Among HIV-Seropositive Women. *JAMA*. 2001;285(11):1466-1474
- Judd LL, et al. Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness? *Am J Psychiatry*. 2000.; 157: 1501-1504.
- Lustman P J, Anderson R J, Freedland K E, de Groot M, Carney R M, Clouse R E. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* July 2000 vol. 23 no. 7 934-942
- Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010. 35 Apr(2), pages 177-188.
- a) Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1825-37.
- b) Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(11):979-90.
- Mary de Groot, Ryan Anderson, Kenneth E. Freedland, Ray E. Clouse and Patrick J. Lustman, Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 63:619-630 (2001)
- McCunney RJ. Health and productivity: a role for occupational health professionals. *J Occup Environ Med*. 2001;43:30-35.
- Medina-Mora ME, Borges G, Lara Muñoz C, et al. Prevalencia de Trastornos Mentales y Uso de Servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*. 2003, 26(4),1-16.
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998. 59(11):608-619.
- Muñoz R, McBride ME, Brnabic JM, Carlos J. López, Luiz Alberto B. Hetem, Ricardo Secin, Héctor J. Dueñas. Major depressive disorder in Latin America: The relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*. 2005. 86 93-98.
- Pierre V. Tran, Frank P. Bymaster, Robert K. McNamara, and William Z. Potter, Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23: 78-86.
- Rascati K. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 136-137.
- Riedel JE, Baase C, Hymel P, Lynch W, Dreisbach S, Peterson KW. Preventing Disease and Promoting Health: Impact on Productivity. Scottsdale, Ariz:Institute for Health and Productivity Management;2001.
- Rohde P, Lewinsohn PM, Tilton M, Seeley JR. 58. Dimensionality of coping and its relation to depression. *J Pers Soc Psychol*. 1990 Mar;58(3):499-511.
- Ronald C. Kessler, Patricia Berglund, Olga Demler, MS, Robert Jin, MA, Doreen Koretz, Kathleen R. Merikangas, A. John Rush, MD, Ellen E. Walters, MS, Philip S. Wang, The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*. 2003.289:3095-3105.
- Simon GE, Barber C, Birnbaum HG, et al. Depression and work productivity: the comparative costs of treatment versus nontreatment. *J Occup Environ Med*.2001;43:2-9.
- Simon GE, Revicki D, Heiligenstein J, et al. Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry*.2000;22:153-162.
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, Endicott J. Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2000. 157:229-233
- Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3135-44.
- Susan A. Everson, Robert E. Roberts, Debbie E. Goldberg, George A. Kaplan, Depressive Symptoms and Increased Risk of Stroke Mortality Over a 29-Year Period. *Arch Intern Med*. 1998.;158:1133-1138.
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL Meta-analysis of SSRI and Venlafaxine efficacy in double blind, placebo controlled trials. *British Journal of Psychiatry* (2001) 178, 234-241.
- Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T and Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry*. 1992.; 149:1046-1052
- Trivedi, A. John Rush, Stephen R. Wisniewski, Andrew A. Nierenberg, Diane Warden, Louise Ritz, Grayson Norquist, Robert H. Howland, Barry Lebowitz, Patrick J. McGrath, Kathy Shores-Wilson, Melanie M. Biggs, G. K. Balasubramani, and Maurizio Fava, Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *Am J Psychiatry*. 2006.163:28-4.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:386-92.
- World Health Organization, Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates. Disponible en <http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002revised/en/index.html>.2005
- World Health Organization. Burden of disease. Disponible en: http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/2FACBCE6-0713-4604-BCF1-2BE9B6E83AC9/0/11_Chapter6BurdenofDisease.pdf
- Zeiss AM, Lewinsohn PM. Enduring deficits after remissions of depression: a test of the scar hypothesis. *Behav Res Ther*. 1988;26(2):151-8.

Análise de custo-efetividade do undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) como terapia de reposição de testosterona (TRT) para pacientes com distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no Brasil

Cost-effectiveness analysis of intra muscular testosterone undecanoate (IM-TU) as testosterone replacement therapy (TRT) for androgen deficiency in the aging male (ADAM) and diabetes mellitus type 2 (DM2) patients in Brazil

Alessandra Pimentel da Silva¹, Natália Bolzachini Santoni¹, Camila Pepe², Luciano Paladini³

Palavras-chave:

custos e análise de custo, undecilato de testosterona, hipogonadismo, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares

Keywords:

cost and cost-analysis, testosterone undecanoate, hypogonadism, diabetes mellitus, type 2, cardiovascular diseases

RESUMO

Objetivo: Determinar a custo-efetividade do TRT com UT-IM comparado ao placebo em pacientes com DAEM e DM2 no sistema privado brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvida análise de custo-efetividade baseada em um modelo de Markov. Dados epidemiológicos e de eficácia derivaram de revisão da literatura (RL). Apenas custos médicos diretos foram considerados. Se disponível, custos dos eventos clínicos (EC) foram obtidos de estudos de custo da doença. Se não, diretrizes brasileiras determinaram os recursos utilizados para tratar os EC. Custos e benefícios foram descontados a 5%aa. Desfechos foram expressos como EC. Análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi conduzida para avaliar a robustez do modelo. O período de tempo analisado foi *lifetime*. **Resultados:** Apesar da ausência de estudos avaliando diretamente o impacto do UT-IM na redução de eventos cardiovasculares, a RL mostrou uma favorável influência nos marcadores intermediários da doença cardiovascular, o que sugere que UT-IM tem efeito clinicamente relevante em pacientes em risco, especialmente pacientes com síndrome metabólica e/ou DM2. A análise mostrou maior benefício clínico e custo para UT-IM. Considerando 100 pacientes, ocorrem 75,2EC e 140,0EC, com gasto de R\$34.120 e R\$23.489 com UT-IM e placebo, respectivamente. Resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$16.390/EC evitado. ASP demonstrou que em 83,2% das simulações UT-IM foi mais efetivo com maior custo e em 16,8% foi dominante comparado a placebo. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que UT-IM tem efeito clinicamente relevante na redução de EC, sendo muito custo-efetivo para o tratamento do DAEM em pacientes com DM2 considerando uma disposição a pagar de R\$19.016/EC evitado (PIB per-capita brasileiro).

ABSTRACT

Objectives: To determine the cost-effectiveness of TRT with IM-TU compared with placebo for patients with ADAM and DM2 in Brazilian Private Healthcare System. **Methods:** The study was a cost-effectiveness analysis based on Markov modeling. Epidemiological and efficacy data derived from a critical appraisal of the scientific literature. Only direct medical costs were considered. If available, costs of clinical events (CE) were obtained from burden of disease studies. If not, Brazilian official guidelines determined the resources used to treat the CE. Costs and benefits were discounted at 5% yearly. Outcomes were expressed as CE. Probability sensitivity analysis (PSA) was conducted to assess model robustness. Life time horizon was analyzed. **Results:** The systematic review showed that

Recebido em: 02/08/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1 Bayer SA, São Paulo, Brasil, 2 Medinsight, São Paulo, Brasil, 3 Medinsight&Evidências, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight

Fontes de financiamento: este estudo foi financiado por Bayer S/A - São Paulo - SP - Brasil

Congressos onde o estudo foi apresentado: HTAI 2011 – Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza, Endereço: Rua Hollywood, 330 – Brooklin – CEP 04564 004 – São Paulo – SP, Telefone: 55 11 5041 1308, email: camilapepe@medinsight.com

although the absence of studies directly evaluating the impact of IM-TU on cardiovascular events, their favorable influence on cardiovascular disease intermediate markers suggests that IM-TU may have clinically relevant effect in patients at risk, especially in patients with metabolic syndrome and/or DM2. The analysis showed higher clinical benefits and costs for IM-TU. Considering 100 patients, 75.2CE and 140.0CE occurred with a spent of R\$34,120 and R\$23,489 with IM-TU and placebo, respectively, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$16,390/CE avoided. PSA demonstrated that in 83.2% of the simulations IM-TU was more effective with higher cost and in 16.8% of the simulations IM-TU was dominant compared to placebo. **Conclusion:** Our study demonstrated that IM-TU have clinically relevant effect in reducing CE being highly cost-effective for ADAM treatment in patients with DM2 at willingness-to-pay beyond R\$19,016/CE avoided (Brazilian GDP per-capita).

Introdução

O distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) tem sido descrito como uma síndrome clínica e bioquímica, caracterizada por baixos níveis de testosterona. Temos duas diretrizes clínicas que classificam os pacientes com baixo nível de testosterona de forma diferente: a) nível de testosterona total inferiores a 9,8-10,4 nmol/L (Bhasin *et al.*, 2010); b) nível de testosterona total inferiores a 8 nmol/L ou entre 8-12 nmol/L com testosterona livre inferior a 225 pmol/L (Wang *et al.*, 2009). Em ambas as diretrizes os níveis de testosterona devem estar associados a sintomas como redução de libido, disfunção erétil e redução de força muscular que, embora não específicos, aumentam a suspeita da presença de DAEM (Wang *et al.*, 2009; Bhasin *et al.*, 2010). Enquanto a prevalência de baixos níveis de testosterona tem sido descrita como cerca de 20%, em homens acima de 60 anos de idade, e 50%, em homens com idade acima de 80 anos, (Harman *et al.*, 2001) a prevalência observada do DAEM (clínico-laboratorial) varia de 7,1%, em homens com idade entre 48 e 59 anos, até 22,8%, em homens com idade entre 70 e 79 anos, com incidência de 12,3 casos/1.000 indivíduos entre 40 e 70 anos de idade por ano (Araujo *et al.*, 2004).

Além do impacto em redução da função sexual e vitalidade, estudos transversais e longitudinais têm associado DAEM a maior risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (Ding *et al.*, 2006; Corona *et al.*, 2010) e síndrome metabólica (Corona *et al.*, 2011) que, por sua vez, são fatores de risco para mortalidade cardiovascular e global (Hu *et al.*, 2004; Galassi *et al.*, 2006; Mottillo *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2010). A associação direta entre baixos níveis de testosterona e doença cardiovascular tem observações mais controversas, mas com tendência a uma relação presente (Shabsigh *et al.*, 2005; Khaw *et al.*, 2007).

A terapia de reposição de testosterona (TRT) está bem estabelecida como intervenção efetiva na melhora de sintomas como perda de libido e disfunção erétil (Bhasin *et al.*, 2010). O objetivo deste estudo é realizar revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança da TRT com undecilato de testosterona intramuscular (UT-IM) com o objetivo principal de avaliar o efeito da TRT com UT-IM sobre eventos cardiovasculares e sobre fatores de risco cardiovascular em homens com DAEM. Além disso, determinar a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário do emprego de UT-IM em pacientes com DAEM em comparação ao placebo, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Métodos

Revisão sistemática da literatura

Foi desenvolvida revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do emprego de UT-IM em pacientes com DAEM com o objetivo de identificar uma possível correlação entre o uso de UT-IM com a redução de eventos cardiovasculares.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline até 11/02/2011 a fim de se identificar estudos clínicos, prospectivos, randomizados e controlados e revisões sistemáticas da literatura com metanálise avaliando o uso de reposição de testosterona com UT-IM. Os desfechos de interesse foram efetividade (por exemplo: mortalidade, eventos cardiovasculares e melhora dos parâmetros metabólicos) e segurança. Foram selecionados apenas estudos publicados em língua inglesa.

