

# JBES

Jornal Brasileiro de  
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

MAIO 2009, VOLUME 1, NÚMERO 1 | MAY 2009, VOLUME 1, NUMBER 1



## Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde

*Hospital cost to treat acute femoral fracture due to osteoporosis at two medicine school hospitals of the Sistema Único de Saúde*

Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML

## Análise de custo efetividade da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da doença pneumocócica, no cenário do Sistema Único de Saúde

*Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario*

Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Presa J

## Análise de custo-efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina versus tratamento padrão na endometriose profunda

*Cost effectiveness analysis of goserelin empiric therapy for treatment of deep endometriosis*

Schor E, Passos RBF, Ribeiro CP, Cunha TMB, Silva AP, Marques MS

## Incontinência urinária por bexiga hiperativa em mulheres com mais de 60 anos: alternativas terapêuticas factíveis para uma análise de custo-efetividade no contexto brasileiro

*Overactive bladder in female patients over 60 years old: therapeutical alternatives for a cost-effectiveness analysis in Brazil*

Veras RP, Sancho LG, Caldas CP, Ferreira PC, Griebler MI, Mazzei S

## Avaliação econômica da paliperidona ER para tratamento da esquizofrenia no contexto do Sistema Único de Saúde

*Economic evaluation of paliperidone ER for the treatment of schizophrenia in the context of Brazilian Public Health Care System*

Passos RBF, Souza CPR, Pereira ML

## Financiamento do tratamento de doença de alto custo no Brasil

*The financing of high-cost disease treatment in Brazil*

Araújo DV, Passos RBF, Souza CPR, Takemoto MLS





# JBES

## Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

MAIO 2009, VOLUME 1, NÚMERO 1 | MAY 2009, VOLUME 1, NUMBER 1

### EDITOR (Editor)

#### Denizar Vianna Araújo

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

### CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)

#### Alexandre Lemgruber

Office of Economic Evaluation of Health Technologies, Head. ANVISA

#### Áquilas Mendes

Presidente da Associação Brasileira de Economia da Saúde – ABRES. Prof. Dr. de Economia da PUC/SP e FAAP/SP

#### Augusto Guerra

Superintendente de Assistência Farmacêutica Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais

#### Bernardo Rangel Tura

Pesquisador do Núcleo de Epidemiologia Clínica do Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde

#### Carisi Anne Polanczyk

Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### Cid Vianna

Diretor e Professor Adjunto do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

#### Eliézer Silva

Livre Docente e Professor da Pós-Graduação em Anestesiologia da Universidade de São Paulo

#### Francisco Acurcio

Professor Associado da Universidade Federal de Minas Gerais

#### Giacomo Balbinotto Neto

Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### Helena Cramer

Pesquisadora do Núcleo de Epidemiologia Clínica do Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde

#### Luciana Bahia

Coordenadora do Departamento de Farmacoeconomia da Sociedade Brasileira de Diabetes

#### Marcos Bosi Ferraz

Professor Adjunto da Universidade Federal de São Paulo. Diretor do Centro Paulista de Economia da Saúde (CPES)

#### Maria Cristina

#### Sanches Amorim

Profa. Titular do Departamento de Economia. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

#### Mauricio Vianna

1º Secretário Executivo da Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde

#### Nelson Teich

Especialista em Economia da Saúde pela European School of Health Economics e University of York

#### Otávio Berwanger

Diretor do Instituto de Ensino e Pesquisa do HCor - Hospital do Coração de São Paulo-SP

#### Rosângela Caetano

Professora Adjunta do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

#### Suzanne Jacob Serruya

1ª Diretora do Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Ministério da Saúde

### CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)

#### Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics

#### 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

#### 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





doctorpress.

**Doctor Press Editora Científica**

Rua Guilherme Bannitz, 126, cj. 21 – Itaim, São Paulo - SP  
CEP 04532-060

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

**Publisher:** Osmar A. Silva

**Revisão:** Sonia Garcia

**Editoração:** Maurício Domingues

**Impressão:** Ativaonline Editora e Serviços Gráficos Ltda.

**Periodicidade:** Trimestral

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

**Assinatura anual internacional:** 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.

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

- 1 **A missão do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**  
The mission of the Brazilian Journal of Health Economics  
Araújo DV

### ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 3 **Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde**  
Hospital cost to treat acute femoral fracture due to osteoporosis at two medicine school hospitals of the Sistema Único de Saúde.  
Bracco OL, Fortes EM, Raffaelli MP, Araújo DV, Santili C, Castro ML
- 11 **Análise de custo efetividade da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da doença pneumocócica, no cenário do Sistema Único de Saúde**  
Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario  
Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Presa J
- 18 **Análise de custo efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina versus tratamento padrão na endometriose profunda**  
Cost effectiveness analysis of goserelin empiric therapy for treatment of deep endometriosis  
Schor E, Passos RBF, Ribeiro CP, Cunha TMB, Silva AP, Marques MS
- 25 **Incontinência urinária por bexiga hiperativa em mulheres com mais de 60 anos: alternativas terapêuticas factíveis para uma análise de custo-efetividade no contexto brasileiro**  
Overactive bladder in female patients over 60 years old: therapeutical alternatives for a cost-effectiveness analysis in Brazil  
Veras RP, Sancho LG, Caldas CP, Ferreira PC, Griebler MI, Mazzei S
- 37 **Avaliação econômica da paliperidona ER para tratamento da esquizofrenia no contexto do Sistema Único de Saúde**  
Economic evaluation of paliperidone ER for the treatment of schizophrenia in the context of Brazilian Public Health Care System  
Passos RBF, Souza CPR, Pereira ML

### ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 44 **Financiamento do tratamento de doença de alto custo no Brasil**  
The financing of high-cost disease treatment in Brazil  
Araújo DV, Passos RBF, Souza CPR, Takemoto MLS

### 52 NOTÍCIAS | NEWS

# NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

## Informações gerais

1. O Jornal 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 (JBES – [www.doctorpress.com.br/jbes](http://www.doctorpress.com.br/jbes)) para conteúdos científicos, com periodicidade trimestral. É dirigido a 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.

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 da 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](http://www.icmje.org). Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

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

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a 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](http://www.actr.org.au), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.ISRCTN.org](http://www.ISRCTN.org), [www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm) e [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

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

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

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

## Preparação dos originais

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

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

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

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

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

## Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 40 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 intelectual e materialmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

## Referências bibliográficas

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Step toe, 1978), dois autores (Edwards & Step toe, 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, Step toe 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 ([jbes@doctorpress.com.br](mailto:jbes@doctorpress.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.

## A missão do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

*The mission of the Brazilian Journal of Health Economics*

*"A profissão médica concentra-se na ética do indivíduo, segundo a qual a saúde não tem preço. A ciência econômica baseia-se na ética do bem comum ou ética do social."*

*Del Nero, 1995*

A ciência econômica estuda como pessoas, empresas, governos fazem escolhas e como estas decisões determinam a utilização e alocação dos recursos entre os membros da sociedade.

No mundo real os recursos são escassos para atender a todas as demandas da sociedade, principalmente as necessidades de saúde.

Os custos com cuidados de saúde estão em ascensão, em consequência da mudança demográfica, da incorporação acrítica de tecnologias e das políticas de saúde malplanejadas, em virtude da carência de dados fidedignos sobre a população assistida. A despeito da elevação dos custos, os indicadores de morbimortalidade não melhoram na mesma velocidade; a qualidade dos serviços prestados está insatisfatória para um contingente importante da população e o acesso ainda é restrito para a uma parcela significativa, em vários modelos de organização de saúde.

Este panorama conflitante tem despertado o interesse da comunidade acadêmica na busca de soluções. A Economia da Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) são áreas do conhecimento interdisciplinar que podem auxiliar profissionais da saúde, gestores e formuladores de políticas de saúde na difícil tarefa de tomar decisões em ambiente de escassez de recursos.

O lançamento do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) coincide com duas relevantes e recentes iniciativas no campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) foi lançada em agosto de 2008, pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), como parte da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) para aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e a criação da Rede Nacional de ATS. A REBRATS tem como objetivo

ampliar a capacidade de produção de conhecimento na área de ATS, para qualificar as decisões na gestão pública.

O Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), com sede na Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que congrega outras Universidades e Centros de Pesquisa do país, foi criado no final de 2008, com a missão de reunir pesquisadores com reconhecimento internacional na condução das diversas etapas da ATS, com o propósito de ser uma instituição de referência na produção de orientações e avaliações críticas de tecnologias em saúde. O instituto servirá ao propósito de ser um braço executor da REBRATS, com demanda induzida por órgãos governamentais, pela academia e sociedade em geral.

Nossa intenção com a criação do JBES é oferecer um periódico científico, respaldado por um conselho editorial de excelência, que atue como veículo para disseminação do conhecimento gerado em Economia da Saúde e ATS, no Brasil.

Estas áreas do conhecimento só serão úteis como alicerce do processo decisório no dia-a-dia do gestor municipal, estadual e federal, se estiverem disponíveis em periódico com grande capilaridade, com linguagem clara e objetiva e, principalmente, com transparência na descrição dos métodos empregados nos diferentes estudos e análises econômicas.

Agradeço imensamente a adesão incondicional de pesquisadores nacionais e internacionais da área de Economia da Saúde e ATS, formuladores de políticas de saúde e representantes das agências regulatórias, que muito contribuíram com suas idéias para organização do primeiro número e serão fundamentais para a consolidação do JBES.

**Denizar Vianna Araújo**  
*Editor*



# Custo hospitalar para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola conveniados ao Sistema Único de Saúde

*Hospital cost to treat acute femoral fracture due to osteoporosis at two medicine school hospitals of the Sistema Único de Saúde*

Oswaldo Luis Bracco, Érika Miyamoto Fortes, Maurício Paiva Raffaelli, Denizar Vianna Araújo, Cláudio Santili e Marise Lazaretti-Castro

## Palavras-chave:

osteoporose, fratura osteoporótica, custo da doença

## RESUMO

A incidência de fraturas por osteoporose tende a aumentar em decorrência do aumento da prevalência da osteoporose na população brasileira. O impacto econômico do tratamento hospitalar, em especial das fraturas agudas do fêmur, é desconhecido em nosso meio. Avaliamos o custo do tratamento hospitalar da fratura aguda do fêmur em dois hospitais-escola públicos da cidade de São Paulo. Foram avaliados 51 pacientes (43 mulheres, 8 homens) internados consecutivamente durante um período de seis meses no Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP (HSP) e na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SC) em decorrência de uma fratura aguda de fêmur por osteoporose. Estes hospitais empregam metodologia distinta para avaliação do custo do tratamento hospitalar da fratura de fêmur. A SC baseia sua estimativa de custo na Tabela SUS, enquanto o HSP utiliza metodologia própria baseada na avaliação do custo médio por paciente nas diversas unidades de prestação de serviço (enfermaria e unidade de terapia intensiva). A média do custo do tratamento hospitalar no HSP foi de R\$ 8.266,25 (média de dias de internação de 11,1 dias) e na SC de R\$ 1.949,65 (média de dias de internação de 13,0 dias). O custo obtido é uma estimativa que provavelmente não corresponde ao recurso disponibilizado para cada paciente e não oferece ao gestor de saúde dados apropriados para avaliar o impacto econômico do tratamento da fratura de fêmur nestes hospitais. Os custos diretos do tratamento desta patologia não são calculados de maneira acurada em ambos os hospitais.

## Keywords:

osteoporosis, osteoporotic fracture, cost of illness

## ABSTRACT

The number of osteoporotic bone fractures will probably increase as the prevalence of osteoporosis increases in Brazil. The economic burden of the in hospital treatment, mainly of the femoral acute fractures, is still unknown in our country. We evaluated the cost of the in-hospital treatment of femoral acute fractures at two hospitals linked to medical schools in São Paulo, SP. Fifty one patients (43 women, 8 men) were treated consecutively over a six-month period at São Paulo Hospital (Paulista School of Medicine – Federal University of São Paulo, HSP) and at Santa Casa de Misericórdia of São Paulo, SC due to a acute femoral osteoporotic fracture. Each hospital applies unique methodology to assess cost of acute femoral fracture treatment. SC approach is based on the Sistema Único de Saúde (SUS) system, while HSP's is based on the average cost in each medical unit of the hospital (infirmery and critical care unit). The average cost of treatment in HSP was R\$ 8.266,25 while in SC was R\$ 1.949,65 (average length of hospitalization of 11.1 and 13.0 days respectively). Those figures are not likely to reflect the real cost and do not support the hospital manager to evaluate the economic burden of the acute femoral fracture treatment in those hospitals.

Recebido em 09/10/2008. Aprovado para publicação em 19/12/2008. Conflito de interesse: Oswaldo Luis Bracco é Global Product Safety Physician da Eli Lilly and Company.

Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP – Brasil (O.L.B., E.M.F., M.C.L.); Disciplina de Ortopedia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP – Brasil (M.R., C.S.); Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ – Brasil (D.V.A).

Este estudo contou com suporte financeiro da Eli Lilly do Brasil.

Endereço para correspondência: Oswaldo Luis Bracco MD MSc, Medical Advisor, Global Patient Safety, Lilly Corporate Center – Indianapolis, Indiana, 46285 USA. Phone: +1 317 651-9288 / +1 317 319-6450. Fax: +1 317 276-6445. E-mail: oswaldo.bracco@lilly.com

As fraturas proximais do fêmur são complicações temidas da osteoporose, que frequentemente requerem tratamento cirúrgico. Possuem elevado custo financeiro e social, pois os pacientes demandam cuidados intensivos até o momento de sua recuperação.

Estima-se que o número de fraturas de fêmur por osteoporose dobrará no mundo em 40 anos em decorrência do envelhecimento populacional (Zuckerman, 1996), (Sanders *et al.*, 2006) e (Parker & Johansen, 2004).

A população brasileira apresenta semelhante processo de envelhecimento, como observado pelo aumento de indivíduos com 50 anos ou mais na população geral: 15,2% em 2000 e 17,4% em 2006 (Torres & Ureña, 2004) e (IBGE, 2007). A incidência de fraturas do quadril no Brasil é estimada em 153,3 fraturas de quadril por 100.000 pessoas com 50 anos ou mais (Torres & Ureña, 2004) (Schwartz *et al.*, 1999), o que representaria mais de 45.000 fraturas por ano. Apesar da incidência exata de fraturas de fêmur em pacientes com osteoporose no Brasil não ser conhecida, pode-se antecipar que o número de fraturas por osteoporose aumente, dado o progressivo envelhecimento populacional. Certamente haverá um impacto econômico sobre o sistema de saúde público brasileiro de magnitude desconhecida, pois apenas 24,6% da população (43,2 milhões de brasileiros) dispõe de um plano de saúde complementar (PNAD, 2007). O conhecimento do impacto das fraturas de fêmur é imprescindível para que possa haver planejamento na saúde pública, dado o inquestionável aumento da frequência desta morbidade.

Atualmente, a maioria dos hospitais-escola no Brasil é conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), que remunera por procedimento, utilizando-se de valores preestabelecidos em tabela. O SUS é utilizado para remuneração dos serviços médicos prestados aos pacientes com fraturas agudas do fêmur. Há uma dissociação entre a remuneração prevista na Tabela SUS e custos reais desse tratamento nos hospitais-escola brasileiros (ABRAHUE, 2004). A maioria dos hospitais em São Paulo implementou um método de estimativa do custo hospitalar chamado "sistema por centro de custos". Este sistema, apesar de auxiliar a avaliação dos custos, é insatisfatório, pois não mensura precisamente os custos relacionados ao procedimento de interesse, fazendo-o por rateio arbitrário entre os vários centros de custos do hospital (Esteves, 1992).

No Brasil, diante da limitação de recursos para a Saúde associada a grandes demandas de áreas prioritárias, é fundamental que se tenha conhecimento dos custos relacionados a um fenômeno associado ao envelhecimento populacional, como são as fraturas de fêmur. Somente o conhecimento da grandeza de seus valores poder-se-á avaliar a importância e viabilidade de políticas públicas que instituem ações preventivas. Além de que, tal conhecimento será de valia no gerenciamento hospitalar para administradores hospitalares conveniados ao SUS.

Impulsionados pela necessidade de conhecer a mag-

nitude dos custos diretos relacionados à fratura de fêmur, propusemo-nos a dimensionar o impacto econômico da osteoporose em nosso meio, coletando dados do custo direto do tratamento hospitalar da fratura aguda de fêmur por osteoporose em dois hospitais-escola da cidade de São Paulo. Propusemo-nos também a analisar a metodologia empregada para essa avaliação e sua exatidão.

## Casuística e métodos

Desenho do estudo: o custo direto do tratamento de fraturas agudas do fêmur proximal foi avaliado através de um estudo observacional, prospectivo, de seis meses de duração em dois dos hospitais-escola, vinculados ao sistema de saúde público na cidade de São Paulo - Hospital São Paulo da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (HSP) e Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SC). Os pacientes avaliados foram internados consecutivamente em decorrência deste evento e atenderam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo. O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa das Instituições.

Os pacientes internados no período de investigação com uma fratura do fêmur foram avaliados quanto à elegibilidade para o estudo. Foram incluídos os pacientes com 60 anos ou mais, internados em decorrência de uma fratura aguda do fêmur proximal em um dos dois hospitais descritos acima e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos deste estudo os pacientes cuja fratura aguda do fêmur proximal tenha sido decorrente ou associada à presença de outra fratura não femoral concomitante, história de trauma grave, história de neoplasias ou metástases ósseas, presença de doença óssea secundária à insuficiência renal avançada (creatinina sérica > 2 mg/dL), hiperparatireoidismo primário, presença de doença osteometabólica, exceto osteoporose, ou situação clínica de base grave que não a fratura e que promovesse grande repercussão na evolução clínica do paciente.

## Método

Dados sobre os recursos disponibilizados para tratamento da fratura foram solicitados aos respectivos Centros de Custo dos dois hospitais-escola. Todos os dados existentes nos prontuários de custo de cada paciente foram avaliados. Os valores em reais foram convertidos para dólares americanos, utilizando-se o valor em reais do dólar médio de 2004 (R\$ 2,94).

Neste estudo, custo direto foi definido como o recurso financeiro efetivamente dispensado a um paciente específico para tratamento da patologia em estudo em cada um dos hospitais avaliados, da internação à alta hospitalar. Aplicamos um Questionário de Custo Hospitalar que foi criado e utilizado para avaliar o custo direto do tratamento hospitalar da fratura de fêmur aguda nestas Instituições.

O questionário era composto pelos principais itens relativos ao custo direto, divididos em:

- A. Custo de pessoal: serviço médico, enfermagem, fisioterapia ou reabilitação; e
- B. Custo hospitalar: sala de emergência, sala cirúrgica, sala de recuperação, unidade de terapia intensiva, leito hospitalar de enfermagem, exames laboratoriais e radiológicos, medicações utilizadas antes, durante e após o ato cirúrgico (específicas ou não para tratamento da osteoporose) e próteses.

### **Análise estatística**

Avaliamos como cada hospital calculava o custo direto do tratamento da fratura de fêmur e sua composição de cálculo e os resultados do custo direto de cada paciente, variável numérica contínua, foram expressos em reais (R\$). Calculamos a média (desvio padrão) e a mediana do custo direto de cada hospital avaliado. Investigamos a composição do custo total que foi expressa em percentagem sobre o total em cada hospital. O período total no qual o paciente permaneceu internado foi expresso em dias de internação e a média (desvio padrão) e mediana calculadas para cada hospital. Calculamos a média e mediana da idade cronológica dos pacientes de cada hospital. Utilizamos o Teste de Mann-Whitney para avaliar diferenças entre as populações dos dois hospitais-escola quanto à idade cronológica dos pacientes, tempo de internação na enfermagem, tempo de internação na UTI, tempo total de internação e entre os valores relativos ao tratamento da fratura do fêmur de acordo com a Tabela SUS. O Teste Exato de Fisher foi utilizado para avaliar diferenças entre o número de óbitos ocorridos durante a internação e número de pacientes que necessitaram internação na UTI.

### **Resultados**

Foram avaliados 24 pacientes do HSP (20 mulheres e 4 homens) e 27 pacientes da SC (23 mulheres e 4 homens). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao tempo de internação total, na enfermagem e na UTI, idade cronológica dos pacientes, número de óbitos observados durante a internação e número de pacientes que necessitaram internação na UTI.

A idade cronológica média dos pacientes do HSP foi de 80,6 (desvio padrão 8,5) anos, mediana de 79,5 anos, enquanto a idade cronológica média dos pacientes da SC foi de 81,9 (7,6) anos, mediana de 83,0 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,54$ ).

O tempo médio de internação na enfermagem para os pacientes do HSP foi de 11,1 (6,2) dias, mediana de 9,5 dias, enquanto para os pacientes da SC o tempo médio de internação na enfermagem de 13,0 (6,6) dias, mediana de 11,0 dias ( $p=0,19$ ). Nove pacientes do HSP (37,5%) e 5 da SC (18,5%) foram internados na unidade de terapia intensiva. O tem-

po médio de internação na unidade de terapia intensiva no HSP foi de 2,2 (5,4) dias, mediana de zero. O tempo médio de internação na unidade de terapia intensiva na SC foi de 0,7 (1,7) dias, mediana de zero ( $p=0,27$ ). Quatro pacientes do HSP (16,6%) e uma paciente da SC (3,7%) evoluíram para óbito durante a internação ( $p=1$ ).

Verificamos que a análise de custo é realizada de maneira distinta em cada um dos hospitais. Os dados relativos ao custo direto por paciente para tratamento da fratura proximal do fêmur não eram disponíveis em nenhum dos hospitais. Basicamente, na SC o custo é avaliado utilizando-se o valor da estipulado na Tabela SUS, enquanto no HSP o custo é avaliado utilizando-se valores estimados para pacientes internados em setores do hospital, além de incorporar custos indiretos via rateios.

### **Análise dos prontuários de custo do HSP**

A análise dos prontuários de custo dos pacientes internados no HSP demonstrou que R\$ 198.389,98 foram disponibilizados para tratamento dos pacientes durante o período de tratamento hospitalar.

O custo médio do tratamento hospitalar da fratura aguda do fêmur por paciente no HSP foi de R\$ 8.266,25 (desvio padrão 7.462,23), mediana de R\$ 6.680,50 (Tabela 1).

O custo médio do tratamento foi composto pelo somatório do custo médio da diária da Enfermagem de Ortopedia e Traumatologia (Tabela 2) multiplicado pelo número de dias de internação de cada paciente; do custo médio da diária na unidade de terapia intensiva (Tabela 3) multiplicado pelo número de dias de internação de cada paciente; do custo de medicações especificadas para cada paciente mais o valor médio de medicações da Enfermagem de Ortopedia e Traumatologia; do custo de exames laboratoriais para cada paciente; do valor médio de exames laboratoriais da Enfermagem de Ortopedia e Traumatologia e do custo dos exames de imagem realizados para cada paciente. A Enfermagem de Ortopedia e Traumatologia é considerada um centro de custo produtivo no HSP, pois gera serviços finais aos pacientes (10). Os grupos de custo nesta enfermagem são os custos diretos, os custos indiretos e os rateios. A composição dos custos na Enfermagem de Ortopedia e Traumatologia é demonstrado na Tabela 6.

Um total de R\$ 59.176,24 foi disponibilizado para tratamento dos 9 pacientes que foram internados na unidade de terapia intensiva. O custo total médio da internação na unidade de terapia intensiva, para composição do custo total de tratamento dos pacientes do HSP foi de R\$ 2.465,68 (desvio padrão 5.878,50). Avaliando-se os prontuários dos 9 pacientes que foram internados na unidade de terapia intensiva, o custo médio do tratamento para cada um foi de R\$ 6.575,14 (8.475,21), mediana de R\$ 2.550,96. A Unidade de Terapia Intensiva Geral é considerada um centro de custo produtivo no HSP, pois também atende ao critério de gerar serviços finais

**Tabela 1.** Pacientes do Hospital São Paulo

n	Dias enfermaria	Dias UTI	Custo UTI	Custo imagens	Medicações	Exames lab	Custo em R\$	Custo em US\$
1	10	0	—	R\$ 169,84	R\$ 157,05	R\$ 72,34	R\$ 4.807,03	\$ 1.635,04
2	9	2	R\$ 2.550,96	R\$ 87,47	R\$ 0,88	R\$ 25,62	R\$ 7.803,75	\$ 2.654,34
3	10	2	R\$ 2.550,96	R\$ 62,51	R\$ 64,91	R\$ 296,44	R\$ 7.623,72	\$ 2.593,10
4	14	3	R\$ 3.826,44	R\$ 102,31	R\$ 424,40	R\$ 663,73	R\$ 12.771,30	\$ 4.343,98
5	10	0	—	R\$ 199,30	—	R\$ 39,93	R\$ 4.169,23	\$ 1.418,11
6	3	0	—	R\$ 38,37	—	R\$ 113,67	R\$ 1.331,04	\$ 452,73
7	13	1	R\$ 1.275,48	R\$ 33,97	R\$ 222,73	R\$ 297,75	R\$ 7.214,69	\$ 2.453,98
8	33	0	—	R\$ 437,54	R\$ 1.470,60	R\$ 233,68	R\$ 18.886,41	\$ 6.423,95
9	9	0	—	R\$ 114,18	R\$ 107,86	R\$ 162,57	R\$ 4.568,62	\$ 1.553,95
10	24	23	R\$ 26.140,58	R\$ 183,01	—	R\$ 903,27	R\$ 36.810,57	\$ 12.520,60
11	12	0	—	R\$ 114,15	—	R\$ 115,38	R\$ 6.663,21	\$ 2.266,40
12	7	2	R\$ 2.079,06	R\$ 200,92	R\$ 143,49	R\$ 129,79	R\$ 5.638,72	\$ 1.917,93
13	5	15	R\$ 15.193,38	R\$ 268,78	—	R\$ 635,13	R\$ 18.301,19	\$ 6.224,89
14	14	0	—	R\$ 147,76	R\$ 274,57	R\$ 192,60	R\$ 8.577,01	\$ 2.917,35
15	15	0	—	R\$ 41,61	R\$ 205,01	R\$ 167,87	R\$ 8.945,29	\$ 3.042,62
16	7	0	—	R\$ 61,07	R\$ 100,60	R\$ 29,42	R\$ 3.445,32	\$ 1.171,88
17	9	0	—	R\$ 46,14	—	R\$ 85,23	R\$ 3.754,38	\$ 1.277,00
18	8	0	—	R\$ 44,42	R\$ 82,05	R\$ 53,88	R\$ 4.439,54	\$ 1.510,05
19	6	0	—	R\$ 7,77	R\$ 51,39	R\$ 32,84	R\$ 2.736,68	\$ 930,84
20	8	3	R\$ 3.278,58	R\$ 37,69	—	R\$ 237,51	R\$ 6.697,78	\$ 2.278,16
21	10	0	—	R\$ 9,05	—	R\$ 20,98	R\$ 4.218,06	\$ 1.434,71
22	12	0	—	R\$ 38,37	R\$ 257,92	R\$ 37,61	R\$ 7.382,34	\$ 2.511,00
23	9	0	—	R\$ 77,70	—	R\$ 29,42	R\$ 3.644,12	\$ 1.239,50
24	9	2	R\$ 2.280,80	R\$ 23,37	R\$ 151,73	R\$ 217,75	R\$ 7.959,98	\$ 2.707,48
Total	11,1	2,2	R\$ 2.465,68	R\$ 106,14	R\$ 247,68	R\$ 199,77	R\$ 8.266,25	\$ 2.811,65
DP	6,2	5,4	R\$ 5.962,99	R\$ 99,45	R\$ 354,54	R\$ 227,86	R\$ 7.462,23	\$ 2.538,17
Mínimo	3,0	0,0	—	R\$ 7,77	R\$ 0,88	R\$ 20,98	R\$ 1.331,04	\$ 452,73
Máximo	33,0	23,0	R\$ 26.140,58	R\$ 437,54	R\$ 1.470,60	R\$ 903,27	R\$ 36.810,57	\$ 12.520,60
Mediana	9,5	0,0	—	R\$ 70,11	R\$ 151,73	R\$ 122,59	R\$ 6.680,50	\$ 2.272,28

**Tabela 2.** Custo médio diário em R\$ da enfermaria de Ortopedia e Traumatologia do HSP, em 2004

Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
R\$ 568,72	R\$ 464,89	R\$ 587,37	R\$ 440,78	R\$ 393,00	R\$ 479,01	R\$ 536,14

**Tabela 3.** Custo médio diário em R\$ da Unidade de Terapia Intensiva Geral do HSP, em 2004

Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
R\$ 1.064,89	R\$ 1.275,48	R\$ 1.140,40	R\$ 1.039,53	R\$ 1.092,86	R\$ 1.080,28	R\$ 1.055,59

aos pacientes (Escola Paulista de Medicina, 2004). Os grupos de custo desta unidade de terapia intensiva são os custos diretos, os custos indiretos e os rateios. A composição dos custos é demonstrado na Tabela 7.

Todos os prontuários continham informações sobre exames de imagem (raios X, ultrassom e tomografia computadorizada) realizados pelos pacientes. Um total de R\$ 2.547,30

foram disponibilizados para realização de exames de imagem, com média de R\$ 106,14 por paciente (99,45) e mediana de R\$ 70,11.

O item medicação é inserido no cálculo do custo médio por paciente da enfermaria de Ortopedia e Traumatologia, assim como da unidade de terapia intensiva. Entretanto, foi possível coletar valores discriminados por alguns pacientes (15

pacientes). O valor médio de recursos disponibilizados com medicações foi de R\$ 247,68 (354,54) e mediana de R\$ 151,73.

O custo médio do tratamento hospitalar da fratura aguda do fêmur como avaliada pelo HSP foi diferente do custo médio observado para os mesmos 24 pacientes quando a Tabela SUS foi utilizada para cobrança. O custo médio, segundo os valores da Tabela SUS, foi de R\$ 2.672,50 (1.481,47), mediana de R\$ 2.187,63. Foram utilizados os seguintes códigos da Tabela SUS no HSP: 39006131 (osteotomia do colo, região trocantérica e subtrocantérica do fêmur; 3 pacientes), 39009130 (tratamento cirúrgico da fratura da diáfise do fêmur; 3 pacientes), 39012131 (tratamento cirúrgico da fratura do colo do fêmur; 8 pacientes), 39013138 (tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana; 3 pacientes) 39016129 (artroplastia total do quadril não cimentada ou híbrida; 4 pacientes), 39025128 (artroplastia de revisão do quadril; 1 paciente), 39035131 (correção cirúrgica da fratura viciosa consolidada da extremidade proximal do fêmur; 1 paciente), 39039137 (osteotomia da diáfise do fêmur; 1 paciente).

### **Análise dos prontuários de custo da SC**

A análise do prontuário de custo dos pacientes da SC, tendo como base o valor da Tabela SUS para reembolso das despesas, demonstrou que R\$ 52.640,51 foram disponibilizados para tratamento dos 27 pacientes internados neste hospital.

O custo médio do tratamento hospitalar da fratura aguda do fêmur por paciente foi de R\$ 1.949,65 (891,26), mediana de R\$ 1.748,57 (Tabela 4). Os prontuários de custo recebem codificação pelo funcionário do centro de custo da SC de acordo com a Tabela do SUS para um dos quatro códigos: 39003124 (artroplastia parcial de quadril), 39012131 (tratamento cirúrgico da fratura de colo de fêmur), 39013138 (tratamento cirúrgico da fratura transtrocanteriana), 39045137 (tratamento cirúrgico da fratura subtrocantérica). A codificação determina valores fixos do custo, independentemente do número de dias de internação ou variabilidade na evolução dos pacientes. Os custos por paciente são divididos em 4 categorias: 1- SH, serviço hospitalar (somatório de diárias, taxas, materiais, oxigênio); 2- SP, profissional São Paulo (honorários profissionais); 3- SADT (valor do serviço auxiliar de diagnóstico e terapia); 4- 30% do SP, custo do anestesista. Todos os códigos SUS determinam valores de SH, SP, SADT e 30% SP (Tabela 5).

O prontuário fornece também valores por paciente de custo de unidade de terapia intensiva, material de implante, cimento cirúrgico sem antibiótico e tomografia computadorizada, se pertinente. O somatório de SH + 50% SH + SP + 50% SP + 30% SP + SADT + 50% SADT, acrescidos do custo de unidade de terapia intensiva, material de implante, cimento cirúrgico e tomografia computadorizada compõem o total de custo por paciente na SC.

O custo médio da internação na unidade de terapia intensiva foi de R\$ 354,52 (772,16), entretanto, um total de R\$

9.572,15 foi disponibilizado para tratamento dos 5 pacientes que de fato foram internados na unidade de terapia intensiva. Em média, cada um destes pacientes consumiu R\$ 1.914,43 (377,65), mediana de R\$ 2098,09.

A mediana dos valores reembolsados pelo SUS para tratamento da fratura de fêmur para o HSP foi significativamente maior que o reembolsado para a SC (R\$ 2187,63 e R\$ 1748,67, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Entretanto, foi inferior a mediana do valor estimado dos custos no HSP (R\$ 6680,50).

### **Discussão**

A osteoporose se caracteriza pela diminuição da resistência óssea e risco de fraturas. A prevalência de osteoporose entre pacientes de 70 anos ou mais na Cidade de São Paulo varia entre 6,4 e 16,1% entre os homens e 22,2 e 33,2% entre as mulheres (Camargo *et al.*, 2005). Há um número crescente de fraturas, em especial as de fêmur, no mundo e provavelmente no Brasil (Parker & Johansen, 2004). Dados da literatura confirmam que a frequência de pacientes que apresentam uma fratura do fêmur e que estão em tratamento prévio é de 10%. A minoria dos pacientes que apresentam risco de fratura por fragilidade está em tratamento da osteoporose (Street *et al.*, 2006). Isto, associado ao envelhecimento da população, contribui para um aumento da frequência de fraturas e seu impacto no sistema de saúde.

As fraturas de fêmur são tratadas inicialmente, na quase totalidade dos casos, de maneira cirúrgica (3). O resultado do tratamento conservador é ruim, pode prolongar a hospitalização e aumentar o risco de morte (3).

Este estudo avaliou o prontuário de custo de pacientes que foram internados para tratamento da fratura aguda do fêmur por osteoporose em dois dos mais importantes hospitais públicos da Cidade de São Paulo, o Hospital São Paulo, vinculado à Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, e a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, também vinculada a uma faculdade de medicina. Ambos são conveniados ao SUS e reconhecidos como hospitais de referência no país pela contribuição em forma de pesquisa médica, ensino médico e assistência médica prestada à população.

O HSP estima o custo do tratamento da fratura de fêmur utilizando uma média de custo para a Enfermaria de Ortopedia e Traumatologia e Unidade de Terapia Intensiva que é multiplicado pelo número de dias que o paciente esteve internado em cada unidade. Na SC o custo estimado é o valor associado ao código da Tabela SUS para o procedimento. Nas duas situações, seja pela diluição do tratamento da fratura de fêmur entre o custo para tratamento de todas as demais patologias ortopédicas ou clínicas internadas em cada unidade de serviço, seja pela generalização ocasionada pela utilização de 4 códigos da Tabela SUS na SC, o custo direto real por paciente não é aferido.

**Tabela 4.** Pacientes da Santa Casa

n	Dias Enf	Dias UTI	Código SUS	Custo UTI	SH	+50% SH	SP	+50% SP	SADT	+50% SADT	30% do SP	Material de implante	Cimento sem antibiot	Tomo comp	Custo em R\$	Custo em US\$
1	6	3	39003124	R\$ 2.098,09	R\$ 852,64	-	R\$ 252,87	-	R\$ 109,20	-	R\$ 75,86	R\$ 414,00	R\$ 88,00	R\$ 0,00	R\$ 3.890,66	\$ 1.323,35
2	13	0	39003124	R\$ 0,00	R\$ 852,64	-	R\$ 252,87	-	R\$ 109,20	-	R\$ 75,86	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.748,57	\$ 594,75
3	11	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.206,72	\$ 410,45
4	22	0	39003124	R\$ 0,00	R\$ 852,64	-	R\$ 252,87	-	R\$ 109,20	-	R\$ 75,86	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.748,57	\$ 594,75
5	16	0	39045137	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 756,50	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.583,50	\$ 538,61
6	10	0	39003124	R\$ 0,00	R\$ 852,64	-	R\$ 252,87	-	R\$ 109,20	-	R\$ 75,86	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.748,57	\$ 594,75
7	9	0	39003124	R\$ 0,00	R\$ 852,64	-	R\$ 252,87	-	R\$ 109,20	-	R\$ 75,86	R\$ 414,00	R\$ 88,00	R\$ 0,00	R\$ 1.792,57	\$ 609,72
8	4	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.206,72	\$ 410,45
9	15	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 594,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.800,92	\$ 612,56
10	34	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.206,72	\$ 410,45
11	9	0	39012131	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 152,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 979,00	\$ 332,99
12	13	6	39013138	R\$ 2.317,67	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 756,50	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 4.280,89	\$ 1.456,09
13	10	0	39012131	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 1.628,00	R\$ 88,00	R\$ 0,00	R\$ 2.543,00	\$ 864,97
14	19	6	39013138	R\$ 1.459,45	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 2.666,17	\$ 906,86
15	17	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 293,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.500,14	\$ 510,25
16	15	0	39012131	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.285,00	\$ 437,07
17	13	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 816,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 2.022,72	\$ 688,00
18	6	2	39012131	R\$ 1.567,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 594,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 2.988,20	\$ 1.016,39
19	9	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 594,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.800,92	\$ 612,56
20	7	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.206,72	\$ 410,45
21	9	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.206,72	\$ 410,45
22	9	2	39013138	R\$ 2.129,94	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 594,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 3.930,86	\$ 1.337,03
23	10	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 594,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.800,92	\$ 612,56
24	8	0	39012131	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.285,00	\$ 437,07
25	25	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 756,50	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.963,22	\$ 667,76
26	19	0	39013138	R\$ 0,00	R\$ 500,37	R\$ 250,19	R\$ 225,27	R\$ 112,64	R\$ 33,78	R\$ 16,89	R\$ 67,58	R\$ 619,40	R\$ 0,00	R\$ 136,40	R\$ 1.962,51	\$ 667,52
27	12	0	39012131	R\$ 0,00	R\$ 500,37	-	R\$ 225,27	-	R\$ 33,78	-	R\$ 67,58	R\$ 414,00	R\$ 44,00	R\$ 0,00	R\$ 1.285,00	\$ 437,07
Total	13,0	0,7		R\$ 354,52											R\$ 1.949,65	\$ 663,15
DP	6,6	1,7		R\$ 772,16											R\$ 891,26	\$ 303,15
Mínimo	4,0	0,0		R\$ 0,00											R\$ 979,00	\$ 332,99
Máximo	34,0	6,0		R\$ 2.317,67											R\$ 4.280,89	\$ 1.456,09
Mediana	11,0	0,0		R\$ 0,00											R\$ 1.748,57	\$ 594,75

**Tabela 5.** Composição dos valores atribuídos aos códigos SUS no custo da Santa Casa

	Código SUS			
	39003124	39012131	39045137	39013138
SH	R\$ 852,64	R\$ 500,37	R\$ 500,37	R\$ 500,37
SP	R\$ 252,87	R\$ 225,27	R\$ 225,27	R\$ 225,27
SADT	R\$ 109,20	R\$ 33,78	R\$ 33,78	R\$ 33,78
30% SP	R\$ 75,86	R\$ 67,58	R\$ 67,58	R\$ 67,58
50% SH	-	-	-	R\$ 250,19
50% SP	-	-	-	R\$ 112,64
50% SADT	-	-	-	R\$ 16,89
Total	R\$ 1.290,57	R\$ 827,00	R\$ 827,00	R\$ 1.206,72

**Tabela 6.** Composição do custo da Enfermaria de Ortopedia e Traumatologia do Hospital São Paulo

Custo	Composição	Item de maior impacto
Direto	Pessoal 48,30%	Salário, benefícios, encargos sociais (100%)
	Material 28,60%	Próteses-órteses (20,3%)
	Geral 2,10%	Serviços gerais (1,6%)
Indireto	2,30%	
Rateios	18,70%	
<b>Total</b>	100%	

**Tabela 7.** Composição do custo da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Paulo

Custo	Composição	Item de maior impacto
Direto	Pessoal 47,40%	Salário, benefícios, encargos sociais (100%)
	Material 34,30%	Medicação (24,7%)
	Geral 2%	Depreciação (1,6%)
Indireto	2,60%	
Rateios	13,70%	
<b>Total</b>	100%	

O custo médio calculado para tratamento hospitalar da fratura aguda do fêmur por paciente no HSP e na SC não traduz os recursos para tratamento hospitalar da fratura do fêmur pelos fatos acima descritos. É interessante a comparação com o custo direto médio do tratamento dessa fratura no sistema suplementar de saúde (privado) que foi recentemente calculado em R\$ 24.000,00 (Araújo, 2005). Este valor, se convertido ao dólar americano (US\$ 8.275,86; US\$ 1,00 = R\$ 2,90), aproxima-se do observado na avaliação do custo hospitalar direto para tratamento da fratura do quadril em outros países, US\$ 9.534,00 na Bélgica (Autier *et al.*, 2000) e (Haetjens *et al.*, 2001) e US\$ 7.000,00 no Reino Unido (Dolan & Torgerson, 1998). O valor médio do HSP, convertido ao dólar americano pelo valor médio do dólar de 2004 (R\$ 2,94) seria de US\$ 2.811,64 e da SC de US\$ 633,14, confirmando que os valores encontrados neste trabalho não refletem o custo real para o tratamento da fratura aguda do fêmur.

Os dois hospitais dispõem de Centros de Custo para gerenciamento do custo relacionado ao tratamento das fraturas de fêmur. Apesar de mudanças estarem sendo implantadas em ambos, os dados coletados por este trabalho parecem ainda não fornecer dados exatos aos formuladores de políticas de saúde sobre o impacto do tratamento da fratura aguda do fêmur nestas instituições.