Análise de custo-efetividade

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do UT-IM

em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Uso de recursos e custos de tratamento

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

Custos unitários de medicamentos foram obtidos da lista CMED (CMED, 2011), foram utilizados o preço fábrica com 18% de ICMS. Os custos de procedimentos e exames foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2011). As diárias de hospitalizações foram extraídas do Boletim Proahsa 57 (Boletim Proahsa, 2011).

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

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida no mesmo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. A análise de sensibilidade objetiva identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo. Análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada para validar os resultados dessa avaliação econômica.

Análise de impacto orçamentário

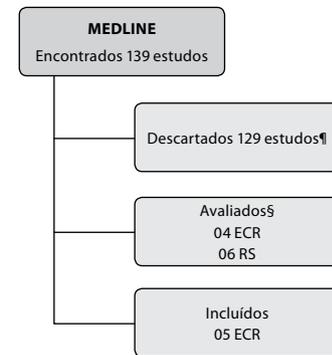
As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são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

Resultados

Revisão sistemática da literatura

O fluxo de seleção de estudos está descrito na Figura 1.

Um estudo clínico randomizado (ECR) (Kalinchenko *et al.*, 2010) recrutou homens com idade entre 35 e 70 anos com DAEM (definido como nível de testosterona total <350 ng/



¶Principais motivos exclusão: não ser ECR, ser revisão narrativa (não sistemática) da literatura, população sem hipogonadismo, população feminina, outras formas de TRT (ex.: transdérmica, oral), avaliação de outros desfechos que não os pré-definidos (ex.: função erétil, sintomas depressivos), língua da publicação (ex.: alemão, chinês). Um ECR foi excluído, pois incluiu pacientes com hipogonadismo (21/70 na amostra total) mas não reportou dados específicos para o grupo (Caminiti *et al.*, 2009).

§Avaliados: quatro ECR (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010) e seis revisões sistemáticas (RS) da literatura sobre efetividade/segurança da TRT (Whitsel *et al.*, 2001; Calof *et al.*, 2005; Isidori *et al.*, 2005; Shabsigh *et al.*, 2005; Haddad *et al.*, 2007; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010) – um ECR elegível adicional (Agle Dahl *et al.*, 2008) foi identificado a partir da avaliação dessas revisões.

Figura 1 – Fluxo de seleção dos estudos.

dL ou testosterona livre <225 pmol/L) e diagnóstico de síndrome metabólica (definida como presença de três ou mais dos seguintes critérios da International Diabetes Federation: obesidade central; hipertrigliceridemia ou tratamento específico para esta alteração; baixo nível de HDL ou tratamento específico para esta condição; hipertensão arterial sistólica (HAS) elevada; hiperglicemia ou diagnóstico prévio de DM2 – 30,8% dos pacientes do estudo apresentavam DM2 e 26% utilizavam medicamentos antidiabéticos). No total, 113 indivíduos foram alocados para receber 1.000 mg de UT-IM e 71 para receber placebo nas semanas 0, 6, 18 e 30; todos os participantes receberam recomendações por escrito para melhorar os hábitos dietéticos e de atividade física. Os desfechos primários foram análise de medidas de composição corpórea (peso, circunferência abdominal, razão entre circunferência da cintura e do quadril, avaliação lipídica, como colesterol total, LDL, HDL e triglicérides). No início do estudo ambos os grupos eram equilibrados com relação às características clínicas e demográficas relevantes. O uso de agentes hipolipemiantes, anti-hipertensivos e antidiabéticos, nos indivíduos que faziam uso destes, foi mantido em doses constantes durante o estudo. Entre as semanas 0 e 30 do estudo, o emprego de UT-IM em comparação a placebo resultou em aumento nos níveis séricos de testosterona e em significativas reduções no índice de massa corporal (IMC), peso corporal, circunferência abdominal, razão entre circunferência da cintura e do quadril e na avaliação de resistência à insulina pelo modelo Homeostasis Model Assessment (HOMA). UT-IM se

Tabela 1– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT* (Kalinchenko *et al.*, 2010)

	IMC (Kg/ m ²)	Peso (Kg)	Razão			Glicemia jejum (mM)	Colesterol total (mM)	LDL (mM)	HDL (mM)	TG (mM)	PCR (mg/L)
			circunferência cintura:quadril	HOMA							
UT	-1,32	-4,31	-0,027	-1,49	-0,37	-0,24	-0,39	0,076	-0,32	-10	
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	
Placebo	-0,11	-0,4	-0,013	0,2	-0,1	-0,1	-0,16	0,003	-0,15	9	
	(p<.001)	(p<.001)	(p=.04)	(p=.04)	(p=.23)	(p=.32)	(p=.07)	(p=.17)	(p=.46)	(p<.001)	

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e a semana 30 do estudo; o teste de significância se refere à evolução dos grupos durante as 30 semanas do estudo.

Tabela 2– Dados de segurança de TU* (Kalinchenko *et al.*, 2010)

Tempo	Hemoglobina (g/L)			Hematócrito (%)			PSA total (µg/L)			Volume prostático (ml)		IPPS [†]		
	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30	LB	sem. 30	LB	sem. 18	sem. 30
UT	154	160	161	45,6	47,6	47,7	0,8	0,8	0,8	27,9	34	3,5	3	2,9
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	155	152	152	45,1	44,6	44,6	0,8	0,9	1,0	28,3	33,4	3,9	3,6	3,4
	p<.001			p<.001			p=.13			p=.45		p=.92		

*O teste de significância se refere à evolução dos grupos durante as 30 semanas do estudo.

LB = Linha de base

†IPPS = International Prostate Symptomatic Score

associou também a redução dos níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-1 β e de fator de necrose tumoral- α , sem influência sobre outros marcadores de inflamação (Tabela 1). Com relação à segurança, o uso de UT-IM gerou elevação nos níveis de hemoglobina, contagem de hemácias e hematócrito, mas os valores não excederam o limite superior dos níveis de referência. Não foram observadas diferenças entre UT-IM e placebo quanto aos níveis de PSA, ao volume prostático e ao *score* internacional de sintomas prostáticos (Tabela 2) (Kalinchenko *et al.*, 2010).

Outro estudo (Aversa *et al.*, 2010a) recrutou homens com idade entre 45 e 65 anos com DAEM (definido como testosterona total <11 nmol/L ou testosterona livre <250 pmol/L) associado à síndrome metabólica (definida pelos critérios NCEP-ATP III e International Diabetes Federation) e/ou DM2, sendo que 70% dos participantes apresentavam apenas síndrome metabólica e 30% apresentavam DM2 associado. Este estudo randomizou 50 indivíduos para receber 1.000 mg de UT-IM (n=40) nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas a partir de então ou placebo gel em aplicações diárias (n=10), com duração das intervenções de 24 meses. Os desfechos primários foram análise das variações do índice de resistência à insulina pelo modelo HOMA, da espessura íntima-média carotídea (CIMT) e da PCR de alta sensibilidade. Após 12 meses do estudo, o cegamento foi retirado, pois fora observada diferença significativa entre os grupos quanto aos desfechos primários (Tabela 3). Assim, todos os pacientes foram mantidos em terapia com UT-IM pelos 12 meses restantes. Após

os primeiros 12 meses de intervenção, o grupo UT-IM evoluiu com reduções significativas em outros desfechos, como nível de hemoglobina glicada A1c (A1c) e parâmetros antropométricos (circunferência abdominal e massa livre de gordura) (Tabela 3). Os efeitos metabólicos e antropométricos de UT-IM, observados em 12 meses, foram mantidos após 24 meses de intervenção, enquanto no grupo de pacientes que migrou de placebo para UT-IM, houve melhora do índice HOMA aos 24 meses de estudo. Quanto à segurança, UT-IM resultou em significativa elevação no nível de hemoglobina e no hematócrito após 12 meses, mas permanecendo estável, dentro dos limites de normalidade, após 24 meses (Tabela 4) (Aversa *et al.*, 2010a).

Outro ECR (Aversa *et al.*, 2010b) incluiu homens com idade entre 50 e 65 anos com DAEM (definido como presença de dois ou mais sintomas e nível de testosterona total <11 nmol/L ou testosterona livre <250 pmol/L) associado à síndrome metabólica (definida pelos critérios da International Diabetes Federation) e/ou DM2, sendo que 32,7% da amostra apresentava DM2 apenas e 26,9% apresentava DM2 associado à síndrome metabólica. Foram randomizados 52 pacientes para receber placebo transdérmico, UT-IM ou via oral (dose de 1.000 mg nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas a partir de então). Após seis meses, os indivíduos do grupo UT oral passavam a receber UT-IM por mais seis meses. Os grupos placebo e UT-IM eram mantidos sob tais intervenções por 12 meses. Os desfechos primários do estudo incluíram avaliação do índice HOMA, controle glicêmico e lipídico e

Tabela 3– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT (Aversa *et al.*, 2010a)

	Presença de Sd. Metabólica¶		HOMA*	A1c (%)*	Colesterol total (mg/dL)*	HDL (mg/dL)*	TG (mg/dL)*	Circunferência abdominal (cm)*	CIMT (mm)*	PCR alta sensibilidade (µg/ml)*
	BL	12m								
UT	100%	40%	-2,1	-0,2	-5	3	3	-8,5	-0,22	-0,45
vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	100%	90%	0,5	0,9	-15	3	9	-0,5	0,05	0,05
	p<.001		p=.001	p=.01	pNS	pNS	pNS	p=.0001	p=.0001	p=.001

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

¶Síndrome metabólica definida pelos critérios NCEP-ATP III

Tabela 4– Dados de segurança de UT (Aversa *et al.*, 2010a)

	Hemoglobina (mg/dL)*	Hematócrito (%)*	PSA total (ng/ml)*	Volume prostático (ml)*
UT	1,4	3,5	-0,02	0
vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	0,1	-0,3	-0,14	-0,5
	p=.005	p=.005	pNS	pNS

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

medidas antropométricas. A intervenção com UT-IM resultou em melhora na sensibilidade à insulina aos 6 e 12 meses em relação à linha de base. Os grupos placebo e UT oral não experimentaram alterações significativas nesse parâmetro, após 12 e 6 meses, respectivamente. Não foram observadas alterações significativas, em qualquer grupo, quanto à A1c, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol total e triglicérides (TG) (Tabela 5). Com relação à composição corpórea, apenas UT gerou redução em circunferência abdominal e aumento em massa livre de gordura. Os grupos recebendo tratamento ativo não evoluíram com variações significativas em PSA, volume prostático ou IPSS (International Prostate Symptomatic Score). Houve aumento significativo, em relação à linha de base, nos níveis de hematócrito e hemoglobina no grupo UT-IM em seis meses, com estabilização dentro dos limites da normalidade após 12 meses de intervenção. Outros desfechos analisados neste estudo foram o impacto das intervenções sobre a pontuação nos questionários Aging Male Symptoms e International Index of Erectile Function-5. Após 12 meses, o grupo placebo não evoluiu com alterações

nestas escalas enquanto o grupo UT-IM evoluiu com melhora na avaliação de ambas as escalas (Aversa *et al.*, 2010b).