No documento "Hospitais de Ensino no Brasil Perspectivas para 2004", da Associação Brasileira de Hospitais Universi-

tários e de Ensino, à qual o Hospital São Paulo e a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo são associados, encontra-se uma avaliação da situação de 148 hospitais-escola ligados ao SUS e uma proposta que enfatiza a importância da avaliação de custo para estes hospitais: "O modelo atual de relacionamento entre gestores do SUS e os hospitais de ensino, baseado em: remuneração por procedimento; Tabela SUS defasada dos custos reais; FIDEPS calculado em base histórica; ausência de indicadores de eficiência e eficácia, inclusive de custos; dissociação das metas assistenciais das de ensino e pesquisa; dissociação de custeio, investimentos e necessidades de pessoal deve ser substituído por um outro modelo, baseado em contrato de gestão, com financiamento global anual, baseado em estrutura de custos; previsão de metas assistenciais, de ensino e pesquisa; integração assistencial completa ao SUS, que deve ter seus gestores local e regional responsáveis por toda a capacidade instalada do hospital-escola disponível pelo contrato; acompanhamento regular de desempenho, com previsão de ajustes conforme a necessidade; plano de investimentos e de estruturação de pessoal compatível com as metas pactuadas e, obrigatoriamente, examinado pela Comissão Intergestores Bipartite" (Silveira *et al.*, 2005). Com este trabalho demonstramos que há grandes oportunidades de aperfeiçoamento na capacidade de avaliação de custos do tratamento da fratura aguda proximal do fêmur em dois dos mais importantes hospitais-escola do Brasil.

A aplicação do Questionário de Custo Hospitalar, criado para capturar a quantidade de recursos atribuídos ao tratamento específico de cada paciente internado, demonstrou que os custos diretos com o tratamento de cada paciente não são calculados em ambos os hospitais.

## Referências bibliográficas

- Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(6):897-901.
- Associação Brasileira de Hospitais Universitários e de Ensino <http://www.abrahue.org.br/pdf/perspectivas2004.pdf> Acessado: 17/07/2007.
- Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegnée AR, Closon MC, Boonen S for the Belgian Hip Fracture Study Group. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. *Osteoporos Int* 2000; 11: 373-80.
- Camargo MBR, Cendoroglo MS, Ramos LR et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporosis Int* 2005;16:1451-60.
- Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8:611-17.
- Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. Manual do Sistema de Gerenciamento de Custos Hospitalares. Janeiro de 2004.
- Esteves, MJV. A utilização de custos em hospitais paulistas: um estudo preliminar. São Paulo, 1992. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da USP.
- Haentjens P, Autier P, Barette, Boonen S on behalf of the Belgian Hip Fracture Study Group. The economic cost of hip fractures among elderly women. *J Bone Joint Surg* 2001;83A(4):493-500.
- IBGE População/Censo Demográfico/Estimativa de População. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br) Acessado: 17/07/2007.
- Parker M e Johansen A. Hip Fracture. *BMJ* 2006;333:27-30.
- Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2003. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Acessado: 17/07/2007.
- Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Seeman E. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone* 2006;38(5):694-700.
- Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M et al. International variation in the incidence of hip fracture: cross national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int* 1999;9:242-53.
- Silveira VAL, Medeiros MMC, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JCS, Costa FS et al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. *Cad Saúde Pública* 2005,21(3):907-12.
- Street J, Lenehan B, Higgins T et al. Compliance of an elderly hip fracture population with secondary preventative measures. Efficacy of a simple clinical practice intervention. *Acta Orthop Belg* 2006,72(2):204-9.
- Torres JM, Ureña SG. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int* 2004;15:625-632.
- Zuckerman JD. Hip fracture. *N Eng J Med* 1996;334(23):1519-25.

# Análise de custo efetividade da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da doença pneumocócica, no cenário do Sistema Único de Saúde

## *Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario*

Camila Pepe Ribeiro de Souza<sup>I</sup>, José Geraldo Leite Ribeiro<sup>II</sup>, Jose Cassio de Moraes<sup>III</sup>, Eitan Berezin<sup>III</sup>, Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro<sup>IV</sup>, Jessica Presa<sup>IV</sup>

### Palavras-chave:

*Streptococcus pneumoniae*, infecções pneumocócicas, custos e análise de custo, prevenção & controle, vacinas pneumocócicas

### Keywords:

*Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal infections, costs and costs analysis, prevention & control, pneumococcal vaccines

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar se a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 7-valente na rotina pediátrica de imunização é custo-efetivo quando comparada a não profilaxia na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI), pneumonia e otite aguda média (OMA), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Foi elaborado um modelo analítico denominado árvore de decisão. Os desfechos avaliados foram incidência e mortalidade pela doença. A população-alvo foi uma coorte hipotética de nascidos vivos no Brasil, acompanhados até os 5 anos de idade. A taxa de cobertura vacinal considerada foi de 90% e o esquema vacinal de 4 doses (3+1). Os dados foram obtidos de revisão e análise crítica da literatura, DATASUS e painel de especialistas. O modelo considera apenas custos médicos diretos, obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares e Banco de Preços do Ministério da Saúde. **RESULTADOS:** Com a ausência de vacinação, 6.745.838 casos de DPI, pneumonia e OMA ocorrem. A vacina previne 443.273 casos de doenças pneumocócicas e 9.053 mortes; evita que BRL 1,1 milhão sejam gastos com doenças pneumocócicas e gera uma economia de BRL 462 milhões em 5 anos. **CONCLUSÕES:** O estudo sugere que investimentos na vacina pneumocócica podem resultar em redução de mortalidade e em minimização de custo para o país.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To perform a cost-effectiveness analysis comparing the incorporation of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in the pediatric immunization routine to non prophylaxis in prevention of invasive pneumococcal disease (IPD), acute otitis media (AOM) and pneumonia, from the Brazilian Public Healthcare System viewpoint. **METHODS:** A decision tree model was developed. The clinical outcomes were mortality and incidence rates. The target population was a hypothetical alive birth cohort in Brazil followed until 5 years of age. The vaccination coverage rate was 90% considering a four-dose schedule(3+1). Review and critical analysis of literature, public database information (DATASUS) and a clinical expert panel populated the model. The model includes only direct costs obtained from the Ambulatory and Hospital Information System and the Price Database of the Brazilian Ministry of Health. **RESULTS:** Without vaccination, 6,745,838 cases of IPD, pneumonia and AOM occur. The vaccine prevent 443,273 cases of pneumococcal disease and 9,053 deaths; avert BRL 1.1 millions (USD 796 millions) in pneumococcal disease treatment and result in BRL 462 millions (USD 330 millions) of economy in 5 years. (ICP, 2005) (Purchasing power parity index 1 USD = 1.4 BRL). **CONCLUSIONS:** This study suggests that investments in the pneumococcal vaccine result in reduction on mortality and in economy to the country.

Recebido em 05/01/2009. Aprovado para publicação em 17/02/2009. Esta pesquisa foi financiada pela Wyeth Indústria Farmacêutica.

- I. Medinsight, Rio de Janeiro, Brasil.
- II. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e FASEH, Minas Gerais, Brasil.
- III. Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- IV. Wyeth Indústria Farmacêutica, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Av. das Américas, 4801/ sala 235- Barra da Tijuca – Rio de Janeiro- RJ – Brasil-CEP 22631-004. E-mail: medinsight@medinsight.com

## Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é um patógeno respiratório extracelular típico, que coloniza o trato respiratório superior, sendo a causa de doenças pneumocócicas invasivas (DPI) e não invasivas. Os exemplos mais frequentes da DPI são bacteremia, meningite, sepse e pneumonia bacterêmica. Existem outras manifestações da doença invasiva que são mais raras de serem observadas na população como, por exemplo, a osteomielite e a artrite. A doença pneumocócica também pode ser não invasiva, por exemplo, a pneumonia adquirida na comunidade e a otite média aguda (OMA). A DPI é menos frequente, porém muito mais grave que as doenças não invasivas.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a doença pneumocócica é a doença imunoprevenível que determina mais morbidade e morte no mundo. Estima-se que 1,6 milhão de indivíduos morrem por doença pneumocócica ao ano (WHO/WER Nº1/2, 2007). Avalia-se que o pneumococo seja responsável por 700 mil a 1 milhão de óbitos por ano em crianças menores de 5 anos de idade, sendo a maioria proveniente de países em desenvolvimento. (WHO/WER Nº12, 2007).

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente é indicada na imunização ativa de lactentes e crianças de 6 semanas a 9 anos, contra DPI, pneumonia e OMA causada pelos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

A rotina de imunização pediátrica com esta vacina determina uma rápida redução das DIP entre crianças, além de diminuir significativamente a transmissão das doenças por este agente entre crianças não vacinadas, jovens, adultos e idosos. Com a vacinação se espera reduzir os casos de doença pneumocócica entre as crianças vacinadas (benefício direto) e entre o restante da população devido à diminuição da circulação das cepas (benefício indireto). A doença pneumocócica está associada a altas taxas de morbidade, mortalidade e resistência a antibióticos, o que torna elevado o custo associado a esta doença, suas complicações e sequelas.

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente tem potencial para reduzir o número de casos da doença observados na população. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar se a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 7-valente na rotina pediátrica de imunização é custo-efetiva quando comparada a não profilaxia na prevenção da DPI, pneumonia e OMA, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## Métodos

Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade (RCEI) da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da infecção pelo *Streptococcus pneumoniae*, no Brasil.

Modelos de análise de decisão clínica obedecem a uma sequência cronológica que inclui: identificação e estruturação do problema (árvore de decisão); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrência dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura) e análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) (Hunink & Glasziou, 2001).

Conforme mostrado na Figura 1, as variáveis clínicas de avaliação consistem na ocorrência de doença pneumocócica e redução na taxa de mortalidade por consequência da queda no número de casos da doença. A população-alvo deste estudo foi uma coorte hipotética de nascidos vivos no Brasil, acompanhados até os 5 anos de idade.

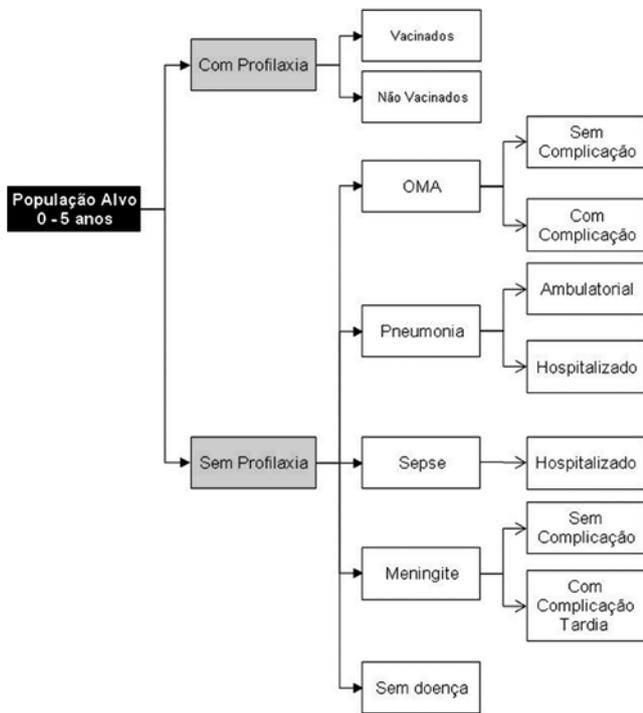
Na estratégia de introdução da vacina, cada criança nascida tem probabilidade de desenvolver OMA e pneumonia devido a qualquer etiologia, sepse pneumocócica e meningite pneumocócica. A escolha por analisar OMA e pneumonia devido a qualquer causa foi devido à disponibilidade de estudos de eficácia da vacina para todas as etiologias da doença e não apenas a doença pneumocócica (Black *et al.*, 2002; Black *et al.*, 2000; Fireman *et al.*, 2003). Não foram contempladas no modelo outras manifestações clínicas da infecção por pneumococo, tais como bacteriemia, artrite/osteomielite, peritonite e endocardite. Além disso, também não foi considerada a resistência a antibióticos associada a este patógeno e a associação entre pneumonia viral e bacteriana, onde o pneumococo desempenha papel preponderante (WHO/WER Nº12, 2007). Foram consideradas todas as complicações e sequelas decorrentes das doenças.

Na análise foram comparadas duas estratégias: profilaxia com a vacina pneumocócica conjugada 7-valente e não profilaxia.

Na estratégia da vacinação, apesar das coberturas maiores apresentadas pelo Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-API), de modo conservador, assumiu-se que a taxa de cobertura vacinal contra pneumococo seria de 90%.

O número mínimo de doses da vacina pneumocócica conjugada 7-valente necessário para conferir proteção ainda é desconhecido. Os dados de eficácia da vacina disponíveis são referentes à utilização de 4 doses como consta no dossiê de registro do produto. Entretanto, atualmente dois estudos mostraram os benefícios da incorporação da vacina em países que utilizaram diferentes esquemas vacinais (série primária com 3 doses com ou sem reforço e série primária com 2 doses seguida de uma dose de reforço) (Goldblatt *et al.*, 2006; Whitney, 2006). De forma conservadora, considerou-se no modelo o esquema quatro doses (3+1).

Os dados de incidência da infecção pelo *Streptococcus pneumoniae*, suas complicações e sequelas no cenário brasileiro foram obtidos de revisão e análise crítica da literatura e de bases de dados oficiais. As estatísticas populacionais brasileiras foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2008).



Considera-se que as crianças podem morrer por pneumonia, sepse ou meningite.

**Figura 1.** Árvore de decisão criada para a avaliação econômica da vacina pneumocócica conjugada 7-valente no Brasil.

Os valores de procedimentos médicos e insumos utilizados foram extraídos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares (SAS/DATASUS, 2008) e Banco de Preços do Ministério da Saúde (Banco de Preço/DATASUS, 2008).

Os dados de eficácia para elaboração do modelo foram adquiridos através de revisão e análise crítica da literatura, sobre os ensaios clínicos da vacina pneumocócica conjugada 7-valente.

Todos os custos da análise refletem a realidade para o ano de 2008. O custo total do programa de vacinação engloba o custo de cada dose, o número de doses administradas por criança e as perdas esperadas. Utilizou-se uma taxa de 10% de perda vacinal. O custo da administração da vacina (refrigeração, transporte, pessoas, injeção, treinamento, entre outros) não foi considerado no modelo.

O custo médico direto relacionado à doença pneumocócica incluiu custo com hospitalização e custo com honorários médicos, testes diagnósticos e medicamentos. A estimativa da utilização de recursos foi derivada da prática médica, através de uma análise retrospectiva em 300 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de infecção por pneumococo entre 0 e 5 anos e acima de 60 anos, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os dados de custo dos tratamentos ambulatoriais estão baseados nos custos do Sistema Único de Saúde (SUS), utilizados no estudo de avaliação econômica da vacina recém-publicado na PAHO (Constenla *et al.*, 2009). Todos os custos foram aplicados no momento em que o paciente adquiriu a doença.

A RCEI para um horizonte de tempo de 5 anos após a introdução da vacina no Brasil se baseou na seguinte fórmula:  $RCEI = \text{Custo incremental (A)} / \text{Efetividade Incremental (B)}$

Onde:

A = Custo total projetado com a vacinação (custo com a vacina e com o tratamento das doenças pneumocócicas ocorridas durante o horizonte da análise) menos o custo total esperado sem a vacinação (custo com as doenças pneumocócicas existentes durante o horizonte da análise).

B = Total de mortes evitadas pela vacina durante o horizonte da análise.

## Resultados

O impacto positivo da vacina foi estimado como a redução de casos da doença e queda no número de mortes no Brasil. Foi considerado o benefício da vacina em crianças vacinadas (benefício direto) e na população não vacinada (benefício indireto).

Para o cálculo do benefício direto da vacinação, utilizou-se a incidência cumulativa da doença do nascimento aos 5 anos de idade e as taxas de letalidade relacionadas. Baseou-se em uma coorte de 3.035.096 nascidos vivos no Brasil (DATASUS, 2003). A incidência da doença e as taxas de letalidade em crianças entre 0 e 5 anos de idade foram baseadas em revisões da literatura (Teale & Klein, 1989; Valenzuela *et al.*, Submitted; Andrade *et al.*, 2004; Ray *et al.*, 2006; Constenla, 2007), no sistema de informação nacional de agravos de notificação (SINAN) e nos últimos dados disponíveis no sistema de informação hospitalar nacional (SIH/DATASUS, 2008). Estes valores estão apresentados na Tabela 1.

Nos adultos e crianças não vacinadas foi considerado o benefício indireto da vacina. Os dados de incidência da doença e taxa de letalidade nesta população não estavam disponíveis para o Brasil. Assim, o modelo se baseou em valores norte-americanos, apresentados na Tabela 1 (Ray *et al.*, 2006).

A proporção dos casos de pneumonia clínica que é hospitalizada foi baseada em estimativas brasileiras sobre a proporção de infecções respiratórias agudas de vias inferiores em crianças que são graves. Estas estimativas foram derivadas de um estudo publicado e um painel de especialistas (Rudan *et al.*, 2004).

Estimativas para a eficácia da vacina estão disponíveis em diversos estudos clínicos randomizados. Nenhum estudo está disponível para a realidade brasileira, por isso, o modelo foi baseado no resultado de um estudo conduzido nos Estados Unidos que embasou o registro do produto pelas Agências Regulatórias ao redor do mundo (Black *et al.*, 2000; Black *et al.*, 2002). Para extrapolar os resultados dos estudos clínicos para o Brasil, a eficácia da vacina foi ajustada pela razão entre a estimativa brasileira de cobertura dos sorotipos de pneumococos presentes na vacina pneumocócica conjugada 7-valente, avaliada em 70% (Valenzuela *et al.*, Submitted) e a cobertura de sorotipos nos estudos de eficácia (Black *et al.*, 2000) (Black *et al.*, 2002).

**Tabela 1.** Incidência e taxa de letalidade da doença.

<b>Probabilidade de:<sup>1</sup> (Teele &amp; Klein, 1989) (Valenzuela et al., Submitted) (Andrade et al., 2004) (Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN)</b>	
OMA	90%
Pneumonia clínica	9,11%
Pneumonia confirmada por raios X	5,66%
Sepse pneumocócica	0,01%
Meningite pneumocócica	0,04%
<b>Probabilidade de Complicação: (Constenha, 2007)</b>	
Complicação devido a OMA <sup>2</sup>	0,01%
Adenoidectomia após complicação em OMA	7,5%
Tubo de Ventilação após complicação em OMA	8%
Hospitalização devido à pneumonia	10%
Meningite sem complicação	90%
Meningite com complicação tardia sem sequelas	7%
Meningite com complicação tardia e surdez	1,3%
Necessidade de aparelho bilateral devido à surdez	90%
Necessidade de implante coclear devido à surdez	10%
Meningite com complicação tardia e sequelas neuromotor	1,7%
<b>Taxa de Letalidade por:<sup>3</sup> (Valenzuela et al., Submitted)</b>	
Pneumonia clínica	3%
Pneumonia confirmada por raios x	5,4%
Sepse pneumocócica	35,3%
Meningite pneumocócica	37%
<b>Incidência de DIP, por 100.000<sup>4</sup> (Ray et al., 2006)</b>	
Idade 5 a < 15	5
Idade 15 a < 45	11
Idade 45 a < 65	21
Idade ≥ 65	60
<b>Incidência de pneumonia hospitalizada, por 100.000<sup>5</sup> (Ray et al., 2006)</b>	
Idade 5 a < 15	41
Idade 15 a < 45	107
Idade 45 a < 65	372
Idade ≥ 65	2309
<b>Taxa de Letalidade entre crianças e adultos não vacinados (Ray et al., 2006)</b>	
Idade 5 a < 15	0,2%
Idade 15 a < 45	6,60%
Idade 45 a < 65	3,40%
Idade ≥ 65	10,8%
Pneumonia hospitalizada, qualquer faixa etária	0%

A eficácia estimada para a vacina contra pneumonia confirmada por radiografia de tórax foi baseada na última reanálise dos resultados do estudo original (Hansen *et al.*, 2006).

Os dados de eficácia na população não vacinada foram extraídos de um estudo norte-americano (Ray *et al.*, 2006).

A Tabela 2 resume os dados de eficácia da vacina considerados nesta avaliação econômica.

Todos os custos da análise estão apresentados na Tabela 3 e representam a realidade para o ano de 2008.

Considerando apenas o benefício direto da vacina, estimou-se que na ausência de vacinação 3 milhões de casos da doença ocorreriam caso a coorte de nascidos vivos fosse acompanhada durante 5 anos de vida. O modelo projetou que a vacina preveniria mais de 221 mil casos da doença e evitaria aproximadamente 2,7 mil mortes durante o horizonte de análise. Os casos de doença pneumocócica foram associados com 19.730 hospitalizações e 6.091.380 visitas médicas no mesmo período. A vacina preveniria 437.381 visitas médicas e evitaria 4.617 hospitalizações.

Em números absolutos, a maioria de casos prevenidos resultaria do efeito da vacina sobre a OMA. Embora geralmente não seja uma doença fatal e tenha uma duração limitada, a OMA esta associada a grande número de visitas ao sistema de saúde (4.781.951) e custos médicos diretos (R\$52.386.937). A pneumonia foi associada a um grande número de hospitalizações (18.057) e custos médicos diretos (R\$135.760.338).

**Tabela 2.** Eficácia da vacina pneumocócica 7-valente.

<b>Em crianças, menores de 5 anos de idade (Black et al., 2000) (Black et al., 2002)</b>	
Contra OMA	7%
Contra pneumonia clínica	3%
Contra pneumonia confirmada por raios x	25,97%
Contra vacina tipo DPI <sup>5</sup>	97,4%
Contra colocação de tubo de ventilação	17%
Contra adenoidectomia	17%
<b>Em crianças e adultos não vacinados (Ray et al., 2006)</b>	
DPI <sup>6</sup> : Idade 0 a < 5	68%
DPI <sup>6</sup> : Idade 5 a < 15	38%
DPI <sup>6</sup> : Idade 15 a < 45	47%
DPI <sup>6</sup> : Idade 45 a < 65	20%
DPI <sup>6</sup> : Idade ≥ 65	36%
Pneumonia qualquer causa: idade 0 a < 5	5,8%
Pneumonia qualquer causa: idade 5 a < 15	5%
Pneumonia qualquer causa: idade 15 a < 45	6%
Pneumonia qualquer causa: idade 45 a < 65	3%
Pneumonia qualquer causa: idade ≥ 65	5%

**Tabela 3.** Custos utilizados pelo modelo (custos em R\$ - reais, 2008)

<b>Custos do Programa de Vacinação</b>	
Custo da administração da vacina	R\$0,00
Custo da vacina por dose <sup>6</sup>	R\$54,28
<b>Doenças Relacionadas, Custo por Caso</b>	
OMA sem complicação	R\$19,10
OMA com complicação sem adenoidectomia ou colocação de tubo de ventilação	R\$ 715,88
OMA com complicação e adenoidectomia	R\$ 1.029,61
OMA com complicação e colocação de tubo de ventilação	R\$ 1.488,24
Pneumonia ambulatorial	R\$58,14
Pneumonia hospitalizado	R\$6.611,63
Sepse pneumocócica hospitalizado	R\$3.048,90
Meningite pneumocócica sem complicação	R\$14.143,45
Meningite pneumocócica com complicação tardia sem sequelas	R\$14.143,45
Meningite pneumocócica com complicação tardia e surdez (aparelho bilateral)	R\$3.705,59
Meningite pneumocócica com complicação tardia e surdez (implante coclear)	R\$47.604,47
Meningite pneumocócica com complicação tardia e sequelas neuromotor	R\$1.314,23
Custo anual da sequelas (surdez com aparelho bilateral)	R\$77,24
Custo anual da sequelas (surdez com implante coclear)	R\$77,24
Custo anual da sequelas (sequelas neuromotor)	R\$1.540,20

A vacinação evitou que 40 milhões de reais fossem gastos com doenças pneumocócicas, devido a redução dos casos da doença durante os 5 anos após o nascimento. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) da vacinação com vacina pneumocócica conjugada 7-valente nos nascidos vivos brasileiros seria de R\$3.673 por ano de vida salvo no Brasil, considerando uma taxa de desconto de 5% tanto para custo como para benefício.

Quando se acrescentou aos resultados obtidos com o benefício direto da vacinação o benefício de redução de DPI e de pneumonia hospitalizada no restante da população (crianças não vacinadas, jovens, adultos e idosos), o modelo projetou que a vacina preveniria 443 mil casos da doença e evitaria 9 mil mortes durante o horizonte da análise. A vacinação evitou que 1,1 milhão de reais fossem gastos com doenças pneumocócicas, devido a redução dos casos da doença durante os 5 anos após o nascimento, considerando o efeito da vacina sobre toda a população e não apenas entre os bebês vacinados. Neste cenário, considerando uma taxa de desconto de 5% tanto para custo como para benefício, a vacinação é *cost-saving*, proporcionando uma redução de gastos de R\$462 milhões em 5 anos.

A Tabela 4 apresenta um resumo dos resultados clínicos encontrados.

A Tabela 5 apresenta um resumo dos resultados econômicos encontrados neste estudo.

A análise de sensibilidade avaliou a influência de parâmetros específicos nesta avaliação econômica, considerando o benefício indireto da vacinação. Quando o custo da administração da vacina é variado de R\$0 para R\$20, a RCEI da vacinação continua gerando uma minimização de custos para o financiador da saúde.

## Discussão

A proteção coletiva representa o benefício indireto conferido pela vacina a membros da população não vacinados, garantido pela redução da transmissão do pneumococo na comunidade (Musher, 2006). Nos Estados Unidos amplos efeitos indiretos foram observados em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, com aproximadamente dois casos evitados por efeito indireto para cada caso evitado por efeito direto da vacina (Lexau *et al.*, 2005). As quatro análises de custo-efetividade da vacina pneumocócica que incorporaram o benefício indireto (Bricks & Berezin, 2006; McIntosh, *et al.*, 2005; Melegaro & Edmunds, 2004; Wisloff *et al.*, 2006) revelaram razões de custo efetividade com reduções de 31% a 92%, mostrando a importância da imunidade de rebanho para o sistema de saúde, tanto clínica como economicamente.

**Tabela 4.** Resultados clínicos projetados com a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 7-valente no Brasil

<b>Resultados Clínicos</b>	<b>Sem vacinação</b>	<b>Com vacinação</b>	<b>Eventos Evitados</b>	<b>% Evitado</b>
Otite média aguda <sup>7</sup>	2.731.586	2.559.496	172.090	6%
Pneumonia <sup>††</sup>	448.146	400.533	47.613	11%
Sepsis pneumocócica	319	123	196	61%
Meningite pneumocócica	1.081	418	663	61%
Efeito indireto	3.564.706	3.341.994	222.711	6%
Mortes <sup>8</sup>	57.984	48.931	9.053	16%

**Tabela 5.** Resultados econômicos projetados com a incorporação da vacina pneumocócica conjugada 7-valente no Brasil, considerando o benefício indireto da vacinação

	Sem vacinação	Com vacinação	Incremental
Custo em reais	R\$17.376.995.111	R\$16.915.334.590	- R\$461.660.521
• Vacinação	-	R\$652.390.243	R\$652.390.243
• Tratamento da doença pneumocócica <sup>9</sup>	R\$17.376.995.111	R\$16.262.944.347	- R\$1.114.050.764
Mortes	57.984	48.931	9.053
RCEI <sup>10</sup>			Cost-saving

A presente avaliação clínica e econômica da vacina Pneumocócica 7-Valente na rotina de imunização pediátrica no Brasil reforça a idéia de que o benefício da vacinação excede o efeito direto na população-alvo, devido à proteção indireta de indivíduos de todas as faixas etárias, não vacinados, garantida pela diminuição da circulação do pneumococo na comunidade. Incorporando-se a proteção coletiva, antecipa-se que no Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 7-valente permitiria que ao redor de 396 mil casos de doenças pneumocócicas fossem evitadas e 8 mil mortes deixassem de ocorrer.

As vacinas conferem, potencialmente, benefícios para todas as pessoas, em oposição a terapias, que favorecem apenas os que estão doentes. Particularmente, deve-se considerar que o pneumococo é o agente que isoladamente mais determina óbitos no mundo, causando várias manifestações clínicas como pneumonia, meningite, bacteriemia, seps e OMA. A OMS recomenda que a imunização com vacina pneumocócica seja uma prioridade em regiões onde a mortalidade entre crianças menores de 5 anos de idade seja superior a 50 por 1.000 nascidos vivos ou em locais onde mais de 50 mil crianças morram anualmente (WHO/WER N°12, 2007). Valenzuela e colaboradores mostram que o Brasil se enquadra nesta categoria.

Adicionalmente, o pneumococo está associado a altas taxas de morbidade. Isso porque as doenças pneumocócicas podem ter consequências graves quando atingem crianças. A meningite pneumocócica, por exemplo, pode provocar perda auditiva e seqüela neurológica em crianças com menos de cinco anos. Assim, a prevenção da DPI é importante não somente pela redução de gastos, mas, principalmente, pelo seu papel social. Não foram incorporados na presente análise os custos indiretos relacionados às doenças, entre eles, despesas com transporte, alimentação e perda de produtividade.

A prática da rotina de imunização pode trazer vantagens que não foram contempladas nesta análise, devido à escassez de dados disponíveis e/ou incertezas, como dados referentes a outras manifestações clínicas da infecção por pneumococo, tais como bacteriemia, artrite/osteomielite,

peritonite, endocardite; as falhas terapêuticas associadas à resistência a antibióticos; e infecções virais, mas que reconhecidamente compõe a problemática dos custos das doenças pneumocócicas.

A OMS estima que dados de incidência de DPI em países em desenvolvimento são maiores dos que os encontrados em países desenvolvidos (WHO/WER N°12, 2007). Esta afirmação mostra que os benefícios com a vacinação no Brasil seriam ainda maiores se dados nacionais relacionados à incidência de DPI em adultos e idosos no país pudessem ter sido utilizados.

Conclui-se que investimentos na vacina pneumocócica resultam em redução de mortalidade e, além disso, em minimização de custos para o financiador da saúde no Brasil, reflexo da redução expressiva das doenças pneumocócicas.

## Referências bibliográficas

- Andrade AL, Silva SA, Martelli CM, Oliveira RM, Morais Neto OL, Siqueira Junior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saúde Publica* 2004;20(2):411-21.
- Banco de Preços/DATASUS [site na internet]. Banco de Preços - Banco de Dados do Sistema Único de Saúde 2008. Disponível em: <http://bpreco.Saúde.gov.br/bpreco/owa/consulta.inicio>.
- Black SB, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19:187-195.
- Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-815.
- Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E and Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-16.
- Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal disease. *J Pediatr* 2006; 82:567-74.
- Constenla DO. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*, Oct 2007, vol.22, no.4, p.268-278.
- Constenla DO, Vespa G, Vianna DA, et al. Estimating the Cost-effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Brazil. *Pan American Journal of Public Health* 2009: In Press.

- DATASUS [site na internet]. Banco de Dados do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
- Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779-81.
- Hunink MGM, Glasziou PP. Decision making in health and medicine. Integrating the evidence and values. London: Cambridge University Press; 2001.
- IBGE [site na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.
- McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R and Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005;23:1739-45.
- Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203-14.
- Musher DM. Pneumococcal Vaccine -- Direct and Indirect ("Herd") Effects. *N Engl J Med* 2006;354:1522-1524.
- ICP[site na internet]. International Comparison Program, 2005. Disponível em: <http://siteresources.worldbank.org/ICPINT/Resources/summary-tables.pdf>
- Ray T, Whitney C G, Fireman B H, Ciuryla V, Black S B. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine -- Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):494-501.
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C and Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004;82:895-903.
- SIA/DATASUS [site na internet]. Sistema de Informação Ambulatorial - Banco de Dados do Sistema Único de Saúde 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/pauf.def>.
- SIH/DATASUS [site na internet]. Sistema de Informação Hospitalar - Banco de Dados do Sistema Único de Saúde 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/piuf.def>.
- Teele DW, Klein JO, Rosner B. The Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *Journal of Infectious Diseases* 1989;160:818-244.
- Valenzuela MT, O'Loughlin R, de la Hoz FP, et al. The Burden of Pneumococcal Disease in Latin America and the Caribbean: A review of the evidence. Submitted.
- Whitney CG et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495-1502.
- Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24:5690-9.
- WHO [site na internet]. World Health Organization / Global Immunization Data [atualizado 2004]. Disponível em: URL:[http://www.who.int/immunization\\_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf](http://www.who.int/immunization_monitoring/data/GlobalImmunizationData.pdf).
- WHO/WER [site na internet]. World Health Organization/Weekly epidemiological record. Nº 1/2, 2007, 82, 1-16. Disponível em: [http://www.who.int/wer/2007/wer8201\\_02.pdf](http://www.who.int/wer/2007/wer8201_02.pdf) WHO/WER [site na internet].
- World Health Organization/Weekly epidemiological record. Nº 12, 2007, 82, 93-104. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>.

# Análise de custo efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina *versus* tratamento padrão na endometriose profunda

## *Cost effectiveness analysis of goserelin empiric therapy for treatment of deep endometriosis*

Eduardo Schor<sup>I</sup>, Roberta Benitez Freitas Passos<sup>II</sup>, Camila Pepe Ribeiro<sup>II</sup>, Talita Marinho Braz da Cunha<sup>II</sup>, Alessandra Pimentel da Silva<sup>III</sup>, Mário Sérgio Marques<sup>II</sup>

### Palavras-chave:

endometriose, dor pélvica, goserrelina, laparoscopia, custos e análise de custo

### Keywords:

endometriosis, pelvic pain, goserelin, laparoscopy, costs and cost analysis

### RESUMO

**OBJETIVO:** Realizar, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, análise de custo-efetividade para comparação do tratamento empírico com acetato de goserrelina em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda versus tratamento com acetato de goserrelina apenas nos casos de endometriose confirmados por videolaparoscopia (tratamento padrão). **MÉTODOS:** Com o objetivo de apresentar as condutas da prática vigente que refletem a realidade do tratamento padrão e empírico da endometriose profunda em nosso meio, buscou-se a opinião de um especialista, ginecologista representante de instituição pública e com longa experiência no tratamento da endometriose. Foi elaborado modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo-efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina depot, 3,6 mg a cada quatro semanas durante seis meses em comparação ao tratamento padrão. Os dados de eficácia foram obtidos de revisão da literatura. O modelo considera apenas custos médicos diretos, obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares e Banco de preços do Ministério da Saúde. Foi adotado como desfecho o tempo para a melhora dos sintomas da doença. **RESULTADOS:** A análise de custo-efetividade revelou que o tratamento empírico com acetato de goserrelina leva à redução do tempo para melhora dos sintomas em 3 meses e menor custo (redução de R\$ 2.731,00), quando comparado ao tratamento padrão com realização prévia da laparoscopia. **CONCLUSÕES:** O tratamento empírico da endometriose profunda comparado ao tratamento padrão mostrou ser uma alternativa com melhor resultado clínico e menor custo (cost-saving) no Sistema Único de Saúde brasileiro.

### ABSTRACT

**PURPOSE:** To perform a comparative cost-effectiveness analysis from the Brazilian Public Health System's perspective of the standard treatment with goserelin acetate of only patients with deep endometriosis confirmed by videolaparoscopy versus empirical treatment with goserelin acetate of all patients with chronic pelvic pain and suspected deep endometriosis. **METHODS:** To determine the local experience of standard treatment and empiric treatment, it was conducted a specialist consult with a gynecologist from a public institution, with large experience in endometriosis treatment. It was developed an analytic decision model to estimate the cost effectiveness ratio of empiric treatment versus standard treatment with goserelin depot 3,6 mg every 4 weeks, during 6 months. Efficacy rates were obtained from published literature. The model includes only direct costs, obtained from Ambulatory and Hospital Information System and Price Database of Brazilian Ministry of Health. The outcome used was time until symptoms improvement. **RESULTS:** The cost-effectiveness analysis revealed that the empiric therapy with goserelin leads to a reduction of time until improvement of symptoms of 3 months, and lower cost (R\$ 2,731 reduction, equivalent to \$ 1,645), when compared to the standard treatment with previous videolaparoscopy. **CONCLUSIONS:** Empiric therapy of deep endometriosis using goserelin acetate seems to be a cost-saving alternative in the Brazilian Unified Health System scenario.

Recebido em 10/11/2008. Aprovado para publicação em 17/01/2009. Esta pesquisa foi financiada pela AstraZeneca do Brasil.

- I. Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Ginecologia, São Paulo, Brasil.
- II. Medinsight, Rio de Janeiro, Brasil.
- III. AstraZeneca, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Av. das Américas, 4801/ sala 235- Barra da Tijuca – Rio de Janeiro- RJ – Brasil-CEP 22631-004. E-mail: medinsight@medinsight.com

## Introdução

O tratamento da endometriose está indicado apenas nos casos sintomáticos (Jackson & Telner, 2006). A terapêutica pode ser cirúrgica ou medicamentosa, sendo ambas igualmente eficazes, exceto nos casos de infertilidade (Van Gorp *et al.*, 2004). O objetivo do tratamento é reduzir os sintomas ou restabelecer o potencial reprodutivo. A maioria dos tratamentos medicamentosos se baseia na indução do hipoestrogenismo, uma vez que as lesões são estrogênios-dependente (Glasser, 1999).

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento da doença são os anti-inflamatórios não esteróides (AINE; como ácido tolfenâmico e naproxeno) para alívio da dor; medicações hormonais como os anticoncepcionais orais (ACOs) e os progestágenos, que podem ser considerados em caso de doença leve; gestrinona e danazol, cujo uso muitas vezes é limitado pelos efeitos adversos e, portanto, não fazem mais parte do arsenal terapêutico moderno; e os análogos do GnRH, provavelmente a classe de medicamentos mais utilizada atualmente para o tratamento da endometriose profunda, dentre eles a goserrelina (Ministério da Saúde, 2006).

Arruda e colaboradores demonstraram em uma coorte retrospectiva de mulheres brasileiras com diagnóstico de endometriose que a mediana do intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico de endometriose foi de 7,0 anos (3,5 a 12,2 anos) (Arruda, 2003). O intervalo mediano entre o início dos sintomas e a consulta médica foi igual a 0,9 ano (0,2-2,0), enquanto entre a consulta médica e o diagnóstico este intervalo foi igual a 5,0 anos. Se este atraso no diagnóstico contribui para a progressão da doença, ainda é uma questão controversa. De qualquer forma, o longo período durante o qual a mulher permanece sem diagnóstico e, como consequência, sem uma terapêutica efetiva leva a um prejuízo importante em sua qualidade de vida.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose, do Ministério da Saúde, o padrão-ouro para o diagnóstico da doença consiste em videolaparoscopia (VDLP) com inspeção direta da cavidade e detecção dos implantes endometriais, não sendo necessária realização de confirmação histopatológica através de biópsia (Ministério da Saúde, 2006).

A laparoscopia é um procedimento invasivo, não isento de complicações, e por isso alguns autores sugerem o tratamento empírico em pacientes com suspeita de endometriose. No caso de falência terapêutica, a laparoscopia estaria indicada (Glasser, 1999), (Valle & Sciarra, 2003), (Kephart, 1999), (Winkel, 2000), (Winkel, 2003), (Scialli, 1999) e (Barbieri, 1997). Além disso, cabe salientar que na realidade do SUS, a necessidade de realização da laparoscopia é um fator que retarda a instituição do tratamento, visto que os centros capacitados para a realização desta cirurgia são escassos.

Diversos estudos avaliaram a acurácia da laparoscopia no diagnóstico de endometriose (Walter *et al.*, 2001), (Strat-

ton *et al.*, 2002), (Stratton, 2003) e (Mettler, 2003). Uma metanálise recente revelou uma sensibilidade igual a 94% e a especificidade foi igual a 79% (Wykes *et al.*, 2004). Isto nos mostra que um resultado negativo à laparoscopia é altamente acurado para excluir endometriose. Por outro lado, uma laparoscopia positiva é menos informativa. A apresentação das lesões é bastante variável, tornando o diagnóstico difícil e inacurado (Martin *et al.*, 1989), (Stripling *et al.*, 1998) e (Redwine, 1987). Cabe ainda ressaltar que aproximadamente 40% dos casos de endometriose são assintomáticos e que há uma lista de diagnósticos diferenciais (Arruda, 2003). Assim, ainda que a laparoscopia evidencie focos de endometriose, não podemos excluir a possibilidade de ser um achado incidental e não a causa dos sintomas da paciente. Assim, há potencial para danos desnecessários devido a tratamentos sem indicação em indivíduos com um teste falso-positivo.

A acurácia do diagnóstico clínico em mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose, considerando-se a laparoscopia com biópsia como padrão-ouro, foi avaliada em um ensaio clínico que comparou um agonista do GnRH com placebo (Ling, 1999). Após 3 meses de tratamento, era realizada laparoscopia com biópsia das lesões suspeitas. O valor preditivo positivo no grupo placebo foi igual a 86%, enquanto no grupo de tratamento ativo foi igual a 81%. Esta diferença se deve, provavelmente, à ação terapêutica do medicamento, levando à redução dos focos de endometriose, tornando mais difícil a detecção à laparoscopia.

Barbieri, há dez anos, propôs uma alternativa para o diagnóstico da endometriose: a terapia empírica com agonista GnRH, substituindo a laparoscopia (Barbieri, 1997). As vantagens desta abordagem envolvem o fato de evitar a realização de um procedimento invasivo e suas potenciais complicações, além de reduzir os custos. É proposto um curso de tratamento durante 3 meses em pacientes selecionados, após exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais. No caso de resposta, o tratamento deve ser estendido até completar 6 meses.