Outro estudo recrutou, de forma randômica, 15 homens portadores de angina estável por pelo menos um mês e comparou, por um período de 12 meses, o uso de 1.000 mg de UT-IM nas semanas 0, 6 e a cada 12 semanas, a partir de então, a um regime de placebo administrado na mesma frequência. Embora a presença de hipogonadismo não tenha sido definida explicitamente como critério de inclusão no estudo, os níveis médios de testosterona na amostra (9,9 nmol/L) estão de acordo com a definição de hipogonadismo (Mathur *et al.*, 2009). O desfecho primário do estudo foi avaliação no tempo com depressão do segmento ST durante teste de esforço nos dois grupos. Outros desfechos, como CIMT, composição corpórea, perfil lipídico e segurança foram avaliados. Dados de 13 participantes foram avaliados (dois participantes se retiraram precocemente do estudo) e mostraram diferenças estatisticamente significativas em redução no tempo de depressão do segmento ST, redução no IMC e redução no nível de TG no grupo UT-IM. Não foram observadas diferen-

Tabela 5– Efeitos metabólicos e em composição corpórea do UT (Aversa *et al.*, 2010b)

	HOMA*	A1c (%)*	Colesterol total (mg/dL)*	HDL (mg/dL)*	TG (mg/dL)*
UT IM	-2,1 (p<.001)	-0,2 (pNS)	-10 (pNS)	6 (pNS)	0 (pNS)
vs	vs	vs	vs	vs	vs
Placebo	0,5 (pNS)¶	0,4 (pNS)	-20 (pNS)	3 (pNS)	8 (pNS)

*Os resultados expressam a variação entre a linha de base e o 12º mês do estudo.

¶Dado calculado a partir da tabela do estudo

ças entre os grupos quanto à razão entre a circunferência da cintura e do quadril, glicemia e nível de HDL. Com relação à segurança, não houve diferenças entre os grupos no nível de PSA ao longo do estudo, mas houve aumento nos níveis de hematócrito e hemoglobina no grupo UT-IM. Não foram observadas diferenças significativas quanto à CIMT entre os grupos (Mathur *et al.*, 2009).

Em outro ECR (Aglédahl *et al.*, 2008) 27 homens com testosterona sérica “sub-normal” (≤ 11 nmol/L) receberam 1.000 mg de UT-IM ou placebo nas semanas 0, 6, 18, 30 e 42 com o objetivo primário de avaliar o efeito de UT-IM sobre os níveis pós-prandiais de TG em 52 semanas. Outros desfechos foram analisados, incluindo nível de colesterol total, HDL, LDL e composição corpórea. Dados de 26 indivíduos foram avaliados. Um participante do estudo foi descontinuado por falta de aderência ao protocolo. Não foram observadas diferenças entre os participantes quanto aos índices antropométricos IMC ou circunferência abdominal, mas o grupo UT-IM evoluiu com significativa redução na massa de gordura total e aumento na massa livre de gordura. Além disso, não foram observadas diferenças entre os grupos sobre os níveis de TG, colesterol total, HDL ou LDL. Dados de segurança como nível de PSA, hematócrito e hemoglobina não foram reportados (Aglédahl *et al.*, 2008).

Em resumo, o resultado da revisão sistemática da literatura sobre a segurança do UT-IM no tratamento do DAEM mostrou que o emprego deste medicamento não resultou em diferenças significativas, em comparação a placebo, quanto ao valor de PSA ou quanto ao volume prostático (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010). Com relação aos níveis de hematócrito e hemoglobina, todos os estudos avaliados mostraram sua elevação em pacientes tratados com UT-IM (Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010), embora em período de 12 a 24 meses seus valores tenham permanecido dentro do limite da normalidade. Não foi observado impacto negativo de UT-IM sobre os níveis lipídicos (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) (Aglédahl *et al.*, 2008; Mathur *et al.*, 2009; Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010).

Além disso, o resultado da revisão sistemática da literatura sobre a correlação do uso de UT com a redução de eventos cardiovasculares mostrou que os ECRs avaliando TRT com esse medicamento em pacientes com DAEM não estudaram seu efeito sobre eventos cardiovasculares diretamente. Entre os dois estudos analisando A1c, um mostrou redução significativa em pacientes sob UT-IM em 12 meses com manutenção do efeito por, pelo menos, 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a) enquanto o outro mostrou redução não significativa (Aversa *et al.*, 2010b). Em ambos os estudos observou-se elevação no nível de A1c nos pacientes submetidos ao uso de placebo, mesmo com uso de hipoglicemiantes orais. Nestes estudos,

a população era constituída por indivíduos com síndrome metabólica e/ou DM2, sendo que mais de 30% da amostra apresentava DM2, embora indivíduos com doença descompensada fossem inelegíveis. Quanto ao efeito em síndrome metabólica, os três estudos avaliando o efeito de UT-IM mostraram significativa redução na resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA por 30 a 52 semanas (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010), com efeito mantido por pelo menos 24 meses no estudo com maior duração de acompanhamento (Aversa *et al.*, 2010a). Além disso, em um dos estudos (Aversa *et al.*, 2010a) foi observado que UT-IM reverteu a condição de síndrome metabólica em 65% dos pacientes em 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a). Embora a redução de IMC tenha tido resultados mais conflitantes, com redução em dois estudos (Mathur *et al.*, 2009; Kalinchenko *et al.*, 2010), mas sem alteração significativa em outros dois (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b), a massa magra (Aglédahl *et al.*, 2008; Aversa *et al.*, 2010b) e a circunferência abdominal (Aversa *et al.*, 2010a; Aversa *et al.*, 2010b; Kalinchenko *et al.*, 2010) foram reduzidas na maioria dos estudos avaliando esses parâmetros com o uso de UT-IM.

Embora o impacto de UT-IM sobre eventos cardiovasculares não tenha sido avaliado diretamente, sua influência favorável em marcadores intermediários para doença cardiovascular sugere que o medicamento possa ter efeito clinicamente relevante em pacientes de risco. Por exemplo, aumentos na resistência à insulina avaliada pelo índice de HOMA (Jeppesen *et al.*, 2007; Tenenbaum *et al.*, 2007), presença de síndrome metabólica (Gami *et al.*, 2007; Mottillo *et al.*, 2010) e elevações de A1c em pacientes diabéticos (Selvin *et al.*, 2004) se associam a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular. O efeito de UT-IM foi favorável em todos esses desfechos intermediários.

Revisões sistemáticas da literatura não encontraram efeito adverso ou efeito positivo gerado por TRT sobre eventos cardiovasculares (Calof *et al.*, 2005; Haddad *et al.*, 2007; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010), tendo mostrado impacto desfavorável sobre o risco de eventos prostáticos sem, contudo, mostrar aumento no risco de neoplasias de próstata (Calof *et al.*, 2005; Fernandez-Balsells *et al.*, 2010). Entretanto, nenhuma dessas revisões incluiu estudos avaliando UT-IM.

Análise de Custo-efetividade

Estrutura do Modelo

Na ausência de dados mostrando uma relação direta do uso de UT-IM com a redução de eventos cardiovasculares, foi necessário estimar o número desses eventos por um marcador intermediário (por exemplo, nível da A1c). Assim, baseando-se no estudo que mostrou que elevações no marcador intermediário A1c em pacientes diabéticos (Selvin *et al.*, 2004)

se associam a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular e no estudo que mostrou a influência favorável do UT-IM nesse marcador (Aversa *et al.*, 2010a), optou-se por desenvolver um modelo matemático que estima, pela redução dos níveis de A1c, o número esperado de eventos cardiovasculares nos pacientes com DAEM e DM2. Assim, como o uso de UT-IM mostrou uma redução na A1c, estimou-se o número de eventos evitados devido à melhora desse marcador. Outra possibilidade de avaliar o impacto do tratamento do UT-IM na redução de eventos cardiovasculares seria na presença de síndrome metabólica nos pacientes. Um estudo observou que UT-IM reverteu a condição de síndrome metabólica em 65% dos pacientes em 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a). Assim, como a presença de síndrome metabólica se associa a maior mortalidade e a maior risco cardiovascular (Gami *et al.*, 2007; Mottillo *et al.*, 2010), também seria possível estimar o número de eventos cardiovasculares evitados por essa metodologia. Entretanto, essa avaliação econômica estimará a redução de eventos com base apenas na primeira metodologia apresentada (A1c), pois os resultados de ambas as metodologias não podem ser somados para que não haja sobreposição dos dados (pacientes com DM2 podem ter síndrome metabólica e vice-versa), gerando resultados superestimados.

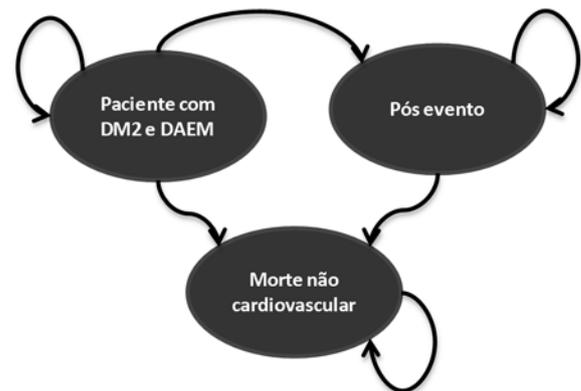
Para o desenvolvimento deste modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: tratar os pacientes portadores de DAEM e DM2 com UT-IM ou com placebo, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. O desfecho clínico considerado na análise foi o número de eventos clínicos sofridos durante o horizonte de tempo da análise.

A idade média dos pacientes considerada foi de 55 anos (idade média dos pacientes no estudo clínico) (Aversa *et al.*, 2010a). Por se tratar de uma doença crônica, o modelo acompanhou os pacientes do início do modelo até a sua morte. Assim, dizemos que o período de tempo analisado foi *lifetime*. Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de 5% ao ano.

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

Nesta análise temos três possíveis estados de saúde: paciente diabético e com DAEM, pacientes pós-evento clínico (infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal; acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal; angina; ataque isquêmico transitório; fotocoagulação de retina) e morte não

cardiovascular. A transição entre cada estado ocorre em ciclos anuais. Todos os pacientes iniciam o modelo com DM2 e DAEM; desse estado, com o passar de um ciclo, os pacientes podem permanecer nesse estado de saúde, sofrer um evento clínico ou morrer por causa não cardiovascular. No caso do paciente sofrer um evento clínico, com o passar de mais um ciclo do modelo, o mesmo pode continuar nesse mesmo estado ou morrer por causa não cardiovascular. O paciente que continua no estado de saúde pós-evento clínico pode ter sofrido ou não outro evento clínico durante o ciclo do modelo. A estrutura utilizada encontra-se esquematizada na Figura 2.



Ciclo modelo de Markov: anual.

Figura 2– Estrutura do Modelo de Markov.