O uso da terapia farmacológica com fins diagnóstico e terapêutico, substituindo ou antecedendo um procedimento invasivo não é algo novo na medicina. Em pacientes com epigastralgia, por exemplo, a terapia empírica com bloqueadores dos receptores H2 de histamina, como a ranitidina, é frequentemente utilizada antes ou em vez da endoscopia. Uma resposta adequada fornece, ao mesmo tempo, diagnóstico presuntivo e tratamento.

## Objetivo

Realizar análise de custo-efetividade comparando o tratamento empírico com goserrelina ao tratamento padrão, em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Métodos

Com o objetivo de apresentar as condutas da prática vigente que refletem a realidade do tratamento padrão e empírico da endometriose profunda em nosso meio, buscou-se a opinião de um especialista, ginecologista representante de instituição pública e com longa experiência no tratamento da endometriose (Schor, 2008).

Foi elaborado modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo-efetividade do tratamento empírico em comparação ao tratamento padrão, ambos com acetato de goserrelina *depot*, 3,6 mg a cada 4 semanas, durante 6 meses. A população alvo da análise foi uma coorte hipotética de mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda, no cenário do Sistema Único de Saúde, no ano de 2007.

Os dados de eficácia para elaboração do modelo foram obtidos de revisão e análise crítica da literatura no Medline, Liliacs, SciELO, Biblioteca Cochrane até maio de 2008, utilizando-se como palavras-chave: *goserelin, endometriosis, efficacy*. A taxa de resposta ao tratamento com goserrelina foi obtida de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 93 mulheres sintomáticas com diagnóstico de endometriose à laparoscopia (Kiilholma *et al.*, 1995). O tempo médio para melhora clinicamente significativa dos sintomas foi considerado igual a 2 meses (Shaw, 1992). A taxa de resposta após 3 doses de agonista do GnRH encontrada na literatura foi igual a 80% (Ling, 1999). Contudo, optou-se por utilizar o percentual informado pelo especialista (60%) por ser mais conservador.

O percentual de casos suspeitos de endometriose confirmados através do diagnóstico clínico foi definido de forma conservadora, pelo especialista, em 80%. A literatura cita um valor igual a 86% (Ling, 1999). No tratamento padrão, ou seja, após a realização da videolaparoscopia foi considerado que todas as pacientes com endometriose profunda, exceto aquelas submetidas à ooforectomia bilateral (40%), receberiam o acetato de goserrelina.

O modelo considera apenas custos médicos diretos. Entre os custos médicos diretos adotados estão: custo com medicamentos, internação hospitalar e custo com procedimentos e exames. Estes custos foram obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares (SAS/DATASUS) e Banco de preços do Ministério da Saúde (DATASUS, 2001).

O modelo considerou como desfecho o tempo para a melhora dos sintomas da doença. A razão de custo efetividade incremental (RCEI), na comparação do tratamento empírico versus tratamento padrão, baseou-se na seguinte fórmula:  $RCEI = (\text{Custo Incremental}) / (\text{Efetividade Incremental})$ . O custo incremental corresponde ao custo médio do tratamento empírico menos o custo médio do tratamento padrão. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o tempo para a melhora dos sintomas entre as pacientes em tratamento empírico versus padrão.

Para a estimativa dos custos e consequências dos tratamentos foi elaborado um modelo que simulou a redução do tempo para melhora dos sintomas e projetou o custo total para cada tipo de tratamento. Neste estudo as pacientes iniciam no modelo em um único estado: mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda. O modelo utilizado foi a árvore de decisão. Os fluxogramas representativos das estruturas deste modelo estão apresentados nas Figuras 1 e 2. Estes foram elaborados com base na opinião de um especialista que indicou a conduta do tratamento padrão e empírico de mulheres com essas características.

O modelo acompanhou a paciente desde a primeira consulta com queixa dos sintomas da endometriose profunda até um ano após o término do tratamento com acetato de goserrelina *depot*. Algumas mulheres perderam o acompanhamento antes de completar todo este ciclo. As causas para esta perda de seguimento foram: diagnóstico de endometriose descartado após a primeira consulta; mulheres diagnosticadas submetidas à ooforectomia bilateral e mulheres que não apresentaram resposta após a 6ª. dose de goserrelina.

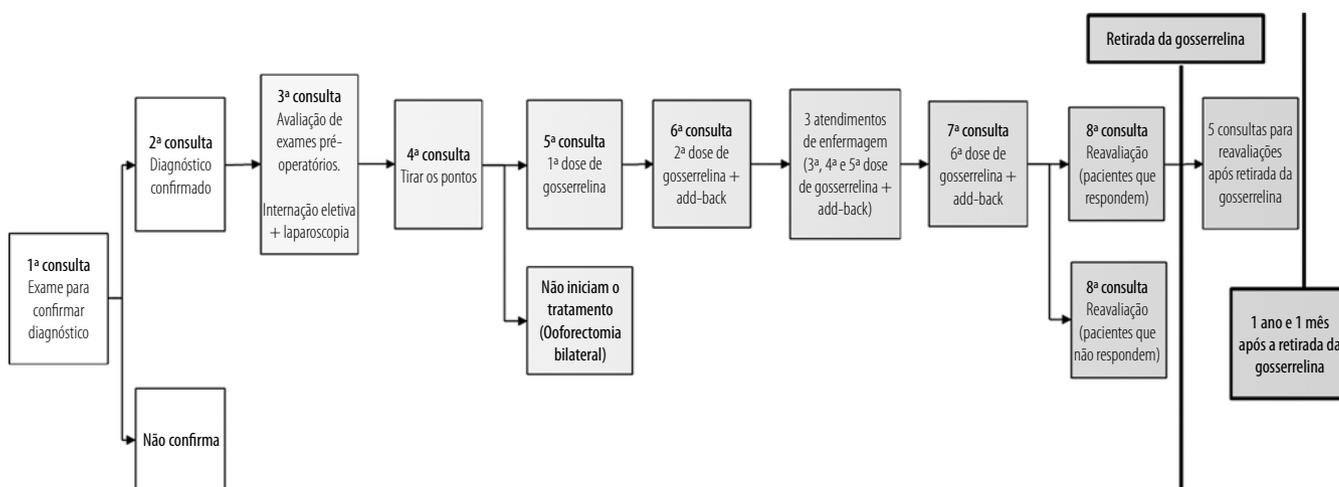


Figura 1. Fluxograma para mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda em tratamento padrão.

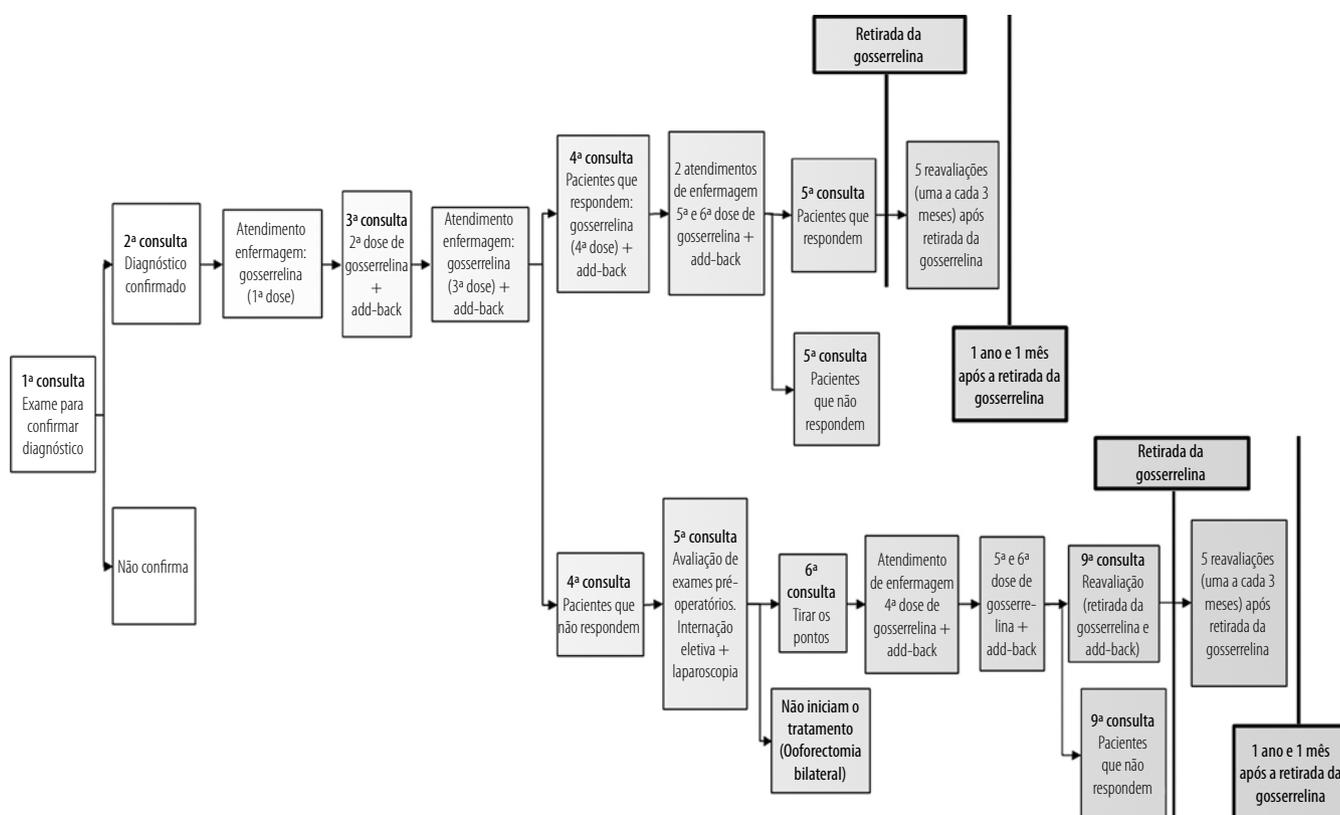


Figura 2. Fluxograma para mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda em tratamento empírico.

## Resultados

Dentre as mulheres com dor pélvica crônica e suspeita de endometriose profunda, 80% têm diagnóstico clínico corroborado pela ressonância magnética (RNM) de pelve na 2ª. consulta. No tratamento padrão estas mulheres realizam exames pré-operatórios e a seguir são submetidas à videolaparoscopia (VDLP). O procedimento videolaparoscópico é associado à ooforectomia bilateral em 40% dos casos. Sendo assim, apenas 60% das pacientes submetidas à VDLP têm indicação para uso de acetato de goserrelina, com administração mensal, até completar 6 doses, associado à *add back* terapia com estrogênios conjugados. Após o término do tratamento, aquelas que apresentam resposta (93%) recebem anticoncepcional oral contínuo e são reavaliadas trimestralmente durante 1 ano.

No tratamento empírico as pacientes que apresentam confirmação diagnóstica recebem 3 doses de goserrelina, mensalmente, e apenas aquelas que respondem (60%) continuam o tratamento até completarem 6 doses. Após a 6ª. dose, 93% das mulheres apresentam melhora dos sintomas. Assim como no tratamento padrão, elas iniciam o uso de anticoncepcional oral contínuo e realizam consultas trimestrais. Aquelas pacientes que não responderam após a 3ª. dose do agonista do GnRH (40%) são submetidas à videolaparoscopia.

Durante este procedimento, 40% dos casos necessitam de ooforectomia bilateral. Os demais casos têm indicação para continuar tratamento com acetato de goserrelina associado à *add back* terapia até completarem 6 doses. Após a 6ª. dose é iniciado anticoncepcional contínuo e acompanhamento trimestral, durante 1 ano.

Os intervalos de tempo decorridos entre cada estado representado nos fluxogramas de tratamento padrão e empírico são exibidos nas Tabelas 1, 2 e 3.

A análise de custo-efetividade revelou que o tratamento empírico leva à redução do tempo para melhora dos sintomas em 3 meses e menor custo, quando comparado ao tratamento padrão, conforme sumarizado na Tabela 4.

## Discussão

A análise farmacoeconômica sugere que o tratamento empírico com acetato de goserrelina em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda após investigação clínica representa estratégia dominante, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). A adoção desta nova modalidade terapêutica levaria a um custo total de tratamento mais baixo, uma vez que restringiria a videolaparoscopia aos casos não responsivos ao tratamento.

**Tabela 1.** Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento padrão

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses + 15 dias
3ª consulta (avaliação de exames pré-operatórios)	75 dias
Internação eletiva	15 dias
4ª consulta (retirada dos pontos)	7 dias
5ª consulta (1ª dose de gosserelelina)	15 dias
6ª consulta (2ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (4ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento enfermagem (5ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
7ª consulta (6ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
8ª consulta (retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
9ª consulta (1ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
10ª consulta (2ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
11ª consulta (3ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
12ª consulta (4ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
13ª consulta (5ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias

Além disso, o tempo para melhora dos sintomas é reduzido em 3 meses, devido à instituição precoce do tratamento com o acetato de gosserelelina, sem o atraso ocasionado pela espera da realização da videolaparoscopia. Ainda não se sabe se o atraso no diagnóstico contribui para a progressão da doença. De qualquer modo, sabe-se que o tempo que a paciente permanece sem tratamento afeta a sua qualidade de vida.

Cabe ressaltar ainda que o tratamento empírico evita o estresse associado à necessidade de realização de um procedimento invasivo e isenta a paciente de potenciais complicações decorrentes desta cirurgia. Sabe-se que, apesar da laparoscopia ser um procedimento relativamente simples, não é isento de complicações. O *Guideline do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* relata a ocorrência de complicações leves como náuseas, em torno de 3%, e complicações graves como perfuração intestinal e lesão vascular,

**Tabela 2.** Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento empírico que respondem à gosserelelina

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses + 15 dias
Atendimento de enfermagem (1ª dose gosserelelina)	15 dias
3ª consulta (2ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
4ª consulta (pacientes que respondem - 4ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (5ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (6ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
5ª consulta (retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
6ª consulta (1ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
7ª consulta (2ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
8ª consulta (3ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
9ª consulta (4ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
10ª consulta (5ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias

entre 0,6/1.000 procedimentos e 1,8/1.000 (Chapron *et al.*, 1998) e (Sirene *et al.*, 1999). Apesar de estes números serem aparentemente baixos, em um encontro médico realizado na Califórnia, onde os ginecologistas respondiam anonimamente a uma pesquisa sobre a ocorrência de complicações graves ou morte consequente à laparoscopia diagnóstica ou laparoscopia para esterilização tubária, a resposta foi positiva para 14% dos participantes.

Uma potencial limitação do presente estudo consiste na utilização de dados obtidos através de consulta a especialista. Contudo, estas informações foram referentes basicamente às condutas indicadas nas duas alternativas terapêuticas. Acredita-se que a utilização de dados obtidos com especialista refletem a conduta brasileira com mais fidedignidade do que dados publicados internacionais. Os dados de resposta após 3 doses de gosserelelina (tratamento empírico), eficácia

**Tabela 3.** Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento empírico que não respondem à goserrelina

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses+15 dias
Atendimento de enfermagem (1ª dose goserrelina)	15 dias
3ª consulta (2ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
4ª consulta (pacientes que não respondem)	30 dias
5ª consulta (avaliação exames pré-operatórios)	5 dias
Internação eletiva	15 dias
6ª consulta (retirada dos pontos)	7 dias
Atendimento de enfermagem (4ª dose goserrelina e add back terapia)	15 dias
7ª consulta (5ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
8ª consulta (6ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
9ª consulta (retirada da goserrelina e add back)	30 dias
10ª consulta (1ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	30 dias
11ª consulta (2ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
12ª consulta (3ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
13ª consulta (4ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
14ª consulta (5ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias

do tratamento em 6 meses, taxa de recorrência dos sintomas e acurácia do diagnóstico clínico foram encontrados na literatura. Contudo, a taxa de resposta após 3 doses da medicação e a acurácia do diagnóstico clínico utilizadas foram baseadas na opinião do especialista, a qual consistia em valores mais conservadores.

Logo, apesar da consulta a especialistas não estar no topo da hierarquia da evidência, o uso desta estratégia no presente estudo levou a um resultado mais conservador do que seria obtido se todos os dados aplicados no modelo fossem provenientes da literatura publicada.

Desta forma, no pior cenário o tratamento empírico da endometriose profunda levaria a uma redução de custo de R\$ 2.731/ paciente. Extrapolando-se este valor para cada 100

**Tabela 4.** Resultado da análise de custo-efetividade do tratamento empírico versus tratamento padrão na endometriose profunda

Tipo de tratamento	Custo (R\$)	Efetividade (meses) <sup>1</sup>
Tratamento padrão	6.533	5
Tratamento empírico	3.802	2
Diferença	-2.731	-3

1. Tempo para melhora dos sintomas em meses.

pacientes tratadas empiricamente, haveria uma economia de R\$ 273.100,00. Assim como já ocorre em outras doenças, o tratamento empírico da endometriose profunda demonstrou ser uma alternativa *cost-saving*. Devido à prevalência da doença, o impacto orçamentário da adoção desta estratégia parece ser considerável.

## Referências bibliográficas

- Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003(4); 18: 756-9.
- Barbieri RL. Primary Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for suspected endometriosis: a nonsurgical approach to the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain. *Am J Manag Care* 1997; 3(2): 285-90.
- Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29.966 cases. *Hum Reprod* 1998(4); 13: 867-72.
- DATASUS. Disponível em: <http://dtr2001.Saude.gov/banco/> Acessado: 19/05/2007.
- Glasser M. The Clinical and Economics Benefits of GnRH Agonist in Treating Endometriosis. *Am J Managed Care* 1999; 5 (5 Suppl): 316-25.
- Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced. Approach to endometriosis. *Can Fam Physician* 2006; 52(11): 1420-4.
- Keppart W. Evaluation of loveplace Health Systems Chronic Pelvic Pain Protocol. *Am J Managed Care* 1999; 5 (5 Suppl): 309-15.
- Kiilholma P, Korhonen M, Tuimala R, Hagaman E, Kivinen S. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestagen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 903-8.
- Ling FW. Randomized controlled trial of depot leucoprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999(1); 93: 51-8.
- Martin DC, Hubert GD, VanderZwaag R et al. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51(1): 63-7.
- Mettler L, Schollmeyer T, Lehmann-Willenbrock E, Schuppler U, Schumutzler A, Shukla D et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSLS* 2003; 7(1): 15-8.
- Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Endometriose. Available from: [http://portal.Saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_endometriose\\_2006.pdf](http://portal.Saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_endometriose_2006.pdf) Acessado: 21/08/2007.
- Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48(6): 1062-3.

- Schor E. Opinião de Especialista. Realizado em: 27/02/2008. Membro da Comissão Nacional de Endometriose
- Responsável pelo Setor de Algia Pélvica e Endometriose da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da UNIFESP
- Scialli AR. Clinical Diagnosis in the Evaluation of Chronic Pelvic Pain. *Am J Manag Care* 1999; 5 (5 Suppl): 327-36.
- Shaw RW, Zoladex Endometriosis Study Team. An open randomized comparative study of the effect of goserelin and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992(2); 58: 265-72.
- Siren PH, Sjöberg J, kurki T. Major Complications of Laparoscopy: A Follow-up Finish Study. *Obst Gynecol* 1999; 94(1): 94-8.
- Stratton P, Winkel CA, Sinaii N, Merino MJ, Zimmer C, Nieman LK. Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 7418-24.
- Stratton P, Winkel CA, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003(5); 79: 1078-85.
- Stripling MC, Martin DC, Chatman DL et al. Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 49(3): 427-31.
- Valle R, Sciarra JJ. Endometriosis: Treatment Strategies. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 229-39.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moeman P. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 349-71.
- Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7): 1407-13.
- Winkel CA. A cost-effective approach to the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4): 317-20.
- Winkel CA. Evaluation and Management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 397-408.
- Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111(11): 1204-12.

# Incontinência urinária por bexiga hiperativa em mulheres com mais de 60 anos: alternativas terapêuticas factíveis para uma análise de custo-efetividade no contexto brasileiro

*Overactive bladder in female patients over 60 years old: therapeutical alternatives for a cost-effectiveness analysis in Brazil*

Renato Peixoto Veras, Leyla Gomes Sancho, Célia Pereira Caldas, Patrícia Cristina Ferreira, Marli Irene Griebler, Simone Mazzei

## Palavras-chave:

avaliação econômica, análise de custo-efetividade, bexiga hiperativa, idosa, contexto, revisão bibliográfica

## Keywords:

economic assessment; cost-effectiveness analysis; overactive bladder; older female; context; bibliographic review

## RESUMO

Considerando o problema sob análise vis-à-vis a necessidade de alocação de recursos de forma eficiente, avaliou-se quais seriam as alternativas terapêuticas mais factíveis para um estudo de custo-efetividade em relação ao tratamento da bexiga hiperativa em idosas no contexto brasileiro. Trata-se de um estudo que teve a síntese do conhecimento como premissa. As bases de dados consultadas foram: MedLine, SciELO, Cochrane, IBGE e DATASUS. As palavras-chave utilizadas foram: health economic assessment, health economic evaluation, cost-effectiveness, methodology, guidelines, approach, framework, prevalência, estudos de base populacional, incontinência urinária, bexiga hiperativa, urinary incontinence, overactive bladder, prevalence, population based study, community-dwelling, tratamento, eficácia, efetividade, reações adversas, overactive bladder management, efficacy, effectiveness e adverse effects. As proposições metodológicas mais difundidas no nosso contexto para a elaboração de avaliações econômicas são as delineadas por Drummond *et al.* e Gold *et al.* O questionário *King Health Questionnaire* é considerado completo para avaliação da qualidade de vida. O número estimado de portadoras de bexiga hiperativa no Brasil é de 1.428.236 para o ano de 2008. O único estudo brasileiro publicado sobre o problema estimou a prevalência de bexiga hiperativa em 18,9%. As alternativas terapêuticas são: oxibutinina, tolterodina, darifenacina, eletroestimulação, cinesioterapia, biofeedback, terapia combinada, neuromodulação e toxina botulínica. O Sistema de Informação do Sistema Único de Saúde é insuficiente para a avaliação da utilização dos procedimentos relativos à síndrome e suas principais comorbidades (depressão, infecção urinária, entre outras). Considerando o ponto de vista do governo, a pesquisa direcionou a priori a escolha para uma avaliação de ACE em relação ao tratamento da bexiga hiperativa às seguintes alternativas: eletroestimulação e a tolterodina LA(4mg).