Dados clínicos e de segurança usados no modelo

A redução média da A1c nos pacientes com UT-IM foi extraída do estudo clínico (Aversa *et al.*, 2010a). O estudo mostrou que os pacientes do grupo UT-IM reduziram a A1c em 0,2% em 12 meses e os pacientes do grupo placebo aumentaram em 0,9% no mesmo período, assim a diferença média ponderada ao final dos 12 meses entre os dois grupos foi de 1,1%. No segundo ano deste estudo, os pacientes do grupo placebo migraram para o grupo UT, tornando inadequada a comparação da A1c entre os grupos ao final dos 24 meses. Assim, para definir o nível da A1c ao final de 24 meses no grupo placebo, assumimos que os pacientes têm um aumento natural neste marcador de 0,15% ao ano (Stratton *et al.*, 2000). Esse aumento foi considerado como padrão para todos os pacientes, inclusive os pacientes do grupo UT. Repare que esse aumento é conservador, uma vez que os pacientes do grupo placebo aumentaram a A1c em 0,9% no primeiro ano do estudo (Aversa *et al.*, 2010a). Dessa forma, após o segundo ano do modelo os pacientes do grupo placebo aumentaram 1,05% em relação ao basal, sendo 0,9% nos primeiros 12 meses e 0,15% nos 12 meses seguintes. Os pacientes do grupo UT reduziram 0,3% em relação ao basal ao final dos 24 meses (Aversa *et al.*, 2010a).

A diferença média ponderada ao final dos 24 meses entre os dois grupos é de 1,35%. Para os anos seguintes, assumiu-se que o grupo UT-IM continuaria reduzindo anualmente na mesma proporção alcançada entre 12 e 24 meses (redução de 0,25%), aumentando a diferença média ponderada em relação ao placebo anualmente neste valor.

O estudo UKPDS (Stratton *et al.*, 2000) foi utilizado para estimar quanto cada redução de 1% na A1c reduz em termos de eventos clínicos. Assim, cada 1% de redução na A1c representa: redução de 14% no IAM (fatal e não fatal), redução de 37% no desfecho microvascular (fotocoagulação de retina), redução de 12% AVC (fatal e não fatal).

Os riscos absolutos de ocorrência desses eventos em pacientes com DM2 originaram do estudo PROACTIVE (Dormandy *et al.*, 2005) e estão apresentados na Tabela 6. Existem outros estudos disponíveis na literatura reportando a quantidade de eventos clínicos em pacientes com DM2, entretanto, este estudo foi selecionado pela boa qualidade metodológica apresentada. Outros estudos selecionados reportam inclusive outros desfechos importantes como, por exemplo, retinopatias, nefropatias e neuropatias (DCCT Research Group, 1993; The ADVANCE Collaborative Group, 2008). No entanto, pela dificuldade em se definir o custo padrão do tratamento desses eventos, devido aos diferentes quadros clínicos possíveis para pacientes com a mesma patologia e pela ausência de dados de custo publicados para a realidade brasileira, optou-se, de forma conservadora, por não incluir esses eventos na análise econômica, a fim de se evitar as premissas para a elaboração de uma conduta padrão para tratamento de cada um desses eventos.

Tabela 6 - Risco anual em pacientes com DM2

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

Para os pacientes no grupo placebo, assumiram-se os riscos anuais apresentados na Tabela 6. Para os pacientes do grupo UT-IM, assumiu-se que cada 1% de redução na A1c reduziria o número de eventos conforme estudo UKPDS (Stratton *et al.*, 2000).

Considerou-se que os pacientes têm uma A1c basal de 8,1%, pois esta é a A1c média dos pacientes no estudo de onde foram extraídos os riscos anuais de eventos (Dormandy *et al.*, 2005).

Uso de recursos e custos de tratamento

Os custos considerados nesta avaliação econômica são:

Custo do tratamento do DAEM: Custo com UT-IM e custo de acompanhamento desses pacientes.

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

O protocolo de tratamento considerado para pacientes com DAEM em tratamento com UT-IM foi a aplicação de 4 ampolas de 4 mL por ano. Considerou-se que o paciente com DAEM realiza, em média, 4 consultas médicas por ano. O UT-IM é prescrito durante essas consultas médicas e as aplicações realizadas em farmácias.

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

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

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

O custo da fotocoagulação de retina foi extraído da CBHPM e inclui apenas o custo com honorários médicos.

Resultado

Foram calculados os desfechos e custos totais, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro, para um espaço de tempo *lifetime*. A Tabela 7 apresenta os resultados de eficácia, em termos de eventos evitados, e os custos totais durante todo o horizonte da análise para uma coorte hipotética de 100 pacientes.

A análise mostrou maior benefício clínico para o tratamento com UT-IM em comparação ao placebo. O custo

médio por paciente no horizonte da análise foi de R\$34.120 para UT-IM e R\$23.489 para o placebo. A Tabela 8 apresenta os resultados de custo por paciente, segmentado por tipo de custo.

O resultado de custo-efetividade foi expresso em termos de custo incremental por evento evitado. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do UT-IM *versus* placebo foi R\$16.390/evento clínico evitado.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais constantes. Todos os parâmetros analisados variaram 50% para mais e para menos do valor basal. A Figura 3 apresenta o resultado desta análise, mostrando que o custo de UT-IM

Tabela 7 - Resultado de efetividade: número de eventos estimados em 100 pacientes

N=100 pacientes	UT-IM	Placebo	Diferença
Desfecho primário:			
IAM fatal e não fatal	20,0	29,1	-9,1
Angina (ACS)	10,0	14,6	-4,6
Cirurgia de revascularização (CABG)	10,2	14,9	-4,6
Angioplastia (PCI)	19,6	28,5	-8,9
AVC fatal e não fatal ¹	21,4	29,5	-8,1
Fotocoagulação de retina	23,7	66,9	-43,2
Desfecho secundário:			
Todos os desfechos	75,2	140,0	-64,9

¹ Inclui Ataque isquêmico transitório

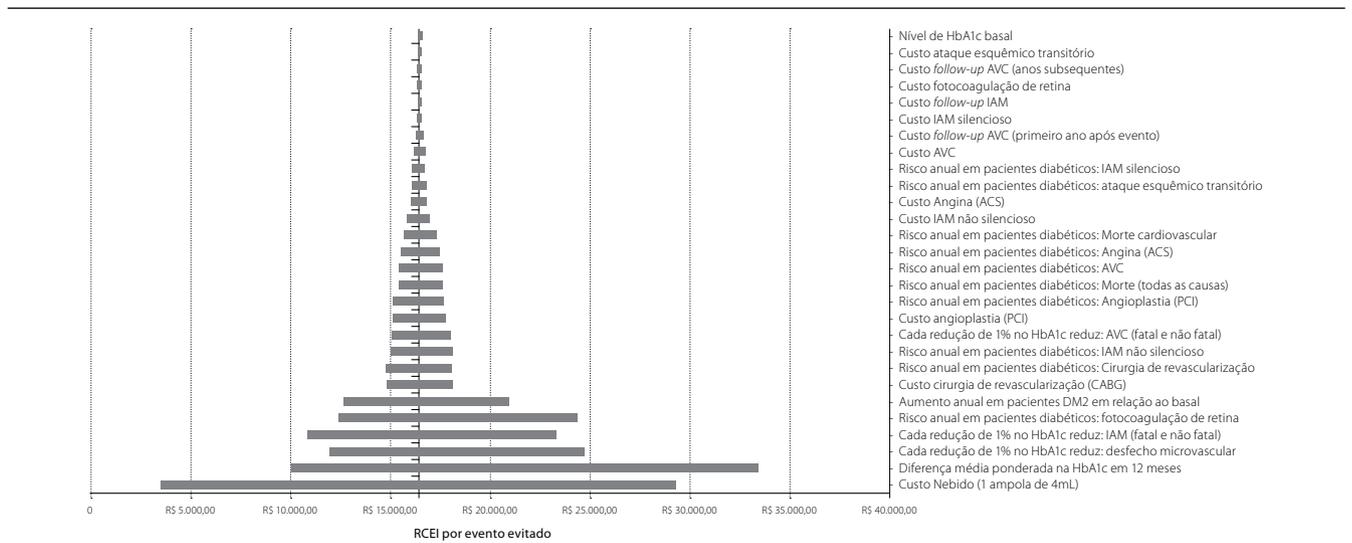


Figura 3 – Análise de sensibilidade univariada.

Tabela 8 – Resultado de custo por paciente segmentado por tipo de custo

	UT-IM	Placebo	Diferença
UT-IM	R\$16.637,10	R\$0,00	R\$16.637,10
Follow up pacientes sem evento	R\$2.072,67	R\$2.072,67	R\$0,00
IAM fatal e não fatal	R\$1.936,87	R\$2.815,54	-R\$878,67
Angina (ACS)	R\$1.126,25	R\$1.637,18	-R\$510,93
Cirurgia de revascularização (CABG)	R\$4.767,36	R\$6.930,11	-R\$2.162,75
Angioplastia (PCI)	R\$3.700,31	R\$5.378,98	-R\$1.678,67
AVC fatal e não fatal ¹	R\$1.008,19	R\$1.387,62	-R\$379,42
Fotocoagulação de retina	R\$61,68	R\$173,94	-R\$112,26
Followup IAM	R\$2.002,16	R\$2.058,90	-R\$56,74
Follow up AVC	R\$807,31	R\$1.034,27	-R\$226,96
TOTAL	R\$34.119,90	R\$23.489,21	R\$10.630,69

¹ Inclui Ataque isquêmico transitório

e a diferença média ponderada da A1c entre pacientes em uso de UT-IM e placebo no primeiro ano da análise foram as variáveis que mais impactaram o resultado.

Foi realizada análise de sensibilidade probabilística, por meio do uso de distribuições em substituição a parâmetros pontuais do modelo matemático, para determinar o impacto da incerteza de cada parâmetro incluído no estudo farmacoeconômico. Todos os custos incluídos nas análises foram variados em $\pm 10\%$ usando distribuições gama. Para as probabilidades de transição e de eficácia e segurança dos comparadores foram utilizadas distribuições beta. Na análise probabilística foram utilizadas 1.000 simulações aleatórias de Monte Carlo (2ª ordem). Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Após variar todos os custos incluídos no modelo, a análise de sensibilidade probabilística conduzida revelou que 83,2% das simulações confirmaram que UT-IM apresentou um melhor benefício clínico com um maior custo em comparação ao placebo e 99,5% destes resultados apresentaram RCEIs menores do que R\$19.016 (PIB per capita) por evento evitado (IBGE, 2011a). Assim, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2011), pode-se dizer que UT-IM é muito custo-efetivo em comparação ao placebo considerando-se um limite de disposição para pagar equivalente ao PIB per capita de 2010 por evento evitado. Além disso, a análise de sensibilidade probabilística mostrou que 16,8% das simulações confirmaram que UT-IM apresentou um melhor benefício clínico com um menor custo em comparação ao placebo. A Figura 4 apresenta o diagrama de nuvens resultantes desta análise de sensibilidade probabilística.

Análise de impacto orçamentário

Para a estimativa de impacto orçamentário é necessário definir a população elegível ao tratamento. Para isso, utilizou-se a taxa de cobertura do sistema privado de saúde brasileiro de 23,9% (ANS, 2011) e a incidência média de DAEM na população. Na ausência de dados brasileiros com a incidência de DAEM, foi necessário estimar a população elegível com base em dados de incidência internacionais, sendo de 5,90, 11,20 e 23,30 por mil habitantes entre 40 e 49 anos, 50 e 59 anos e acima dos 60 anos, respectivamente (Araujo *et al.*, 2004). Esta análise econômica foi baseada na incidência média de 13,47 por mil habitantes para pacientes acima de 40 anos. O percentual de indivíduos com DAEM e DM2 é de 37,8% (Corona *et al.*, 2006). O último dado disponível para população masculina acima de 40 anos no Brasil é referente ao ano de 2010, totalizando 31.680.064 in-

divíduos (Datusus, 2011). A partir deste dado e com base nos dados de projeção populacional disponibilizados pelo IBGE ano a ano, foi possível estimar a população masculina brasileira nos próximos 20 anos (IBGE, 2011b).

A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do UT-IM no sistema privado de saúde. A Figura 5 apresenta o custo anual com UT-IM e placebo para os próximos 20 anos. Os valores apresentados no gráfico refletem o custo total anual para tratamento dos pacientes com DM2 e elegíveis ao tratamento do DAEM, incluindo também o custo para tratamento dos eventos clínicos.

A análise de impacto orçamentário mostrou que o uso de UT-IM em comparação ao placebo, em pacientes acima de 40 anos com DM2 e DAEM representa um gasto adicional médio de, aproximadamente, R\$34,3 milhões por ano.

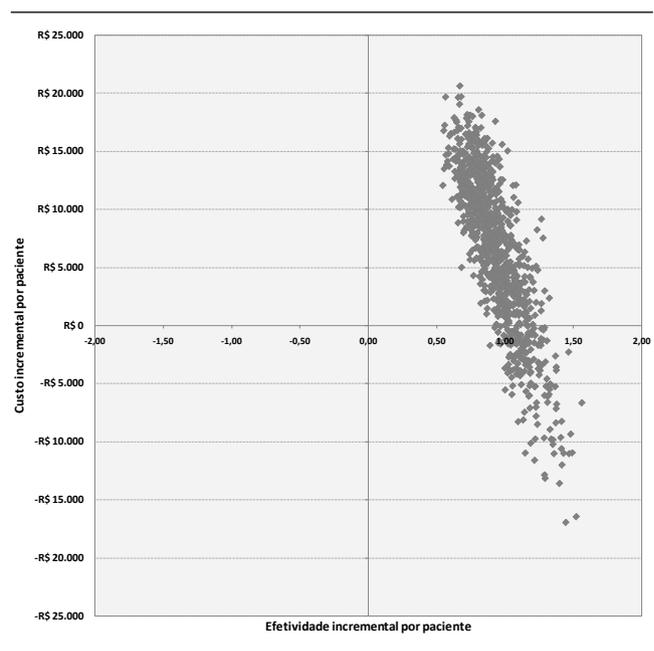


Figura 4 – Análise de sensibilidade probabilística.

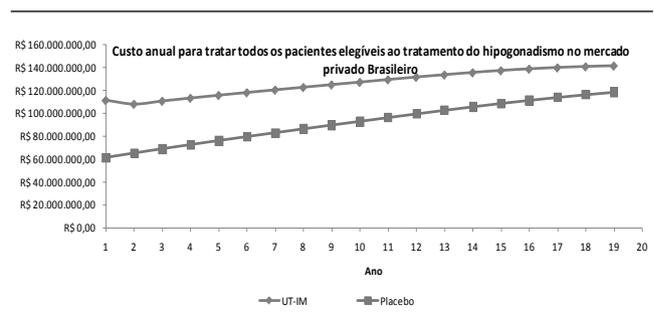


Figura 5 - Custo anual com UT-IM e placebo para os próximos 20 anos.

Conclusão

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação econômica e de impacto orçamentário analisando o uso de UT-IM no tratamento do DAEM, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde; avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso deste medicamento em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos.

Os resultados de eficácia foram levantados dos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas sobre o tratamento medicamentoso do DAEM com UT-IM, com o objetivo de determinar o quanto esse tratamento impacta na prevenção de eventos clínicos.

O resultado da revisão sistemática mostrou que embora a ausência de estudos avaliando diretamente o impacto de UT-IM sobre eventos cardiovasculares, sua influência favorável em marcadores intermediários para doença cardiovascular sugere que o medicamento possa ter efeito clinicamente relevante em pacientes de risco, especialmente em pacientes portadores de síndrome metabólica e/ou DM2. Este resultado reforçou a importância de realizar estudo econômico avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do UT-IM em comparação ao placebo é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de redução de eventos clínicos, sob a perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro.

Os resultados da avaliação econômica revelam que o uso de UT-IM é o mais efetivo, em termos de redução de eventos clínicos, com maior custo em comparação ao placebo, no período de tempo analisado (*lifetime*). A comparação de UT-IM com placebo resultou em uma RCEI de R\$16.390 por evento clínico evitado. De acordo com a OMS, concluímos que UT-IM é altamente custo-efetivo considerando que a RCEI é menor do que o PIB per capita do Brasil (R\$19.016) (IBGE, 2011a).

O resultado da análise de impacto no orçamento demonstrou que o uso de UT-IM *versus* placebo, em pacientes com DM2 e DAEM acima de 40 anos, representa um gasto adicional médio de, aproximadamente, R\$34,3 milhões por ano.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes de alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro. A contribuição desse modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões da prática médica local, é auxiliar aos formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de estimar o impacto no orçamento do uso de UT-IM no tratamento do DAEM.

Referências bibliográficas

- Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68(7):641-8.
- ANS. Agência Nacional de Saúde. TabWin 32 2.7. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/tabcgi.exe?anstabnet/dados/TABNET_TX.def%3e>. 2010. Acessado em: julho de 2011.
- Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):5920-6.
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010a, Oct; 7(10):3495-503.
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Spera G, Lenzi A. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010b, Dec; 33(11):776-83.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; 95(6):2536-59.
- Boletim Proahsa 57. Disponível em: www.hcnet.usp.br/proahsa <<http://www.hcnet.usp.br/proahsa>>. Acesso em: abril de 2011.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Nov; 60(11):1451-7.
- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1; 54(10):919-27.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos Médicos. Disponível em: <www.amb.org.br>. Acesso em: abril de 2011.
- Christensen MC, Valiente R, Silva GS, Lee WC, Dutcher S, Rocha MSG, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009; 32:142-9.
- CMED – Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos. Disponível em: <www.anvisa.org.br>. Acesso em: maio de 2011.
- Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *International Journal of Impotence Research*. 2006; 18:190-7.
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: A meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010 Oct 24.
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan; 8(1):272-83.
- Datasus. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>>. Acessado em: julho de 2011.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1993; 329(14):977-86.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 Mar 15; 295(11):1288-99.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules K, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-89.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropoulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; 95(6):2560-75.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Oct; 119(10):812-9.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30; 49(4):403-14.

- Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan; 82(1):29-39.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb; 86(2):724-31.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004 May 24; 164(10):1066-76.
- IBGE — Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produto Interno Bruto (PIB). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1>. Acesso em: fevereiro de 2011a.
- IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acessado em: julho de 2011b.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep; 63(3):280-93.
- Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: A population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 29; 49(21):2112-9.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Nov; 73(5):602-12.
- Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007. Dec 4; 116(23):2694-701.
- Mathur A, Malkin C, Saeed B, Muthusamy R, Jones TH, Channer K. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep; 161(3):443-9.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28; 56(14):1113-32.
- OMS — Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html>. Acessado em: julho de 2011.
- Ribeiro R, Mel R, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil. Perspectiva pública e privada. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(1):1-8.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21; 141(6):421-31.
- Shabsigh R, Katz M, Yan G, Makhsida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 26; 96(12B):67M-72M.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405-12.
- Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, Tenenbaum H, Fisman EZ, Tanne D, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007 Apr; 153(4):559-65.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-72.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009 Jan-Feb; 30(1):1-9.
- Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis. *Am J Med.* 2001 Sep; 111(4):261-9.
- Wu SH, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2010 Jun; 25(6):375-84.

Avaliação econômica do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa

Economic evaluation of ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)

Reinaldo F. C. Ramalho¹

A transição demográfica estabelece um cenário mais do que favorável à instalação de doenças de caráter degenerativo e dentre estas, merece especial atenção a Doença Macular relacionada à Idade (DMRI). A DMRI constitui hoje a principal causa de cegueira legal em indivíduos acima de 50 anos, sendo responsável por 50% dos casos em indivíduos com mais de 75 anos.

Neste sentido, estudos que avaliem economicamente as alternativas terapêuticas no manejo da DMRI se mostram de incontestável importância.

Ranibizumabe representa hoje a única droga com potencial estatístico para ganho de visão, licenciada no Brasil, para tratamento desta condição. Em outro extremo, temos o bevacizumabe, que a despeito de ser uma droga ainda considerada off-label (fora dos padrões normais para os quais o medicamento foi desenvolvido, destituído de estudos comprobatórios que demonstrem sua eficácia ou segurança), vem sendo largamente empregada no país.

Tratam-se de drogas classificadas como Anti-VEGF-A (fator de crescimento endotelial anti-vascular), com propriedade de bloquear o crescimento de novos vasos sanguíneos, característicos da fase exsudativa da DMRI, a grande responsável pelo efeito devastador sobre a visão central.

Partindo da premissa de que uma simples dose de ranibizumabe custa cerca de 40 vezes mais que uma dose única de bevacizumabe e que esta diferença no custo têm importantes implicações econômicas quando extrapoladas para um universo de mais de 250.000 pacientes que são acometidos

pela patologia anualmente nos Estados Unidos, foi publicado em maio de 2011 no New England Journal of Medicine, o artigo CATT: Lucentis® versus Avastin® - Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Tratava-se de estudo multicêntrico, randomizado, "single-blinded", com dois anos de seguimento e que visava avaliar a eficácia e segurança de tratamento da DMRI em 4 cenários possíveis:

- Ranibizumabe aplicado mensalmente;
- Bevacizumabe aplicado mensalmente;
- Ranibizumabe se necessário ("as needed");
- Bevacizumabe se necessário ("as needed").

Concluiu-se que:

- Bevacizumabe e ranibizumabe apresentaram efeitos equivalentes na acuidade visual quando administrados de acordo com o mesmo regime com 1 ano de acompanhamento.
- Ranibizumabe quando necessário apresentou efeitos na visão que se mostraram equivalentes aos encontrados quando a mesma droga foi administrada mensalmente
- Diferenças nas taxas de eventos adversos mais graves necessitavam de mais estudos.

A despeito da publicação do CATT, merece especial atenção a realização do estudo *Avaliação econômica do ranibizumabe no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (DMRI) exsudativa* (publicado na edição anterior do

Recebido em: 16/11/2011 Aprovado para publicação em: 25/11/2011

¹ Sócio Diretor da Audiconsult Ltda. Gestão estratégica em oftalmologia.

Endereço para correspondência: Rua Princesa Izabel, 671 apto 202, Bairro Fundinho, Uberlândia, MG, CEP 38400-192, reinaldo.ramalho@terra.com.br

JBES), comparando esta droga a modalidades de tratamento aprovados no país para a indicação em questão. O referido artigo se propôs a avaliar a relação custo-efetividade do ranibizumabe aplicado quando clinicamente necessário (LUC), *versus* três outras possíveis abordagens terapêuticas:

- melhor cuidado de suporte (BSC);
- terapia fotodinâmica com verteporfina (TFD);
- pegaptanibe (MAC).