## ABSTRACT

Considering the problem under analysis vis-à-vis the need for efficient resource allocation, the study takes into account the most workable therapeutical alternatives in the Brazilian context. A study in this area of knowledge requires a sequence of steps. This is a study that has as its premise a synthesis of knowledges. Data bases consulted were: MedLine, SciELO, Cochrane, IBGE (Brazilian Geography and Statistics Institute) and DATASUS (Information System of the Sistema Único de Saúde - Unified Health System). Key words used were: health economic assessment, health economic evaluation, cost-effectiveness, methodology, guidelines, approach, framework, urinary incontinence, overactive bladder, prevalence, population based study, community-dwelling, overactive bladder management, efficacy, effectiveness and adverse effect. The only Brazilian study published about overactive bladder prevalence estimated it at 18,9%. The estimated number of women with Overactive Bladder in Brazil is 1.428.236 for the year 2008. Therapeutical alternatives are: oxibutinine, tolterodine, darifenacina, electrostimulation, cinesiotherapy, biofeedback, combined therapy, neuromodulation and botulin. In our context the most common methodological proposals for elaborating economical assessments are those described by Drummond *et al.* and Gold *et al.* The King Health Questionnaire is considered

Recebido em 13/10/2008. Aprovado para publicação em 27/11/2008. Esta pesquisa foi financiada pelo CNPq.

Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Universidade Aberta da Terceira Idade.  
Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais.

Endereço para correspondência: Renato Peixoto Veras, Rua São Francisco Xavier, 529, 10º andar – Rio de Janeiro-RJ. Tel.: 21 2587-7236 / 2587- 7199 / 2587- 7121. E-mail: unativeras@gmail.com

a complete questionnaire for life quality evaluation. DATASUS is not sufficient for the appraisal of used procedures related to the syndrome and its main associated morbid conditions. In view of the syntheses, considering the Government's point of view, the search for resource allocation efficacy and the perspective of improving patients' life quality, this research a priori directed its choice of a CEA appraisal of overactive bladder treatment to the following alternatives: electrostimulation and tolterodine LA (4 mg).

## Introdução

Diante da transição demográfica verificada nas últimas décadas, decorrente do aumento da expectativa de vida ao nascer e da diminuição da taxa de fecundidade, prevê-se que no Brasil o percentual de idosos em 2023 será o equivalente a 13,8% da população em geral. Em sua maioria, este contingente populacional é composto por potenciais usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

Diante deste cenário, foi promulgada em 4 de janeiro de 1994 a Lei 8842 - Política Nacional do Idoso que, no seu 10º artigo, refere ser de competência dos órgãos e entidades públicas da área da saúde "garantir ao idoso a assistência à saúde (...) prevenir, promover, proteger e recuperar a saúde do idoso, mediante programas e medidas profiláticas..."

O envelhecimento populacional no Brasil tem se caracterizado por apresentar, assim como em todo o mundo, uma predominância do sexo feminino. A população estimada de idosos em 2008 foi de 17 milhões, sendo 9.521.578 do sexo feminino (IBGE, Censo 2000).

A diferença em relação à expectativa de vida entre os gêneros no Brasil é de sete anos e meio (Política Nacional de Saúde do Idoso - Portaria 1395/ GM, 1999); sendo que expressiva parcela dessas idosas, segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), possui baixo nível socioeconômico.

Como uma das patologias relevantes que acometem os idosos a incontinência urinária (IU) é considerada um problema de saúde pública mundial e afeta uma parcela significativa desta população.

Nos Estados Unidos, por exemplo, como descrito em estudo publicado em 2003, cerca de 13 milhões de americanos apresentam IU, sendo esta patologia tão prevalente como outras condições crônicas: asma, coronariopatias e úlcera péptica; e com um custo à ela associado de 10 a 16 bilhões de dólares/ano (Coyne KS *et al.*, 2003).

A literatura nacional referencia uma prevalência para a Incontinência urinária em mulheres idosas que varia de 8% a 34%; variação explicada pelos diferentes tipos de desenhos realizados nos estudos de base populacional e por diferentes definições para a patologia (Reis RB *et al.*, 2003). Enquanto

a literatura internacional, dentre os vários estudos e diferentes valores de prevalência, refere, por exemplo, uma prevalência de 30% para a incontinência urinária e, em média, 17% para bexiga hiperativa (BH) em maiores de 60 anos (McGhan WE, 2001).

Ou seja, no Brasil, tomando o valor acima mencionado como referência, o número estimado de possíveis portadoras de incontinência urinária por bexiga hiperativa é de 1.428.236 para o ano de 2008.

A incontinência urinária ao afetar significativamente a qualidade de vida do idoso, uma vez que compromete a realização das suas Atividades de Vida Diária (AVD's) e dificulta a administração da vida social, termina favorecendo o isolamento do idoso e o conseqüente surgimento de depressão. Doença que é considerada uma das causas de anos de vida vividos com incapacidade e representa um expressivo gasto financeiro, inclusive no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

Heidrich & Wells (2004), que avaliaram o impacto da IU em uma população de idosos durante um período de seis anos, puderam observar significativo impacto negativo sobre a percepção da própria saúde, propósitos para a vida, crescimento pessoal, equilíbrio afetivo, relacionamentos pessoais e autoestima quando comparados com pacientes sem IU. Mas, apesar do impacto negativo que causa na qualidade de vida, a maior parte dos afetados não busca tratamento, pois muitas vezes se envergonham de discutir seus problemas de incontinência com familiares e profissionais de saúde. Outros acreditam que a incontinência faz parte do processo normal do envelhecimento. E muitos não sabem sequer que existem terapias efetivas para essa condição.

A maior suscetibilidade à depressão, em mulheres incontinentes nesta faixa etária, leva que a realização de estudos sobre a qualidade de vida seja extremamente útil para o reconhecimento do impacto da doença sobre a população, para definição de políticas sobre diagnóstico, tratamento e prevenção; e destas em relação ao seu financiamento.

Nesta medida é necessário intensificar a investigação sobre o tema - não apenas para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados, mas para reduzir os custos associados a esta condição (McGhan WF, 2001).

A avaliação econômica em saúde e, particularmente, a análise de custo-efetividade (ACE) têm como principal propósito apoiar tomadas de decisões de forma socialmente eficiente. Ao considerar que escolhas são realizadas diante da incerteza afeita ao setor (saúde) e sob a menor probabilidade de risco a ACE pode contribuir para uma repartição mais equânime das intervenções/ações de saúde a uma dada população e gerar efetivos ganhos em saúde (Sancho LG, 2005).

Na especificidade do setor saúde a crescente necessidade tem relação direta com vários fatores, dentre eles o aumento da expectativa de vida; que, como um fato, vem justificando o desenvolvimento e a avaliação de novas tecnologias. Também, como um fato, a inovação tecnológica, em alguma medida, propicia maior expectativa de vida. Ou seja, a relação dual e não mutuamente exclusiva entre a expectativa de vida e a inovação tecnológica vem requerendo maior alocação de recursos.

E como decorrência da maior alocação de recursos, há um crescente comprometimento do orçamento global para o setor, nem sempre factível, tornando necessária uma alocação eficiente dos recursos.

Neste sentido, considerando o problema sob análise *vis-à-vis* a necessidade de uma alocação de recursos de forma eficiente, este estudo tratou de avaliar quais seriam as alternativas terapêuticas mais factíveis para a execução de uma avaliação econômica, através da técnica de custo-efetividade, em relação ao tratamento da incontinência urinária por bexiga hiperativa em mulheres idosas, no contexto brasileiro. A avaliação realizada tem como ponto de vista o do governo e é decorrente de uma concepção metodológica *a priori*, baseada em evidências.

## Metodologia

Um estudo nesta área do conhecimento pressupõe uma série de etapas e a conjunção de diferentes saberes. Trata-se de um estudo que teve a síntese do conhecimento como uma premissa, ou seja, um estudo de revisão de literatura baseada nas evidências científicas. A escolha das alternativas a serem comparadas em uma avaliação econômica é um quesito considerado de extrema pertinência e para tanto se faz mister a conjunção de inúmeras informações *a priori*.

As informações necessárias se consubstanciam desde a escolha da definição a ser adotada para a patologia no estudo – em vista da presença de várias definições na literatura médica –, passando pela descrição do quadro clínico afim até as informações sobre a utilização das tecnologias possíveis de serem ofertadas para a população sob estudo. O método para tomada de decisão em relação às definições e conceitos a serem adotados no estudo foi o consenso entre o grupo de pesquisadores especialistas nas áreas médica e de fisioterapia em urologia e urogeriatria. Além destas definições, foram buscadas outras informações que compõem o corolário

necessário para um estudo desta ordem. Tais buscas estão sistematizadas a seguir.

Para o reconhecimento de metodologias e/ou *guidelines* adotadas nos estudos desta ordem (custo-efetividade) se realizou uma busca em bancos de dados eletrônicos, nos últimos 20 anos, como o MedLine e SciELO. As palavras-chave utilizadas foram: *health economic assessment, health economic evaluation, cost-effectiveness, methodology, guidelines, approach e framework*.

Para o dimensionamento da população de idosas no Brasil e o conhecimento do seu perfil socioeconômico se utilizou tanto a estimativa de idosas para o ano de 2006 estratificadas por faixa etária (5/5 anos), realizada pelo IBGE a partir do Censo de 2000, como a estratificada por variáveis socioeconômicas. As variáveis socioeconômicas escolhidas foram: grau de instrução (por grupo de anos de estudo) e renda (salários mínimos).

Para conhecer a prevalência da doença e desta por faixas etárias se consubstanciou uma revisão de literatura, nas mesmas bases eletrônicas de dados já referidas, de estudos realizados no nosso meio, assim como se processou uma revisão de literatura sobre essa prevalência em outros países, ditos “em desenvolvimento” e nos “desenvolvidos”. As palavras-chave utilizadas foram: prevalência, estudos de base populacional, incontinência urinária, bexiga hiperativa, *urinary incontinence, overactive bladder, prevalence e population based study*.

Para a verificação das terapias disponíveis no nosso contexto novamente se agrupou os especialistas e, a partir do resultado, buscou-se, também uma revisão de literatura nas bases eletrônicas – MedLine, SciELO e Cochrane –, os resultados quanto a sua eficácia e efetividade e em relação as reações adversas advindas destas terapias. Nesta fase houve cautela em consolidar os resultados encontrados no nosso contexto e aqueles advindos de outros países. Isso porque os resultados dos estudos nem sempre são passíveis de generalização. As palavras-chave utilizadas na busca foram: tratamentos para bexiga hiperativa, eficácia, efetividade, reações adversas, *overactive bladder management, efficacy, effectiveness e adverse effects*.

No que tange aos instrumentos para medir a qualidade de vida de pacientes com a patologia sob avaliação, também a partir das bases de dados eletrônicos, realizou-se uma busca relacionada a esses instrumentos. Assim como instrumentos para avaliar o custo da doença e do tratamento e métodos para avaliar a efetividade dos tratamentos. É importante ressaltar que é recomendado ajustar o resultado da efetividade em estudos de custo-efetividade por um indicador de qualidade de vida (Carr-Hill, 1989; Dolan *et al.*, 2003). No que concerne a busca por estudos já realizados sobre custo-efetividade em relação à patologia de interesse se efetivou uma revisão de literatura por um período de 20 anos. Para tanto foram utilizadas as seguintes palavras-chave

ve: custo-efetividade, bexiga hiperativa, *cost-effectiveness* e *overactive bladder*.

A última etapa, por meio dos dados contidos na base de dados do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde), averiguou-se a possibilidade de avaliar o montante de recursos alocados para o tratamento da doença *per se* e de suas causas e consequências (depressão, queda e fraturas, infecção do trato urinário e irritação na pele).

O conjunto de informações advindas das etapas direcionou a escolha das alternativas factíveis a serem comparadas à luz de uma alocação eficiente dos recursos públicos.

## Definições básicas para o estudo

A IU apresenta uma etiologia multifatorial que inclui fatores urológicos, psicológicos, neurológicos e funcionais e, especialmente em pacientes idosos, múltiplas condições podem facilitar o seu desenvolvimento (O'Donnell PD, 1998).

Basicamente existem quatro tipos de IU: por aumento da pressão intra-abdominal devido à incompetência do esfíncter interno ou flacidez do assoalho pélvico (IU por estresse ou esforço); por obstrução ao fluxo normal; por alterações físicas ou mentais do paciente sem comprometimento anatômico do sistema urinário; e por hiperatividade vesical (bexiga hiperativa).

A definição adotada, após o consenso entre os especialistas, para incontinência urinária neste estudo é a dada pela Sociedade Internacional de Continência que a refere como sendo a condição na qual a perda involuntária de urina é um problema social ou higiênico e é objetivamente demonstrada (Abrams P, 2002). E a da bexiga hiperativa (BH) como sendo uma condição clínica caracterizada por sintomas urinários, incluindo o aumento da frequência miccional (mais de oito episódios por dia), noctúria e urgência (forte desejo de urinar) – que pode ou não incluir incontinência por urgência (perda involuntária de urina) –, na ausência de infecção do trato urinário ou patologias correlatas e de fatores metabólicos. O diagnóstico é referido no estudo urodinâmico por contrações involuntárias do detrusor durante a cistometria (Arruda RM, 2007).

Ou seja, a incontinência urinária por bexiga hiperativa ocorre como consequência da hiperatividade da musculatura detrusora, em que o músculo detrusor apresenta contração involuntária durante a fase de enchimento da bexiga e inesperadamente pode surgir um desejo súbito e incontrolável de urinar. E quando a contração vesical supera a capacidade de oclusão uretral gerada pelo esfíncter, causa perda involuntária de urina.

## Proposições metodológicas para a execução de avaliações econômicas em saúde

No que tange à metodologia, o Brasil, ou melhor, o governo através do Ministério da Saúde ainda não formalizou uma

metodologia ou um guia para a execução de avaliações econômicas em saúde; enquanto vários países já o realizaram, como por exemplo: Cuba e Reino Unido (Gálvez Gonzáles, 2004; National Institute of Clinical Excellence Guide to the methods of technology appraisal, 2004). Recentemente, em 2007, o Ministério da Saúde adotou um grupo de diretrizes metodológicas (Vianna&Caetano, 2007).

As proposições metodológicas mais difundidas no nosso contexto para a elaboração de avaliações econômicas por meio da técnica de custo-efetividade são as delineadas por Drummond *et al.* (1997) e Gold *et al.* (1996). Os autores sistematizam os passos indispensáveis para a construção do modelo de decisão, síntese de um estudo desta ordem. Dentre eles a descrição pormenorizada do problema (tecnologia de saúde, programa, política etc.) a ser avaliada, a situação do problema à luz do contexto no qual este está inserido, o dimensionamento, a mensuração e a valoração dos custos das alternativas sob comparação e a explicitação da eficácia e/ou efetividade dessas alternativas.

## Dimensionamento da população de mulheres idosas no Brasil e seu perfil socioeconômico

O dimensionamento da população de idosas e a sua estratificação a partir das variáveis escolhidas sugerem que, a partir da variável renda, a grande maioria das idosas são potenciais usuárias do SUS. Assim como, a partir da variável grau de instrução, sugere a condição de ignorância quanto ao tratamento da doença.

Os dados advindos da pesquisa realizada junto ao IBGE se encontram nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Proporção de idosas por renda per capita e faixa etária no ano de 2003

	60 a 74 anos	Acima de 75 anos
¼ a ½	10,3	9,1
½ a 1	29,9	35,1
1 a 2	27,8	24,1
2 a 3	10,3	9,8
3 a 5	7,9	8,5
> 5	8,3	8,8

Fonte: IBGE - PNAD ano 20041

**Tabela 2.** Proporção de idosas por anos de estudo em 2005

Número de anos de estudo	% de idosas
Sem instrução	10,8
1 a 3	14,1
4 a 7	31,3
8 a 10	16,4
11 ou mais	27,2

Fonte: IBGE - PNAD ano 2004

Ressalta-se que em 2003 os idosos em geral tinham sua renda fortemente concentrada entre ½ a 1 salário mínimo (31,1%) e 1 a 2 salários mínimos (26,6%). E em 2000 o rendimento médio dos idosos era de R\$ 591,00 e o nominal por regiões era de R\$ 657,00 na Centro-Sul; R\$ 754,00 na Sul; R\$ 831,00 na Sudeste; R\$ 386,00 na Nordeste e R\$ 438,00 na Norte.

O número médio de anos de estudo das idosas acima de 60 anos em 2000 era de 3,3 anos. No ano de 2005 a proporção se apresentava conforme Tabela 2.

O indicador população/renda aliado a outras informações, resultado do conjunto de revisões realizadas neste estudo, em grande medida, subsidiou a escolha das alternativas mais factíveis de tratamento. Vale destacar que uma série de dados ainda não está tabulada para o ano de interesse e, nesta medida, utilizou-se como referencial os últimos dados tabulados pelo IBGE.

### **Prevalência da incontinência urinária por bexiga hiperativa**

A prevalência da patologia apresenta, de acordo com diversos estudos de base populacional realizados, tanto no nosso contexto como em outros países, valores díspares.

O Programa NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation), anunciado em 1999 no International Bladder Symposium, foi um dos primeiros estudos realizados para mensurar a prevalência e a carga da doença da bexiga hiperativa em população residente, nos USA. A amostra estudada na referida pesquisa foi de 5.204 adultos com idade  $\geq$  18 anos, representativa da população por sexo, idade e região geográfica. A prevalência mensurada foi de 16,9% em mulheres (Wein *et al.*, 2003).

Publicação denominada *The Wet Patient: Understanding Patients with Overactive Bladder*, na seção sobre a epidemiologia da síndrome, ao referir dois estudos, o publicado em 2006 e realizado por Milson I *et al.* (2006a) em 6 países da Europa e o NOBLE nos USA, relata as estimativas encontradas nos respectivos estudos de 17,4% nas mulheres a partir de uma amostra de 16.776 participantes e de 16,9% (7,6% com incontinência e 9,3% sem incontinência) nas mulheres de uma amostra de 11.740 participantes.

Publicado em 2002, estudo conduzido na Itália, que contou com a participação de 13.365 mulheres, acompanhadas por clínicos, com idade média de 60,3 (40-98), estimou a frequência de bexiga hiperativa em 1,1% (95%, 0,9-1,3) e a de 10,2% (95%, 9,6-10,8) para a incontinência urinária (Parazzini F *et al.*, 2002).

Na Finlândia, nos anos de 2003 e 2004, estudo efetuado a partir do envio de questionários a 6000 finlandeses com idade entre 18 e 79 anos, avaliados por meio do Danish Prostatic Symptom Score, estimou a prevalência de bexiga hiperativa em 9,3%. Sendo que o resultado mais relevante do estudo refere ser a estimativa da prevalência menor do que valores mensurados em estudos anteriores. A possível causa para o

achado é o uso, nos estudos anteriores, de critério vago e a seleção equivocada da população (Tikkenen Kari, 2007).

Pesquisa multicêntrica em 11 países asiáticos, publicada em 2001, inicialmente em uma amostra de 5.502 mulheres (prevalência de 11,4% para incontinência de urgência) e estendido posteriormente a uma amostra de 24.222 mulheres, pela APCAB (Asia-Pacific Continence Advisory Board), estimou a prevalência total para incontinência urinária em 14,8%. Na especificidade dos países estudados a prevalência foi: China-15,80%; Malásia-14,9%; Índia-9,10%; Indonésia- 13,30%; Crea-18,80%; Filipinas-19%; Cingapura-10,60%; Taiwan- 8,8%; Tailândia- 19,20% e Hong Kong-18,40% (Lapitan & Chye, 2001; Chye PL, 2003).

Outro estudo executado na Ásia, Tailândia, e publicado em 2003, cujo objetivo foi o de avaliar a prevalência, correlacionar a IU a BH, a qualidade de vida e os fatores de risco, a partir de uma amostra de 1.518 mulheres (2,92% das mulheres residentes com idade  $\geq$  20 a) e, destas, 1.253 efetivamente entrevistadas por meio do Bristol Female Urinary Tract Symptoms Questionnaire ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ) e pelo Questionnaire of Impact Index ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ), resultou que a partir da percepção das mulheres 53,7% sofrem de IU e a prevalência para BH é de 18,9%, cujos valores, se relativizados com o critério da Sociedade Internacional de Continência, reduziram a prevalência de BH para 2,4% (Chen GD, 2003).

O primeiro estudo posto em prática no Canadá, publicado em 2004, para avaliar a prevalência de bexiga hiperativa, a partir dos critérios introduzidos em 2002 pela ICS (International Continence Society), recrutou 3.249 adultos com idade  $\geq$  35 anos e concluiu que 603 sofriam da doença. A prevalência para o tipo úmido (*wet*) de bexiga hiperativa foi de 2,6% e a seca (*dry*) de 15,6%. O tipo úmido significa perda involuntária de urina (Corços&Schick, 2004).

Outro estudo realizado com base nos mesmos critérios, na Áustria, concluiu que a prevalência nas mulheres é de 16,8%, sendo que a bexiga hiperativa úmida corresponde a 6,5% e a seca a 8,4% (Temml *et al.*, 2005). Estudo multicêntrico realizado em 5 países- Canadá, Alemanha, Itália, Suécia e Reino Unido-, de um total de 19.165 indivíduos entrevistados entre os meses de abril e dezembro de 2005, concluiu que a prevalência para a bexiga hiperativa é de 11,8% (Irwin *et al.*, 2006b).

Estudo de base populacional conduzido no Japão, publicado em 2005, que obteve respostas de questionário de 4.570 indivíduos (com idade média de 61 anos), concluiu que a prevalência é de 11% para as mulheres, sendo que 6,4% para a incontinência com urgência e 6,0% sem incontinência de urgência (Homma Y *et al.*, 2005). Ainda segundo o estudo, 37% das mulheres com idade 80 anos apresentam BH.

O único estudo brasileiro publicado em periódico indexado foi o efetuado pela Fundação da Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, que de um total de 848 pacien-

tes entre 15 e 55 anos, encontrou uma prevalência de bexiga hiperativa de 18,9% (Caraver F *et al.*, 2006).

Outro estudo realizado no Brasil e apresentado em Congresso Internacional no ano de 2003, porém não publicado, estimou os seguintes valores da prevalência de IU nas idosas por faixa etária: 60-69 anos (26,1%); 70-79 anos (34%) e  $\geq 80$  anos (46,2%) (Carneiro K *et al.*, 2003).

### **Alternativas terapêuticas disponíveis e respectiva efetividade**

As alternativas tecnológicas disponíveis no contexto brasileiro para o tratamento da incontinência urinária por bexiga hiperativa se enquadram nas de cunho comportamental (instruções sobre ingestão, treinamento da musculatura do assoalho pélvico e de bexiga e outras condições), as fisioterápicas e a medicamentosa. A cirurgia, também uma tecnologia terapêutica, está em fase de obsolescência.

A eletroestimulação, tecnologia fisioterápica, produz uma inibição da hiperatividade vesical ao estimular o reflexo inibidor do músculo detrusor e, por conseguinte, das suas contrações involuntárias. O estímulo é obtido por meio de uma corrente elétrica intermitente (o que diminui o risco de dano tecidual). Pulsos bifásicos alternados de curta duração (1,5 +/- 1,0 ms) minimizam o risco de cauterização da mucosa. Para que ocorra inibição vesical a frequência do estímulo deve ser baixa, entre 5Hz e 10Hz. Utiliza-se intensidade máxima tolerada pela paciente através de um eletrodo introduzido no canal vaginal (Zollner-Nielsen&Samuelsen, 1992).

A cinesioterapia se baseia no princípio de que os exercícios de contração voluntária repetitiva podem ativar o esfíncter uretral e promover melhora do suporte do colo vesical, aumentando a força da musculatura e, por decorrência, a continência (K Bo & Berghmans, 2000).

O biofeedback tem o mesmo mecanismo de contração da cinésio; porém se utiliza uma sonda vaginal acoplada a um manômetro (perineômetro), que serve como estímulo visual para a conscientização da paciente em relação a contração da musculatura do assoalho pélvico (Moreno AI, 2004).

Os exercícios específicos, tanto na cinesioterapia como no biofeedback, consistem em contrações rápidas de pequena intensidade e prolongadas de maior intensidade, auxiliam a identificação –autoconhecimento –, o fortalecimento e o controle voluntário da musculatura do assoalho pélvico (Burgio KL *et al.*, 2002).

A terapia combinada é a conjunção das três terapias acima descritas ou da eletroestimulação somada a cinesioterapia.

Os medicamentos utilizados são os antimuscarínicos, agentes de ação antagonistas nos receptores M2 e M3 do músculo detrusor. Os antimuscarínicos atuam na liberação da acetilcolina nos nervos e urotélio, aumentando a atividade miogênica vesical, aumentando a atividade de nervos aferentes e ativando os nervos aferentes suburoteliais, diminuindo a frequência, urgência e a incontinência e aumento do vo-

lume de urina. São encontrados nas seguintes formulações: tolterodina 4mg longa ação, dose única diária; tolterodina 2mg - 2 vezes ao dia; oxibutinina 10mg UD, dose única diária; oxibutinina 5mg - 2 vezes ao dia; e darifenacina 7,5mg-2 vezes ao dia ou 15mg dose única diária (Napier&Gupta, 2002; Scarpero&Dmochowski, 2003).

A cirurgia, indicada para os casos de severa perda involuntária de urina, era dada através da citoplastia, em que um segmento do intestino (normalmente o íleo) a reveste, ampliando a bexiga (Lemack, 2001).

A toxina botulínica tipo A injetada na parede vesical e a ampliação vesical com alça intestinal (associado ou não à derivação urinária) são duas alternativas recentemente utilizadas para a incontinência urinária. A injeção da toxina botulínica é um procedimento relativamente simples, porém apresenta alto índice de retenção urinária, custo elevado e a necessidade de reaplicações em um intervalo médio de seis meses.

A neuromodulação é uma opção disponível para pacientes refratários, porém associado a grandes riscos. A concepção é a mesma da eletroestimulação e difere desta pela implantação de eletrodos adjacentes aos nervos S2, S3 e S4, os quais estimulam continuamente, com corrente de baixa frequência, as fibras aferentes do S2 para o S4 (Carneiro K *et al.*, 2003).

No que tange aos estudos de efetividade das alternativas se destacam, a seguir, algumas evidências. Vale ressaltar que os estudos referidos não foram alvo de avaliação específica quanto ao rigor metodológico.

Em pesquisa realizada com a base de dados da Cochrane se evidenciou uma revisão sistemática realizada em 2006 sobre a efetividade das drogas anticolinérgicas *versus* terapias não farmacológicas para a síndrome da bexiga hiperativa em adultos. A revisão elegeu 13 estudos, de 34 estudos identificados, dos quais se realizaram comparações entre drogas anticolinérgicas e treinamento de bexiga; drogas anticolinérgicas e treinamento dos músculos do assoalho pélvico; drogas anticolinérgicas e eletroestimulação; drogas anticolinérgicas e cirurgia; drogas anticolinérgicas combinada com terapias não medicamentosa e terapias não medicamentosa e drogas anticolinérgicas combinada com terapias não medicamentosa e drogas anticolinérgicas.

A conclusão da revisão foi: 1- o uso das drogas já está bem estabelecida para o manejo da bexiga hiperativa; 2- que há limite quanto às evidências, mas sugere que a melhora dos sintomas durante o tratamento é mais efetivo com as drogas, se comparado com o treinamento da bexiga; 3- que o tratamento combinado de drogas e treinamento é o mais utilizado; 4- que não há evidência se a cura permanece após a paralisação do tratamento; 5- que o tratamento com drogas tem um número maior de efeitos colaterais; e 6- que há necessidade de padronização e maior operacionalização de estudos relacionados às terapias fisioterápicas e que é necessário realizar estudos do tipo *follow-up* por um longo período comparando as alternativas (Alhosso *et al.*, 2007).

Outra revisão sistemática, elaborada pela Cochrane, demonstrou que pacientes tratados com anticolinérgicos têm maior probabilidade de referir cura ou melhora dos sintomas, se comparado com placebo (60 versus 45%;  $p < 0,05$ ). Assim como a capacidade cistométrica aumenta 54ml para os que receberam anticolinérgicos, se comparados com os que receberam placebo, e a reação adversa mais referida pelos que utilizaram a medicação é a boca seca (32 versus 14%;  $p < 0,05$ ). E, diante do fato de que a efetividade ajustada do placebo em relação ao medicamento é marginal, o impacto clínico deve ser medido contra os riscos dos efeitos adversos (Hay Smith *et al.*, 2002).

A literatura comprova, considerando os estudos empíricos realizados, que a eletroterapia é eficaz para obter a inibição detrusora. A partir de uma amostra de 40 pacientes, um dos primeiros estudos, datado de 1984, refere como resultado uma efetividade de 45% (Fall M, 1984). Estudo realizado e publicado em 1992, em uma amostra de 38 pacientes, aponta cura em 15,8% dos casos, melhora em 47,4% e permanência do quadro clínico em 36,8%. O critério de efetividade adotado neste estudo foi a diminuição do número de micções (Zollner-Nielsen&Samuelsen).

Outro estudo, de 1990, que contou com a participação de 65 pacientes, refere cura ou melhora em 60% dos casos. Sendo utilizado como critério de efetividade o da ausência de episódios de perda de urina (Fossberg *et al.*, 1990). Ainda no mesmo ano, estudo de revisão de literatura concluiu que é possível conseguir cura ou melhora de 70% a 90% dos casos; sendo que neste estudo a medida síntese foi a redução do número de micções (Okada *et al.*, 1990).

Brubaker, em estudo datado de 1997, que participaram 121 mulheres com instabilidade detrusora, relata cura em 49% ( $p = 0,0004$ ) de suas pacientes. O resultado é decorrente de avaliação através da cistometria. Já Yalcin, Hassa & Sarac (2002), em estudo com uma amostra de 35 pacientes com idade média de  $56,5 \pm 10,2$  anos e paridade de  $3,4 (\pm 1,2)$ , encontraram o valor de 80% de cura e 74,3% de melhora. O estudo avaliou variáveis subjetivas – média do número de micções, noctúria e perda de urina – e objetivas – número de absorventes utilizados ao dia e cistometria. Sendo que houve decréscimo significativo ( $p < 0,01$ ) tanto no que se refere a variáveis subjetivas como as objetivas.

Estudo do tipo caso-controle, duplo-cego e randomizado, realizado em 2000, em uma amostra de 68 pacientes (29 homens e 39 mulheres) com idade média de  $70 \pm 11,2$  anos, considerando como critério a diminuição da frequência urinária, a continência e a contração vesical, refere melhora em 62,5% dos casos (Yamanish *et al.*, 2000). Sendo que a cistometria demonstrou um aumento significativo da capacidade vesical relativo ao primeiro desejo de urinar ( $p = 0,0104$ ) e o do desejo máximo ( $p = 0,0046$ ).

Berghman (2002), em estudo sobre a efetividade da fisioterapia em mulheres portadoras de bexiga hiperativa,

comparou a cinesioterapia no trato urinário baixo, a eletroestimulação e a terapia combinada em uma amostra de 68 mulheres com Índice de Atividade Detrusora (DAI)  $\geq 50$ . Ao final do referido estudo o autor concluiu que a eletroestimulação se mostrou a mais eficaz das técnicas, em vista da diminuição do score do DAI ( $p = 0,032$ ) em comparação com o não tratamento.

A consecução de revisão bibliográfica, datada de 2006, na qual se avaliou os novos antimuscarínicos em relação aos já estabelecidos (oxibutinina e tolterodina), refere que a darifenacina aumenta o intervalo de tempo entre a sensação de urgência e a incontinência. O medicamento na sua formulação de 15 mg ao ser comparado com a oxibutinina IR (immediate-release)- curta duração- apresentou uma incidência menor de ressecamento da mucosa oral (reação adversa)- 13 versus 36% ( $p < 0,05$ ); o que não apresentou na sua formulação de 30 mg (34 versus 36%;  $p < 0,05$ ). No entanto a constipação é mais comum em pacientes em uso de darifenacina 30 mg (21 versus 8%;  $p < 0,05$ ) se comparado com a oxibutinina (Epstein *et al.*, 2006).

Estudo conduzido para avaliar a efetividade da tolterodina, seja acompanhado, ou não, de treinamento da bexiga revela que o treinamento, caso haja motivação da paciente durante um longo período, diminui apenas a frequência de micções.

A introdução das formulações ER (*extended-release*) – longa ação – da tolterodina e da oxibutinina aumentou a tolerabilidade, com diminuição das reações adversas, sem aumento da efetividade das drogas (Kreder *et al.*, 2002; Diokno *et al.*, 2002).

### **Impacto da IU e seu tratamento na qualidade de vida de mulheres idosas- a mensuração por instrumento específico**

Em relação ao instrumento para avaliar a qualidade de vida das pacientes, o instrumento mais adequado é o *King Health Questionnaire*, que mensura o impacto da IU na qualidade de vida do paciente (Kellner *et al.*, 1997).

O questionário-*King Health Questionnaire* (KHQ) é considerado completo, que avalia tanto o impacto da incontinência urinária nos diferentes domínios da qualidade de vida como os sintomas percebidos. A ICS (International Continence Society) o classifica como “altamente recomendável” ou nível “A”, para utilização em pesquisas, principalmente por sua popularidade e pelo fato de já estar em uso, após processos de tradução e validação em vários países, incluindo o Brasil.

O KHQ é composto de 21 questões, divididas em oito domínios a saber: percepção geral de saúde (um item), impacto da incontinência urinária (um item), limitações de atividades diárias (dois itens), limitações físicas (dois itens), limitações sociais (dois itens), relacionamento pessoal (três itens), emoções (três itens), sono/disposição (dois itens). Além destes domínios, existem duas outras escalas independentes: uma avalia a gravidade da incontinência urinária (medidas de gravidade)

**Quadro I.** Características das avaliações econômicas publicadas para o tratamento de bexiga hiperativa

Estudo (ano do custeio)	Tipo de estudo	País/moeda	Tratamento	Perspectiva	Tempo no horizonte	Resultados
Kobell <i>et al.</i> (1997)	Modelo Markov, CEA	Suecia/ SEK e \$US	Tolterodina Não tratamento	Sistema de saúde	12 m	Tolterodina IR + efetiva, custo/Q= SEK 213042(\$U28032)
Arikan <i>et al.</i> (1998/9)	Modelo árvore de decisão e impacto no orçamento	USA/\$US	Oxibutinina XL Oxibutinina IR Tolterodina IR	Sistema de saúde	6 m	Oxibutinina XL e oxibutinina IR domina tolterodina IR Oxibutinina XL + efetiva e + cara que oxibutinina IR (custo adicional \$U 1-12)
O'Brien <i>et al.</i> (1992)	Modelo Markov. CEA	Canada/ \$Can	Tolterodina IR Não tratamento	Sistema de saúde provedor	12 m	Tolterodina IR +efetiva com custo por Qaly \$Can9982
Noe <i>et al.</i> (2000)	Modelo árvore de decisão, custo minimização	USA/\$US	Oxibutinina XL Tolterodina LA	sociedade	3 m	Tolterodina LA poupa \$U76 por paciente
Getsios <i>et al.</i> (2002)	Modelo Markov, CEA	UK/£	Oxibutinina XL Tolterodina IR	Sistema de saúde provedor	12 m	Oxibutinina XL domina tolterodina IR
Getsios <i>et al.</i> (2002)	Modelo Markov, CEA	Canada/\$Can	Oxibutinina XL Tolterodina IR	Sistema de saúde provedor	12 m	Oxibutinina XL domina tolterodina IR
Hughes <i>et al.</i> (2001)	Modelo baseado em algoritmo, CEA	UK/£	Oxibutinina XL Tolterodina LA Oxibutinina IR Tolterodina IR	Sistema de saúde provedor	12 m	Oxibutinina XL + efetiva com um custo por semana continente de £85 relativo a tolterodina LA tolterodina LA + efetiva no mês seguinte com ICER de £7 relativo a oxibutinina IR oxibutinina IR tem ICER de £5 relativo a não tratamento tolterodina LA domina a IR
Hall <i>et al.</i> (1998)	Análise de base de dados	USA/\$US	Oxibutinina IR Tolterodina IR Outros medicamentos Não tratamento	Sistema de saúde provedor	4 m	Após análise multivariada a % na mudança nos custos não é diferente entre os tratamentos e o não tratamento
Johannesson <i>et al.</i> (1996)	Disposição de pagar	Suécia/ SEK e \$US	Droga hipotética	paciente	1 m	Média para 25% e 50% redução dos sintomas SEK/240 e SEK/470 por mês (\$U21 e \$U41)
O'Connor <i>et al.</i> (1997)	Disposição de pagar	USA/ \$US	Droga hipotética	paciente	1 m	Média para 25% e 50% redução dos sintomas \$U27 e \$U76 por mes
Turner <i>et al.</i> (1999/2000)	Disposição de pagar	UK/£	Droga hipotética	paciente	12 m	Média de £74-92 para sintomáticos e £14-21 não sintomáticos
Bentkover <i>et al.</i> (2000)	Modelo <i>cost-offset</i>	USA/\$US UK/£	oxibutinina tolterodina	mercado	12 m	Custo por paciente tratado com sucesso para a oxibutinina \$ 9022(£ 2377) e para a tolterodina \$ 3937 (£1395)
Capri <i>et al.</i> (2000)	Disposição de pagar	USA/\$US	Droga hipotética	paciente	1 m	Média por mês foi de 153000 liras (\$US 77). Os pacientes estão dispostos a pagar preço maior do que o valor das drogas disponíveis
Guest <i>et al.</i> (2004)	Modelo árvore de decisão Impacto no orçamento	UK/França/ Áustria/£	Oxibutinina CR Oxibutinina IR tolterodina	Sistema de saúde provedor	6 m	UK e Áustria a oxibutina CR é dominante. Na França é potencialmente uma estratégia custo-efetiva UK=£230 França=£720-920 Áustria=£1970-1000
Ko Y <i>et al.</i> (2006)	Modelo árvore de decisão impacto no orçamento	USA/\$US	Darifenacina Solifenacina	Sistema de saúde provedor	3 m	Solifenacina= \$U3373 Oxibutinina IR= \$U3769 solifenacina 5 mg domina todas as opções

Fonte: Getsios et al. 2005; Bentkover et al.; Capri et al. ; Guest et al. e Ko Y et al.

e outra a presença e a intensidade dos sintomas urinários (escala de sintomas urinários). O KHQ é pontuado em cada um de seus domínios, não havendo, portanto, escore geral. Os escores variam de 0 a 100 e quanto maior a pontuação obtida, pior é a qualidade de vida relacionada àquele domínio.

Outro questionário que também avalia a qualidade de vida e de forma rápida qualifica, segundo a gravidade e a perda urinária, é o *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form* (ICIQ-SF). Este questionário foi validado para a língua portuguesa e adaptado culturalmente por Tamanini *et al.* (2004), para o uso em pesquisas clínicas no Brasil. O ICIQ-SF é um questionário simples, breve e autoadministrável, apresentando satisfatória confiabilidade e validade de constructo, onde estão incluídas quatro questões que avaliam a frequência, a gravidade e o impacto da IU, além de um conjunto de oito itens de autodiagnóstico, relacionados às causas ou a situações de IU vivenciadas pelas pacientes.

Outros estudos de avaliação econômica sobre tecnologias disponíveis para o tratamento da IU por bexiga hiperativa

No que tange a operacionalização de estudos de custo-efetividade e outros tipos avaliação econômica sobre as tecnologias disponíveis para o tratamento da incontinência urinária por bexiga hiperativa, o montante não diferiu do encontrado por Getsios *et al.* (2005) em revisão realizada entre os anos de 1994 e 2004. Apenas 4 novos estudos foram encontrados na busca realizada no MedLine, SciELO e na Cochrane até o ano de 2007; os quais serão acrescentados no quadro síntese elaborado pelo autor e abaixo reproduzido.

O Sistema de Informação do Sistema Único de Saúde-DATASUS, mesmo que na sua nova conformação (integração entre as tabelas do SIA e SIH), ainda é insuficiente para a avaliação tanto no que se refere à utilização dos procedimentos relativos à síndrome sob discussão como também de suas comorbidades (infecção do trato urinário, depressão, fraturas e irritação na pele). Assim como, e por decorrência, é insuficiente para a avaliação do impacto econômico referente a esses procedimentos. Destaca-se que não existe na tabela qualquer procedimento (código) referente a tratamento de incontinência urinária, como também a procedimento de fisioterapia ou medicamentoso em relação à síndrome. Ou seja, o sistema ainda desconsidera esta importante patologia e o seu tratamento.