O estudo foi conduzido com base em um modelo de decisão aplicados a todos os comparadores cujo objetivo foi avaliar a transição dos pacientes entre diferentes níveis de acuidade visual.

A análise de custo-efetividade foi realizada tendo por base a medida do endpoint “anos de visão ganhos” (AVG) que se define como “os anos em que o paciente permanece com acuidade visual (AV)>20/200”, ou seja, acima do limite definido como cegueira legal (OMS).

A idade para início do acompanhamento foi estabelecida como sendo de 76 anos.

Os pacientes foram inseridos no modelo em distintos níveis de AV e a cada 3 meses estabeleceram-se novas medidas, sendo que poderia haver passagem para outro nível de AV (com piora ou melhora) ou ainda, permanecer no mesmo nível (estável).

O caso base para comparação de ranibizumabe com os demais tratamentos foi definido de acordo com os parâmetros que se adequaram à realidade esperada no SUS bem como às diretrizes nacionais para estudos de avaliação (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasil 2007).

Custos trimestrais associados aos diferentes níveis de AV foram calculados para cada tipo de abordagem terapêutica. Foram considerados todos os custos relacionados à DMRI exsudativa representativos a partir da ótica do SUS, ou seja, custos médicos diretamente relacionados ao suporte oftalmológico para o manejo da DMRI. Custos diretos não médicos (ex: transporte do paciente para consultas), custos indiretos (incapacidade para o trabalho em razão de doença) e custos não médicos atribuídos à cegueira (adaptação no domicílio, necessidade de cão guia, etc) não foram computados.

O estudo evidenciou que na comparação de LUC com as demais modalidades terapêuticas, o número de anos de visão ganhos (AVG) variou de 0,06 *versus* MAC a 1,16 *versus* TFD, demonstrando claro benefício clínico do LUC em relação aos demais comparadores. Para a variável custo incremental, o estudo revelou uma economia de R\$ 10.424,00 *versus* MAC, um custo incremental de R\$ 1.073,00 *versus* TFD e R\$

24.882,00 *versus* BSC. De posse destes dados, concluiu-se que LUC apresentou resultado dominante, ou seja, foi mais efetivo e de menor custo, quando comparado a MAC. O cenário se mostrou também favorável quando comparado à terapia fotodinâmica (R\$ 927,00 por ano de visão ganho). Portanto, no presente estudo, LUC foi dominante em mais de 50% dos cenários simulados.

As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) de LUC quando comparados a BSC se fundamentaram em decorrência, principalmente, do baixo custo de tratamento dos pacientes mantidos em suporte no SUS.

Apesar de neste cenário a RCEI ter sido de R\$ 25.439,00 (custo/AVG), ainda sim, esta se manteve abaixo do limite de custo-efetividade estabelecido pela OMS (Organização Mundial de Saúde), que é de 3 vezes o PIB per capita do país (aproximadamente R\$ 49.000,00, segundo dados de 2009).

Com a publicação por parte da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), da Resolução Normativa - RN Nº 262, de 1º de agosto de 2011, a partir de 1º de janeiro de 2012 a RN 211, que atualmente fixa as diretrizes de Atenção à Saúde Suplementar e atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, será revogada.

Neste sentido, as operadoras de Saúde Suplementar ver-se-ão obrigadas a conceder cobertura a novos procedimentos médicos. Nesta relação, chama à atenção a inclusão do procedimento - *Tratamento Ocular Quimioterápico com Antiangiogênico*. As únicas drogas licenciadas no país para esta finalidade são o ranibizumabe e o pegaptanibe, este último, sendo cada vez menos utilizado em função de sua escassa capacidade em mudar o desfecho clínico dos pacientes acometidos de DMRI.

Em face deste contexto, estudos que visem estabelecer o impacto econômico de drogas anti-angiogênicas no mercado de saúde suplementar se tornam absolutamente necessários. Sendo assim, dados acerca da segurança para emprego de bevacizumabe, alternativa mais econômica ao LUC, devem ser obtidos.

Indiscutivelmente, creio que o modelo metodológico do artigo ao qual esta resenha se dedica, tão bem conduzido pelos autores, poderia se estender perfeitamente a outros estudos com a mesma finalidade.

Assim, tendo em vista as questões que a publicação do CATT suscitou com relação ao emprego de bevacizumabe para tratamento de DMRI exsudativa, gostaria que os autores manifestassem sua opinião acerca da viabilidade de condução de estudo em nosso país que avaliasse a relação custo-efetividade desta droga comparada ao ranibizumabe.

Reestruturação dos serviços públicos de saúde no Brasil: um olhar sobre a Medida Provisória 520 que cria a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

Public Health Services restructuring in Brazil: a look at the Interim Rule 520 which creates the Brazilian Hospital Services Company

Vidigal Fernandes Martins¹, Renata Rodrigues Daher Paulo¹, Peterson E. Gandolfi¹, Nathália Oliveira Peixoto², Felipe Gomes Monteiro², Túlio Bonifácio Guimarães²

Resumo

Neste trabalho pretendeu-se debater a Medida Provisória 520/10, criada em 31 de dezembro pelo Presidente Lula, que implicou no surgimento da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EB-SERH. O objetivo deste artigo é descrever o modelo de gestão dessa nova organização. Trata-se de um estudo teórico, baseado na revisão e análise da literatura sobre o tema. O modelo de gestão da EB-SERH foi descrito e analisado à luz das considerações sobre estrutura organizacional e burocracia profissional de Mintzberg (1993, 2003).

Abstract

This work was intended to discuss the Interim Rule 520/10, established in December 31 by President Lula, who led the emergence of the Brazilian Hospital Services - EB-SERH. The purpose of this paper is to describe the governance challenge of this new organization. It is a theoretical study, based on review and analysis of literature on the subject. The EB-SERH management model was described and analyzed under the light of concerns about organizational structure and professional bureaucracy of Mintzberg (1993, 2003).

Palavras-chave:

saúde pública, Brasil, EB-SERH, Estrutura organizacional.

Keywords:

public health, Brazil, EB-SERH, organizational structure

Introdução

As organizações hospitalares são consideradas organizações complexas, tanto quando se considera sua estrutura, quanto se leva em conta as relações sociais de trabalho (Gonçalves, 1998; 2002). Em 2009, os hospitais universitários realizaram 39,7 milhões de atendimentos no país, conforme dados do Ministério da Saúde. Tendo tais dados em vista, é possível perceber a relevância desses hospitais para a saúde no Brasil.

A Medida Provisória 520/10 criou, no último dia de mandato do governo Lula, a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EB-SERH), para apoiar a prestação de serviços

médico-hospitalares, laboratoriais e de ensino e pesquisa nos hospitais universitários federais. O objetivo da nova empresa pública é resolver problemas na contratação de trabalhadores para esses hospitais, hoje em grande parte fornecidos por intermédio das fundações de apoio das universidades. A EB-SERH será uma sociedade anônima de direito privado, vinculada ao Ministério da Educação (MEC), com patrimônio próprio e capital social 100% da União. Com sede em Brasília, a empresa poderá manter escritórios em outros estados, além de subsidiárias regionais.

Atualmente, a força de trabalho dos hospitais universitários é de cerca de 70 mil profissionais. Destes, 53,5 mil são

Recebido em 18/07/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

¹ Doutorando em Administração pela EAESP/FGV – Linha Gestão de Saúde – Brasil; ² Grupo de Pesquisa em Gestão de Saúde. Universidade Federal de Uberlândia – Brasil

Congresso em que o estudo foi apresentado: XXII Congresso de ALASS 2011 – Lausanne – Associação Latina para a Análise dos Sistemas de Saúde 1,2 e 3 de setembro/2011

Endereço para correspondência: Vidigal Fernandes Martins, vidigalfgv@gmail.com, vidigal@ufu.br

servidores do quadro efetivo e 26,5 mil são recrutados por intermédio das fundações de apoio das universidades, sob diversos formatos legais – pelo regime celetista, por contratos de prestação de serviços e outros vínculos precários, muitas vezes irregulares. Para o governo, o uso das fundações de apoio para atender às necessidades de contratação de trabalhadores para os hospitais universitários acarreta distorções e vulnerabilidade jurídica.

A atuação desses hospitais é voltada para o apoio aos programas de ensino e pesquisa das universidades, mas os estabelecimentos também prestam serviços médico-hospitalares diretamente ao Sistema Único de Saúde (SUS). A EBSERH contratará pessoal sob o regime da Consolidação das Leis do Trabalho (CLT – Decreto-Lei nº 5.452/43), mediante prévia aprovação em concurso público de provas ou de provas e títulos. No entanto, para a imediata instalação da empresa sem descontinuidade dos trabalhos nos hospitais, a MP 520/10 prevê a hipótese de contratação temporária, em processo seletivo simplificado, com base em análise curricular. A contratação temporária poderá ocorrer nos primeiros 180 dias de funcionamento da EBSERH, e esses contratos poderão ser prorrogados uma única vez, desde que a soma dos dois períodos não ultrapasse dois anos.

De acordo com o texto da MP 520/10, os servidores públicos atualmente dedicados a atividades nos hospitais universitários poderão manter seu vínculo empregatício por meio de cessão à nova empresa. Espera-se, com isso, preservar as equipes que já atuam nas instituições. Entre outras competências, a empresa deverá administrar unidades hospitalares e prestar serviços gratuitos de assistência médico-hospitalar e laboratorial à comunidade no âmbito do SUS.

Além disso, a EBSERH terá de prestar às universidades federais ou congêneres serviços de apoio ao ensino, à pesquisa e à formação de profissionais no campo da saúde pública. Observa-se que para prestar os serviços, a EBSERH firmará contratos – aprovados pelos ministros da Educação e do Planejamento, Orçamento e Gestão – com as instituições de ensino. Esses contratos estabelecerão metas de desempenho, indicadores e prazos de execução a serem observados pelas partes, além de sistemática de acompanhamento e avaliação dos resultados.

Ainda segundo o texto da MP 520/10, constituirão recursos da EBSERH as receitas decorrentes da prestação de serviços; da alienação de bens e direitos; das aplicações financeiras que realizar; dos direitos patrimoniais, tais como aluguéis e dividendos; e dos acordos e convênios que firmar. A empresa será administrada por um conselho de administração com funções deliberativas e por uma diretoria executiva. O objetivo deste artigo é justamente descrever o modelo de gestão desta nova organização. Trata-se de um estudo teórico, baseado na revisão e análise da literatura sobre o tema.

O modelo de gestão da EBSERH foi descrito e analisado à luz das considerações sobre estrutura organizacional de Mintzberg (2003) e burocracia profissional. Neste artigo foi adotado o conceito de Martins *et al.* (2010) de serviços de saúde, aqui entendidos como o conjunto de atividades cujo propósito primário é promover, restaurar e manter a saúde da população.

Hospitais públicos, universitários e de ensino no Brasil: problemas atuais

Existe, atualmente, um amplo debate sobre a situação dos Hospitais Universitários (HUs). Desde o início do primeiro mandato do presidente Luiz Inácio Lula da Silva, várias discussões sobre os problemas dos HUs vêm sendo compartilhadas entre os Ministérios da Saúde e da Educação.

A crise dessas organizações hospitalares, com seu quadro de déficit acumulado, é atribuída, na versão do movimento sindical, ao abandono pelas esferas governamentais e pela utilização dos recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) para manutenção de pessoal terceirizado. Na maioria dos HUs, os gestores buscaram resolver os problemas de gestão de forma unilateral (Confasubra, 2009).

Vaghetti (2008) descreve esses problemas, elencados e analisados pelo Ministério da Saúde, na seguinte ordem:

Problema 1: Insuficiência relativa e má-distribuição dos leitos hospitalares, com alta concentração de leitos em algumas microrregiões (Sudeste e Sul) em alguns estados (SP e RJ) e, no plano geral, nos municípios de grande porte da maioria dos estados (capitais e municípios com mais de 100 mil habitantes).

Problema 2: Insuficiência de políticas e baixa capacidade de gestão da rede hospitalar por parte das instâncias governamentais, nos vários níveis de governo, e baixa capacidade gerencial dos estabelecimentos da rede hospitalar pública e privada.

Problema 3: Inadequação dos mecanismos de alocação dos recursos financeiros para a atenção hospitalar no SUS e insuficiência dos mecanismos de auditoria, controle e avaliação do uso dos recursos alocados na rede.

Problema 4: Grau incipiente de implementação da política de regionalização e hierarquização dos serviços no nível da maioria dos estados, de modo a contemplar a redefinição das relações entre a rede básica e os serviços de média e alta complexidade, com reorientação do papel dos hospitais gerais e especializados – fortalecimento de redes assistenciais específicas e estabelecimento de sistemas de referência e contra-referência.

Problema 5: Grau incipiente de controle sobre a produção de serviços hospitalares, em quantidade e qualidade, que permita a análise da sua adequação ao perfil de necessidades de saúde da população atendida, bem como da avalia-

ção da efetividade dos serviços e da satisfação dos usuários (Vagueti, 2008, p. 62).

Na tentativa de “amenizar essas graves dificuldades, algumas políticas públicas de saúde vêm sendo adotadas para reestruturar os hospitais integrados ao Sistema Único de Saúde (SUS)” (Martins, 2010).

O Quadro 1 apresenta as políticas públicas mencionadas por Martins (2010).

Conforme se pode observar, várias foram as políticas de saúde públicas formuladas na primeira década dos anos 2000. No último dia de mandato do presidente Luiz Inácio Lula da Silva, este assinou (MP) 520/2010, que autorizou a criação da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares S.A. (EBSERH). A nova estatal será vinculada ao Ministério da Educação (MEC), e sua finalidade será a prestação de serviços de assistência médico-hospitalar e laboratorial à população, além do apoio à pesquisa e à formação profissional na área da Saúde.

Com a EBSERH poderão ser contratados funcionários sem concurso e regidos pela CLT. O 16o artigo da MP autoriza a EBSERH “a patrocinar entidade fechada de previdência privada, nos termos da legislação vigente”. Este artigo gerou

várias discussões, pois a empresa tem personalidade jurídica de direito privado e seu quadro de pessoal, formado por meio de concurso, será celetista, tal qual a Caixa Econômica Federal e os Correios. Conforme o jornal a *Gazeta do Povo* (2011), com essa mudança os atuais cargos públicos das universidades que atuam nos serviços que serão assumidos pela empresa, são carreira em extinção. Médicos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, pessoal administrativo, poderão ser contratados, remunerados e demitidos de modo mais simples e rápido. Outro aspecto fundamental que tem sido objeto de amplo debate é a questão da estrutura organizacional da EBSERH.

As organizações hospitalares e as estruturas organizacionais

Mintzberg (1993) ao tentar analisar como as organizações compreendiam suas estratégias, preocupou-se primeiro em analisar de que forma elas se estruturavam. Esse autor percebeu em seus estudos cinco tipos de estruturas:

Quadro 1: As novas políticas públicas de saúde e seus objetivos

Políticas públicas de saúde	Objetivo
Programa Nacional de Humanização da Assistência Hospitalar (PNHAH), em 2001 (Vagueti, 2008).	Melhorar a assistência hospitalar.
Comissão Interinstitucional para Reestruturação dos Hospitais de Ensino, em 2003 (Vagueti, 2008).	Diagnosticar a atual situação dos hospitais de ensino no Brasil, para reorientar e/ou formular a política no setor.
Programa de Reestruturação dos Hospitais de Ensino no âmbito do SUS, e o Programa de Reestruturação dos Hospitais de Ensino no Ministério da Educação. Os Ministérios da Saúde e Educação, integrando suas ações, em uma política governamental de consolidação do SUS e formação em saúde, emitiram portaria conjunta no 1.000 de 15 de abril de 2004, publicada no Diário Oficial da União em 16 de maio de 2004 (Brasil, Ministério da Saúde, 2009a). Portaria no 1.006 criou o Programa de Reestruturação dos Hospitais de Ensino do MEC (Brasil, Ministério da Saúde, 2009b). Portaria no 1.702 criou o Programa de Reestruturação de todos os Hospitais de Ensino no âmbito do SUS (Brasil, Ministério da Saúde, 2009c).	Otimizar as políticas de saúde para o âmbito do SUS e estabelecer critérios para a certificação dos HUs, tratando da missão acadêmica e do relacionamento com a rede pública de saúde. Estas portarias redefiniram responsabilidades com vistas também à orçamentação mais adequada destas instituições e efetivando o controle social sobre as ações de saúde. Os HUs passam, a partir de então, a participar formalmente da Rede Pública de Saúde do SUS, devendo acordar e cumprir metas com a gestão pública de saúde, sob diretrizes das políticas públicas de Estado. Também visaram à formação de recursos humanos para a realidade de saúde do país, bem como participar dos processos de educação permanente para o SUS.
Programa de Reestruturação e Contratualização dos Hospitais Filantrópicos no Sistema Único de Saúde em 2005.	Este programa apenas reforçou o programa de 2001, considerando a participação filantrópica no SUS.
Projeto de Lei 92/2007 defendido pelo Ministério da Saúde, proposta de criação da Fundação Estatal (Condasubra, 2009)	Mudança no Modelo de Gestão, este modelo encontra resistência por parte dos sindicatos dos trabalhadores, a Fasubra.
Programa reestruturação dos HUs (REHUF) – diagnóstico e indicadores, sistema ligado ao Sistema Integrado de Planejamento Orçamento e Finanças do Ministério da Educação (SIMEC). Portaria 04/2008, que se determina a criação das Unidades Orçamentárias (UO), para os HUs, Unidades de Pagamento (UPAG) e Unidades Gestoras (UG) (Confasubra, 2009).	Diagnosticar os problemas e elaborar políticas específicas para os hospitais de Ensino.

Fontes: Brasil (2004a); Brasil (2004b); Brasil (2004c); Confasubra (2009); Vagueti (2008) e Martins (2010).

Estruturas simples – podem estar presentes em pequenos negócios, apresentam características que ajudam dar respostas rápidas à mudança externa;

2. Estruturas burocráticas de produção em massa – suas características relacionam-se a tarefas simples, repetitivas, grande volumes de normas, as equipes não são muito integradas e o tempo de resposta é mais lento para reagir às mudanças;

3. Estrutura burocrática profissional – este tipo de estrutura é típica em hospitais, devido o poder estar nas mãos dos profissionais-chave. Os profissionais destas organizações possuem grande liberdade de decisão sobre tarefas, por outro lado a área de apoio apresenta liberdade de ação;

4. Estrutura divisional – existe grau de liberdade no processo de tomada de decisão, o orçamento é o instrumento de controle. As divisões se comportam de forma alinhada, dependendo do controle da direção central;

5. Estrutura adhocrática – flexíveis e emergentes, são organizações temporárias, constituídas por inúmeras equipes de projeto que se reúnem para solucionar problemas específicos, e migram a composição de acordo com o andamento do projeto (Mintzberg, 1993 p. 128).

Com base nos estudos de Mintzberg (2003), é possível observar nas organizações hospitalares características de organizações burocráticas profissionais, e se a característica da burocracia está baseada na centralização, a burocracia profissional tem como característica básica a autonomia no nível operacional. Esse tipo de estrutura, segundo o autor, permite a descentralização devido à padronização das habilidades que ocorre antes do indivíduo “é comum em universidades, hospitais gerais, sistemas escolares, empresas de auditoria e empresas de produção artesanal” (Mintzberg, 2003, p. 35).

Essas organizações confiam no conhecimento de seus profissionais para operarem, produzindo serviços ou produtos padronizados. Para essa estrutura são contratados profissionais especializados, devidamente treinados e doutrinados, para o núcleo operacional e depois é concedida a eles autonomia sobre seu próprio trabalho. Em relação ao controle, de acordo com Mintzberg (2003, p. 36) “significa que o profissional age independentemente de seus colegas, mas diretamente com os clientes que serve”.

Como treinamento realizado antes de ingressar na organização – em universidades, por exemplo – essa estrutura dispõe de integrantes que já tem internalizado seus padrões de comportamento, mesmo a organização possuindo um padrão de funcionamento como o de outro tipo de estrutura burocrática. Por essas questões, é que “em razão de os clientes estarem categorizados ou deles próprios se categorizarem de acordo com os especialistas funcionais que os atendem, a estrutura da burocracia profissional torna-se, ao mesmo tempo, funcional e baseada no mercado” (Mintzberg, 2003, p. 40).

Finalmente, é possível entender que na burocracia profissional, por estar focada no núcleo operacional, o controle do trabalho é feito de forma autônoma e a ideia de um padrão único de decisões perde sentido. Quem dita o ritmo de trabalho e a forma de o mesmo ser executado é o núcleo operacional.

Segundo informações do MEC, o principal objetivo da EBSEH é modernizar a gestão de recursos financeiros e unificar a forma de contratação de pessoal. Trabalham hoje nos 46 hospitais universitários brasileiros 70.373 servidores. A maioria, 59%, é formada por funcionários públicos ligados ao MEC, contratados pelo Regime Jurídico Único. Os demais são recrutados por intermédio de fundações de apoio às universidades, sob diversos formatos legais: pelo regime celetista, por contratos de prestação de serviços e outros vínculos precários, muitas vezes irregulares. Com a MP 520/10, todos os contratados serão vinculados à nova empresa. Os candidatos deverão ser aprovados em concurso público e trabalharão pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT). Quem já atua hoje nos hospitais universitários poderá migrar para a nova empresa.

Retomando a discussão de Mintzberg (1992), acredita-se que essa proposta de um novo modelo para gestão dos hospitais traz uma mudança na estrutura para o modelo de estrutura divisional, uma vez que o orçamento passa ser o instrumento de controle.

O desfecho da Medida Provisória 520

A Medida Provisória 520, aprovada em 26 de maio de 2011, gerou um descontentamento por parte do sindicato dos trabalhadores dos Hospitais Universitários no Brasil. Segundo este órgão, essa MP, devido ao seu caráter privatista, é deficiente para o rumo dos Hospitais Universitários, uma vez que “rompe o cordão umbilical entre universidade e hospital” (ASSUFMS, 2011).

No Congresso Nacional, o PSOL, representado pelos deputados Chico Alencar e Ivan Valente, tentou adiar a votação, afirmando que ainda havia muito a ser debatido sobre a MP 520, e que o principal problema dos Hospitais Universitários seria a falta de recursos, e não a falta de gestão. Porém o relator da matéria, deputado Danilo Fortes do PMDB do Ceará, preferiu não responder às críticas feitas, alegando que a discussão já havia acontecido com a ANDIFES e outras entidades, e que a medida precisava ser votada logo, pois ela deveria ser votada no Senado no máximo até o dia 1º de junho. Newton Lima, deputado pelo PT de São Paulo, falou em defesa da MP 520, alegando que ela não é privatizante e que é uma alternativa para os 26 mil servidores que estão na ilegalidade trabalhista. Antônio Carlos Mendes Thames, deputado pelo partido do PSDB de São Paulo, e Efraim Filho, deputado do partido dos Democratas, propuseram altera-

ções no texto da MP 520, mas a medida foi aprovada sem alterações (ASSUFISM, 2011).

A “novela” continua, pois em se tratando de Medida Provisória, esta terá que tramitar pela Câmara Federal e depois pelo Senado. Houve uma série de protestos dos senadores contra o atropelo no envio de Medidas Provisórias (MP) ao Legislativo. Nesse sentido, o governo Dilma Roussef acabou sofrendo uma dura derrota no Senado. Após um debate caloroso, discussões e tumulto, a presidente em exercício da Casa, Marta Suplicy (PT-SP) encerrou a votação à meia-noite do dia 1º de junho, considerando que a MP 520 teria prazo de validade para ser votada.

Desde o início, as entidades sindicais, como o Andes, passando pela Fasubra, e nas bases dessas entidades (SEDUFISM e ASSUFISM), denunciaram o processo de privatização dos HU e se mobilizaram contrariamente. A luta das entidades não foi em vão. As críticas ao conteúdo da MP, especialmente ao fato de ser inconstitucional, por ferir a autonomia universitária, não foram levantadas por diversos partidos de oposição ao governo Dilma Roussef.

Considerações finais

Nesta pesquisa, foi possível verificar que o grande problema do financiamento dos hospitais universitários federais é a falta de recursos públicos mobilizáveis. A nova Medida Provisória 520, seria mais uma tentativa do governo federal em implementar um modelo de gestão que possibilite ao agente governamental, profissionalizar a gestão destas organizações, e ser o indutor e o regulador dos serviços de saúde.

Considerando os tipos de estruturas apresentados por Mintzberg (1993), é possível observar que nos hospitais de ensino brasileiros ainda predomina a estrutura burocrática profissional. Este contexto requer que os profissionais de direção aprendam a tomar decisões com base no conhecimento da gestão pública, e das ferramentas de gestão que permitam fazer com que as organizações hospitalares sejam dinâmicas.

A problemática que se percebe no Brasil, no sentido de melhorar o processo e o modelo de gestão das organizações hospitalares, é a predominância da forma jurídica, política e constitucional que prevalece sobre a essência econômica no sentido de transformá-las em organizações mais eficientes, econômicas e eficazes.

Referências bibliográficas

- AGECOM. Agência de Comunicação da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Disponível em: <<http://www.agecom.ufsc.br/index.php?secao=arq&id=6540>>. Acesso em: 10 dez. 2009.
- Andifes. Comissão de Hospitais Universitários. Relatório Preliminar. Brasília, agosto e setembro de 2008. Andifes.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de apoio aos gestores do SUS: organização da rede de laboratórios clínicos. Brasília, MS, 2002.
- 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 dá outras providências. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/lei8080.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2009.
- Portaria Interministerial n. 1000/MEC/MS, de 15 de abril de 2004. Instituída com o objetivo de avaliar e diagnosticar a atual situação dos Hospitais Universitários de ensino do Brasil, visando reorientar e, ou formular a política nacional para o setor. <<http://der2001.saude.gov.br/sas/PORTARIA/Port2004/GM/GM-1702.htm>>. Acesso em: 10 set. 2009a.
- Portaria Interministerial no 1.006/MEC/MS, de 27 de maio de 2004. Cria o Programa de Reestruturação dos Hospitais Universitários de Ensino do Brasil, visando reorientar e, ou formular a política nacional para o setor. Disponível em: <<http://der2001.saude.gov.br/sas/PORTARIA/Port2004/GM/GM-1702.htm>>. Acesso em: 10 set. 2009b.
- Portaria Interministerial no 1702/MEC/MS, de 15 de abril de 2004. Instituída com o objetivo de avaliar e diagnosticar a atual situação dos Hospitais Universitários de ensino do Brasil, visando reorientar e, ou formular a política nacional para o setor. Disponível em: <<http://der2001.saude.gov.br/sas/PORTARIA/Port2004/GM/GM-1702.htm>>. Acesso em: 10 set. 2009c.
- Bogdan, Robert; Biklen, Sari. Investigação qualitativa em educação: uma introdução à teoria e aos métodos. Porto: Porto, 1994.
- Manual de normas de Vancouver: referências e citações / Sistema Integrado de Bibliotecas da PUCPR. Organização, Nadia Ficht Richardt, Teresinha Tetrycz – Curitiba, 2010. 60 f.: Il. ; 30 cm.
- Martins, Vidigal Fernandes, et. al. Hospitales universitarios federales: la nueva reestructuración organizativa en debate. Brazilian Journal Healthcare Economics. v. 1. December 2010.
- Mintzberg, Henry. Structure in fives: Designing effective organizations. Englewood Cliffs, NJ, US: Prentice-Hall, Inc. (1993). vii, 312 p.
- Criando organizações eficazes: estruturas em cinco configurações. Henry Mintzberg; tradução Ailton Bomfim Brandão. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2003.
- Sindicato Nacional dos Docentes das Instituições de Ensino Superior (ANDES-SN). Notícias. Disponível <<http://www.andes.org.br>> Acesso em: 18 jul. 2011.
- UNB Agência. Disponível em <<http://www.unb.br/noticias/unbagencia/cpmod.php>>. Acesso em: 10 dez. 2009.
- Vaghetti, Helena Heidtmann. As perspectivas de um retrato da cultura organizacional de hospitais públicos brasileiros: uma tradução, uma bricolagem. 2008. 241 p. Tese (Doutorado em Enfermagem), Curso de pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
- XX Confasubra. Caderno de Teses. Poços de Caldas-MG, 10 a 16 de maio de 2009. Disponível em: <<http://www.missaosaldata.org.br/site/conteudo.php?url=projetos>>. Acesso em: 15 Jul. 2011.
- Disponível em: <<http://www.globo.com.hospitais.br>>. Acesso em: 16 Fev. 2011.
- Disponível em: <http://w3.ufsm.br/assufism/index.php?option=com_content&view=article&id=409:mp-520-aprovada-mais-um-golpe-na-saude-e-na-universidade-publica&catid=3:noticias&Itemid=1>. Acesso em: 18 Jul. 2011.
- Disponível em: <<http://www.andes.org.br/andes/print-ultimas-noticias.andes?id=4627>>. Acesso em: 18 Jul. 2011.

NOTA DO VI CONBRASS – 2011

Mais uma vez o Conbrass, realizado dias 27 e 28 de Outubro de 2011 no Hotel Braston São Paulo, foi um sucesso

A Comissão Científica de grande prestígio conferiu maior credibilidade ao evento. Convidados como o Dr. Hisanori Kobayashi, representando a Associação Paulista de Auditores Médicos deram um brilho especial ao encontro deste ano. Tudo isso aliado a um temário científico de qualidade e com temas relevantes. Seria injusto pontuar algum palestrante. Todos foram brilhantes.

Participantes oriundos de todo o Brasil presentes a esta edição, mostraram seu interesse em atualizar seus conhecimentos e discutir temas de fundamental importância para a Saúde Suplementar.

O público de 221 congressistas em 2011 sugere que a cada ano o Conbrass vem se tornando uma referência no mercado e uma fonte inesgotável de informações.

A exposição de pôsteres, com todos os trabalhos que foram previamente selecionados, mostrou a capacidade técnica dos auditores em saúde deste país.

Só temos que agradecer aos nossos patrocinadores e apoiadores que acreditaram no nosso trabalho e assim viabilizaram o Conbrass, que de outra maneira não teria acontecido. Esperamos poder contar novamente com cada um destes valiosos colaboradores e, para que o VII CONBRASS – 2012 seja ainda maior, contamos também com outros apoios, indispensáveis para um evento desta envergadura.

Obrigada e espero vê-los em 2012.

Lia Bernardo

Coordenadora Executiva



Primeira Oficina em ATS foi realizada na sede do IATS no Rio de Janeiro

Ministrado pelos professores e pesquisadores Luciana Bahia e Denizar Vianna, a oficina teve a participação de 45 gestores de hospitais, do órgão central da Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro e 18 coordenadores de associações de pacientes.

Entre alguns temas abordados estavam a definição, conceitos básicos e objetivos da ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde), perspectivas e etapas da ATS, assim como o desenvolvimento e adoção da ATS no sistema de saúde do Brasil.

- A oficina teve boa repercussão e, embora haja um desconhecimento por muitos de conceitos em ATS, o interesse é grande e muitos deles solicitaram outras iniciativas em outras ocasiões, em seus hospitais, etc. Inclusive, faremos contato com o secretário municipal para sugerir um curso mais aprofundado. - comentou Luciana Bahia.

HTAi 2011: evento contou com participação de congressistas de 50 países!

A Conferência Internacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde HTAi 2011, organizada pelo Ministério da Saúde e pela Sociedade Health Technology Assessment International, contou com a participação de mais de 1000 congressistas de 50 países. O evento ocorreu no Rio de Janeiro, entre os dias 25 e 29 de junho, e teve como tema central a Avaliação de Tecnologias em Saúde para a Sustentabilidade dos Sistemas de Saúde.

Senado aprova proposta que regulamenta as aplicações mínimas em saúde

De acordo com o texto aprovado e que vai à sanção presidencial, a União destinará à saúde o valor aplicado no ano anterior acrescido da variação nominal do Produto Interno Bruto (PIB) dos dois anos anteriores ao que se referir a lei orçamentária. A substitutivo da Câmara dos Deputados ao PLS 121/07- Complementar regulamenta a Emenda Constitucional 29/2000 e foi um dos grandes embates, neste ano, entre a base do governo e a oposição.

Na prática, em 2012, a União aplicará o empenhado em 2011 mais a variação do PIB de 2010 para 2011, somando cerca de R\$ 86 bilhões. A medida equivale ao que já é feito atualmente no governo federal. Os estados, por outro lado, serão obrigados a destinar 12% das suas receitas na saúde, e os municípios, 15%. O Distrito Federal deverá aplicar 12% ou 15%, conforme a receita seja originária de um imposto de base estadual ou municipal.

Fonte: <http://www.conasems.org.br>

EVENTOS | EVENTS

HTAi - HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT INTERNATIONAL

AN INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE PROMOTION OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

9th HTAi Bilbao 2012 - HTA in Integrated Care for a Patient Centered System
Euskalduna Conference Centre and Concert Hall
Pre- Conference: June 23rd-24th
Conference: June 25th-27th

ISPOR 17th ANNUAL INTERNATIONAL MEETING

June 2-6, 2012
Washington Hilton, Washington, DC, USA
Abstract Submission Opens: October 19, 2011
Abstract Submission Deadline: January 19, 2012
Early Registration Deadline: April 17, 2012

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:



Inovando em saúde