## Discussão e conclusão

A definição do objeto a ser analisado por meio da técnica de custo-efetividade é de extrema importância. Dado que esta direciona, principalmente, a modelagem do estudo (Drummond *et al.*, 1996). No estudo em questão a definição da síndrome e a descrição do quadro clínico serviram como base para a consecução das demais etapas de pesquisa, bem como serve como subsídio para a escolha da medida-fim (re-

sultado) e a configuração dos estados de saúde que compõe a modelagem de um estudo de ACE.

Mesmo que autores como Weinstein & Stason (1977), ao abordarem os fundamentos deste tipo de estudo, e outros autores, recentemente, apontem a dificuldade para se construir metodologias robustas e generalizáveis é importante que estudos deste porte sejam viabilizados (Dolan *et al.*, 2003; Schulper *et al.*, 2004; Sancho, 2005). Principalmente diante do fato de que os custos do setor saúde vêm impactando orçamentos não só no Brasil, como em vários países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Independente do fato de que a população de idosas, tanto em termos relativos como em termos absolutos, ainda não configure maior expressão no nosso contexto, países com população de semelhante quantitativo, seja em termos absolutos ou relativos, têm a síndrome da bexiga hiperativa como um problema a ser mais bem dimensionado e estudado, como, por exemplo, os países asiáticos. Destaca-se que ao se efetuar a busca por artigos no MedLine com os termos *overactive bladder, prevalence e community-dwelling study*, os mais recentes advêm, principalmente, destes países.

No que tange às demais variáveis, socioeconômicas, é interessante observar que mesmo idosas de países com nível educacional e renda melhor do que o nosso acreditam ser a síndrome um problema do envelhecimento e não procurem tratamento de forma sistemática (Doris Hagglund *et al.*, 2003). É provável que diferenças culturais justifiquem a distinta valorização para os sintomas da bexiga hiperativa (Choo MS *et al.*, 2007).

No Brasil ainda não se dispõe de um número suficiente de estudos de base populacional para confirmar a prevalência da síndrome, principalmente em idosas. A prevalência nos estudos brasileiros ou referência valor de estudos internacionais da incontinência urinária ou trata de estudo em base populacional com faixa etária menor de 60 anos. Vale destacar que a dimensão da população e a estimativa da prevalência são valiosas variáveis para a previsão de alocação de recursos orçamentário-financeiros necessários para o tratamento da patologia.

Os estudos sobre a prevalência da bexiga hiperativa, mesmo os que utilizaram os critérios da ICS de 2002, apresentam disparidade conforme os apresentados na seção dos resultados. Entretanto, a prevalência mensurada nos estudos mais recentes, considerando a readequação desses critérios, demonstra um valor menor do que o referido nos estudos realizados na década passada. A prevalência referida no período variava de 3 a 43% e a possível causa era em parte a falta de padronização, validação e uma definição operacional (Milsom *et al.*, 2000).

Mais do que a síndrome *per se*, as comorbidades relativas à ela representam um vultoso gasto para os provedores de saúde, como bem dimensionado em estudo realizado nos USA em 2005. Neste país a prevalência das comorbidades

se comparadas com controles (pacientes que não referem a síndrome), ou seja, 25,3% *versus* 16,1% para fraturas, 10,5% *versus* 4,9% para depressão, 3,9% *versus* 2,3% para infecção na pele e 4,7% *versus* 1,8% para vulvo vaginite, significam um gasto médio anual de \$ 934 *versus* \$ 598 ( $p < 0,0001$ ), \$93 *versus* \$23 ( $p < 0,0001$ ), \$67 *versus* \$10 ( $p = 0,002$ ) e 11\$ *versus* \$3 ( $p < 0,0001$ ), respectivamente (Darkow *et al.*, 2005).

No Brasil, considerando o sistema de informação vigente, não é possível dimensionar esse gasto. Assim como, não se pode afirmar os percentuais por tipo de custo, como o demonstrado em estudo realizado nos USA, em 1998. O estudo refere os seguintes valores: custos indiretos (3%), custos diretos (44%), cirurgia (3%), irritação na pele (2%), adicional por admissões (8%), hospitalização de longa permanência (24%) e UTIs (16%) (McGhan WE, 2001).

Dentre as alternativas possíveis de tratamento para a bexiga hiperativa, tendo como fator direcionar a factibilidade em suprir essa necessidade de atenção pelo governo de forma eficiente, já se pode excluir a toxina botulínica como uma escolha para um estudo de ACE em relação à bexiga hiperativa. Em vista de que esta tecnologia é de custo alto, necessita de acúmulo de experiência por parte dos profissionais (especialistas) que a manipulam e, por conseguinte, não poderá ser dispensada na rede de atenção básica (primária).

Diante dos riscos já apontados para a neuromodulação, esta também não é uma escolha pertinente. Até porque se trata de uma cirurgia, cuja prótese envolve necessários cuidados e, por conseguinte, fator impeditivo para a maioria das pacientes SUS dependentes.

No que concerne aos medicamentos, a tolterodina, embora de maior custo e apresente alguns efeitos indesejáveis (efeitos colinérgicos – ressecamento de mucosa oral, tonteira, sonolência), apresenta menor interferência na função cognitiva do que a oxibutinina, considerada, nesta medida, droga inadequada para idosos; mesmo que de menor custo (Scheife & Takeda, 2005). As evidências demonstram que a escolha do medicamento deve se dar a partir da avaliação da manifestação das reações adversas, em vista de que todas têm efetividade muito próxima, e da facilidade posológica (Alhasso *et al.*, 2007).

Em relação às tecnologias fisioterápicas, segundo conclusão recente de estudo de revisão realizado, em 2006, por Berghmans, a eletroestimulação é eficaz em 70% dos casos (Berghmans, 2006).

Diante das sínteses realizadas para cada etapa que compõe a escolha das alternativas sob comparação em uma análise de custo-efetividade (ACE), considerando o ponto de vista do governo, a busca da eficiência da alocação de recursos e na perspectiva da melhora da qualidade de vida das pacientes, a pesquisa direcionou *a priori* a escolha para uma avaliação de ACE em relação ao tratamento da bexiga hiperativa às seguintes alternativas: eletroestimulação e a tolterodina LA (4mg). Entretanto esse resultado não pode ser

considerado como definitivo. Isto porque a efetividade das tecnologias fisioterápicas ainda não foi exaustivamente estudada. Assim como a combinação entre as tecnologias fisioterápicas e a medicamentosa.

Ou seja, é de suma importância que estudos nas áreas do conhecimento objetos deste estudo sejam realizados. Principalmente no sentido de, a médio prazo, melhorar a qualidade de vida da população de idosas afeita à bexiga hiperativa, como também viabilizar à essa população um tratamento eficiente e custo-efetivo.

## Referências bibliográficas

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmstem U, Van Kerrebroeck P, Wein A. The standartization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2):167-78.
- Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. CRD database number: NHSEED20062178.
- Arruda RM, Sousa GO de, Castro RA, Sartori MGF, Baracat EC, Girão Manoel JBC. Hiperatividade do detrusor: comparação entre oxibutinina, eletroestimulação funcional do assoalho pélvico e exercícios perineais. Estudo randomizado. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007; 29 (9):452-458.
- Berghmans B, Van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of Physical Therapeutic Modalities in Women with Proven Bladder Overactivity. *European Urology* 2002; 41 (6):581-587.
- Berghmans B. El papel del fisioterapeuta pélvico. *Actas Urol Esp* 2006; 30(2):110-122.
- Brubaker L, Benson JT, Bent A et al. Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 536-540.
- Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2293-2299.
- Caraver F, Weber FA, Teloken PE, Moraes JF, Sogari PR, Graziottin TM. Overactive bladder: prevalence and implications in Brazil. *Eur Urol.* 2006; 49(6):1087-92.
- Carneiro K, Bruschini H, Srougi M, Almeida Jr A, Errico G. Prevalence of urinary incontinence in unselected brazilian community-living women over fifteen years old, by direct approach. Abstract no. 240. *Proceedings Abstract Book – International Continence Society 33rd Annual Meeting, Florence, Italy, 2003.*
- Carr-Hill RA. Assumptions of the QALY procedure. *Soc Sci Med.* 1989; 29(3):469-77.
- Chen GD, Lin TL, Hu SW, Chen YC, Lin LY. Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. *Neurourol Urodyn* 2003; 22(2):109-17.
- Choo MS, Ku JH, Lee JB, Lee DH, Kim JC, Kim HJ, Lee JJ, Park WH. Cross-cultural differences for adapting overactive bladder symptoms: results of an epidemiologic survey in Korea. *World J Urol.* 2007 Oct;25(5):505-11
- Chye P L. Development of female urology in Asia and the impact of pelvic floor centers to enhance this new speciality. *Global Healthcare 2003* Disponível em <http://www.touchbriefings.com/cdps/cditem.cfm?NID=28> . acessado em janeiro de 2008.
- Coyne KS, Zhou Z, Thompson T, Versi E I. The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence. *BJU Int.* 2003; 92: 731-735.

- Corços J, Schick E. Prevalence of overactive bladder in Canada. *Can J Urol* 2004; 11 (3): 2278-84.
- Darkow T, Fontes CL, Williamson TE. Costs associated with the management of overactive bladder and related comorbidities. *Pharmacotherapy* 2005; 25(4): 511-9.
- Diokno A, Sand P, Labosky R, Sieber P, Antoci J, Leach G et al. Long-term safety of extended-release oxybutinin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: a one year study. *Int Urol. Nephrol.* 2002; 34: 418-24.
- Dolan, P, Tsuchiya, A, Armitage, C, Brazier, J, Bryan, S, Eiser, D, Olsen, J, and Smith, M.. What is the value to society of QALY? London: NICE and NCCRM Tender, 2003.
- Doris Häggglund, Marie-Louise Walker-Engström, Gregor Larsson, Jerzy Leppert. Reasons why women with long-term urinary incontinence do not seek professional help: a cross-sectional population-based cohort study. *International Urogynecology Journal* 2003; 14 (5): 296-304.
- Drummond MF, Stoddart G, Torrance G. *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes.* New York: Oxford University Press; 1996.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart G. *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes.* New York: Oxford University Press, 1997.
- Epstein BJ, Gums JG. Newer Agents for the management of Overactive Bladder. *American Family Physician* 2006; 74(12): 2061-68.
- Fall M. Does electrical stimulation cure urinary incontinence? *J Urol.* 1984; 131:664-667.
- Fossberg E, Sorensen S, Ruutun M, Bakke A, Stien R, Heunksson L, Kinn AC. Maximal Electrical Stimulation in Treatment of Unstable Detrusor and Urge Incontinence. *Eur Urol* 1990; 18: 120-23.
- Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Estimativas a partir do Censo Demográfico de 2000. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em novembro de 2007.
- Gálvez Gonzales AM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. *Rev Cubana Salud Pública* 2004; 30 (1): 0-0 .
- Disponível em [scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662004000100005&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662004000100005&script=sci_arttext). Acessado em dezembro de 2007.
- Getsios D, El-Hadi W, Caro I, Caro JJ. Pharmacological Management of Overactive Bladder. A Systematic and Critical Review of Published Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(10):995-1006.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* New York: Oxford University Press, 1996.
- Hay Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2002; 3: CD 003781.
- Heidrich SM, Wells TJ. Effects of urinary incontinence: psychological well-being and distress in older community-dwelling women. *J Gerontol Nurs.* 2004; 30(5): 47-54.
- Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K, Neurogenic Bladder Society Committee. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int* 2005; 96(9):1314-8.
- Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int.* 2006a; 97(1):96-100.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *EurUrol* 2006b; 50(6):1306-14.
- K BO and Berghmans LCM. Nonpharmacologic treatments for overactive bladder-pelvic floor exercises. *Urology* 2000; 55(suppl 5A):7-11.
- Kreder K, Mayne C, Jonas U. Lon-term safety, tolerability and efficacy of extenden- release tolterodine in the tratement of overactive bladder. *Eur Urol* 2002; 41:588-95.
- Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1374-9.
- Lapitan MC, Chye PL, Asia-Pacific Continence Advisory Board. The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: a questionnaire survey. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(4):226-31.
- Lei 8.842. Política Nacional do Idoso, cria o conselho Nacional do Idoso e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 1994, 4 de janeiro. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/3idade/lei8842.html>. Acessado em novembro 2007.
- Lemack GE. Overactive Bladder: Optimazing Quality of Care. *The American Journal of Managed Care* 2001; 7 (2) suppl: 246-S61.
- Mattiasson A, Blaakaer J, Hoye K, Wein AJ, The Tolterodine Scandinavian Study Group. Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with a overactive bladder?. *BJU* 2003; 91: 54-60.
- McGhan WF . Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of patients with overactive bladder. *American Journal of Managed Care* 2001; 7 (Suppl 2): S62-75.
- Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2000 Jul;6(11 Suppl):S565-73.
- Moreno AL. *Fisioterapia em Uroginecologia.* São Paulo: Manole; 2004.
- Napier C, Gupta P. Proc ICS. 2002: Abstract 445. Napier C, Gupta P. Darifenacin is selective for the human recombinant M3 receptor subtype. Abstract 445. *Proceedings Abstract Book- 32nd Annual Meeting of the International Continence Society, Heidelberg, Germany, 2002.*
- NICE. National Institute of Clinical Excellence Guide to the methods of technology appraisal, 2004. Disponível em <http://www.nice.org.uk>. Acessado em setembro de 2007.
- O'Donnell PD. Special considerations in elderly individuals with urinary incontinence. *Urology.* 1998; 51(Suppl): 20-3.
- Okada N, Igawa Y, Nishizawa O. Functional electrical stimulation for detrusor instability. *Int Urogynecol J,* 1990;10:329-335.
- Parazzini F, Lavezzi M, Artibani W. Prevalence of overactive bladder and urinary incontinence. *J Family Pract* 2002; 51: 1072- 1075.
- Portaria 1395/GM. Política de Saúde do Idoso. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 1999, 10 de dezembro .
- Disponível em: <http://www.ufrgs.br/3idade/portaria1395gm..html>. Acessado em novembro de 2007.
- Reis RB, Cologna AJ, Martins ACP, Paschoalin E, Tucci Jr S, Suaid HJ. Incontinência urinária no idoso. *Acta Cir. Bras* 2003; 18 suppl5: 47-51.
- Sancho LG. *Avaliação Econômica em Saúde: fundamentação teórica, abordagens e possibilidades à luz das Terapias Renais Substitutivas 2001-2005 (tese).* Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social; 2005.
- Scarpero HM, Dmochowski RR. Muscarinic receptors: what we know. *Curr Urol Rep.* 2003;4:421-428.
- Scheife, R.; Takeda, M. Central Nervous System Safety of Anticholinergic Drugs for the Treatment of Bladder in the Elderly. *Clinical Therapeutics* 2005; 27 (2):144-153.

- Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, Davies LM, Eastwood A. Generalisability in economic evaluation. *studies in healthcare: a review and case studies. Health Technol Assess.*, 2004; 8 (49):iii-iv, 1-166.
- Tamanini JT, Dambros M, D'Ancona CA et al. Validação para o português do International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(3): 438-44.
- Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48 (4): 622-7.
- Tikkinen Kari AO, Tammela Teuvo LJ, Rissanen Aila M, Valpas A, Huhtala A, Auvinen A. Is the Prevalence of Overactive Bladder Overestimated? A Population-Based Study in Finland. *PLoS ONE*. 2007; 2(2): e195.
- The Wet Patient: Understanding Patients With Overactive Bladder. *Epidemiology of Overactive Bladder*. Disponível em [http://www.medscape.com/viewarticle/481666\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/481666_2). Acessado em janeiro 2008.
- Vianna CMM, Caetano R. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias para o Ministério da Saúde. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes\\_metodologicas\\_ave.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_metodologicas_ave.pdf) — . Acessado em outubro de 2007.
- Wein A, Cundiff G, Stewart W, Herzog A, Van Rooyen J, Hunt T, Abrams P, Corey R. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *J Urol* 2003; 20 (6):327-36.
- Weinstein MC, Stason WB. Foundation of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine* 1977; 296: 716-21.
- Yalcin OT, Hassa H, Sarac I. Short-term intravaginal maximal electrical stimulation for refractive detrusor instability *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002; 79 (3):241-244.
- Yamanishi T, Yasuda K, et al. Randomized, Double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity, *Urology*, 2000; 55 (3):353-357.
- Zöllner-Nielsen M, Samuelsson S. Maximal electrical stimulation of patients with frequency, urgency and urge incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1992; 71: 629-631.
- Bentkover JD, Chapple C, Corey R, Hill S, Stewart EJ. Adapting a US cost-offset economic model for overactive bladder for the European marketplace. *Value Health*. 2000; 3:361.
- Capri S, Sormoni MP, Lavezzari M, Velona T. Willingness to pay reduced urge incontinence. *Value in Health*. 2000; 3:304-305.
- Guest JF, Abegunde D, Ruiz FJ. Cost-effectiveness of controlled release oxybutynin compared with immediate-release and toterodine in the treatment of overactive bladder in the UK, France and Austria. *Clinical Drug Investigation*. 2004; 24(6): 305-321.
- Ko Y, Malone DC, Armstrong EP. Pharmacoeconomic evaluation of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Pharmacotherapy*. 2006 Dec; 26(12):1694-702.

# Avaliação econômica da paliperidona ER para tratamento da esquizofrenia no contexto do Sistema Único de Saúde

*Economic evaluation of paliperidone ER for the treatment of schizophrenia in the context of Brazilian Public Health Care System*

Roberta Benitez Freitas Passos<sup>I</sup>, Camila Pepe Ribeiro de Souza<sup>I</sup>, Maria Lúcia Pereira<sup>II</sup>

## Palavras-chave:

esquizofrenia, custos e análise de custo, paliperidona, agentes antipsicóticos

## Keywords:

schizophrenia, costs and cost analysis, paliperidone, antipsychotic agents

## RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar a custo-efetividade da paliperidona ER comparada à olanzapina, quetiapina e ziprasidona, no tratamento de pacientes com esquizofrenia, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Foi elaborado um modelo analítico denominado árvore de decisão, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, no horizonte temporal de um ano. Os dados foram obtidos da literatura médica publicada, ensaios clínicos não publicados, DATASUS e painel de especialistas. O modelo considera apenas custos médicos diretos, obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares e Banco de Preços do Ministério da Saúde. O desfecho clínico primário avaliado foi número de dias estáveis. **RESULTADOS:** A efetividade a longo prazo (número de dias estáveis em um ano) da paliperidona ER (280) foi semelhante à olanzapina (279) e melhor que a ziprasidona (272) e quetiapina (267). A paliperidona ER foi o braço de tratamento com o menor custo anual (R\$ 4.467), seguido pela ziprasidona (R\$ 4.514), olanzapina (R\$ 4.928) e, finalmente, pela quetiapina (R\$ 5.529). **CONCLUSÕES:** A paliperidona ER é *cost-saving*. A sua utilização pode resultar em menos dias de recaída e menor custo relacionado à atenção médica quando comparada à olanzapina, à quetiapina e à ziprasidona.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To perform a cost-effectiveness analysis of paliperidone ER versus olanzapine, quetiapine and ziprasidone, for the treatment of schizophrenia, from the Brazilian Public Healthcare System viewpoint. **METHODS:** A decision tree model was developed from the viewpoint of the Brazilian Public Healthcare System, using a 1 year time horizon. Published medical literature, unpublished clinical trials, public database information (DATASUS) and a clinical expert panel populated the model. The model includes only direct costs obtained from the Ambulatory and Hospital Information System and the Price Database of the Brazilian Ministry of Health. The primary clinical outcome was number of stable days. **RESULTS:** Long-term effectiveness (number of stable days in one year) of paliperidone ER (280) was similar to olanzapine (279) and better than ziprasidone (272) and quetiapine (267). Paliperidone ER was the treatment arm with lowest annual costs per patient (US\$ 1.909), followed by ziprasidone (US\$ 1.929), olanzapine (US\$ 2.106) and quetiapine (US\$ 2.362)<sup>1</sup>. **CONCLUSIONS:** Paliperidone ER was cost-saving. Its incorporation may result in a better clinical evolution, reflected in less relapse days, and lower health care cost when compared to olanzapine, quetiapine and ziprasidone.

1. 1US\$=R\$2,34

## Introdução

Embora a esquizofrenia afete apenas 1% da população adulta, é reponsável pelo consumo de aproximadamente 1,6% a 2,6% dos recursos totais em saúde nos países desenvolvidos ocidentais (World Health Organization, 1997). No Brasil o custo direto total da esquizofrenia para o setor público, no Estado de São Paulo, em 1998, foi de R\$ 222 milhões (Leitão *et al.*, 2006). A internação representa a maior parte dos custos diretos (48,7% de internações temporárias e 30,5% de internações permanentes) (Leitão *et al.*, 2006).

Almond e colaboradores mostraram que a recaída é o principal fator responsável pelas hospitalizações e custos elevados (Almond *et al.*, 2004). A falta de adesão ao tratamento é crucial para tratamentos de longa duração e se associa com maior utilização de recursos, sendo um fator fundamental para utilização de serviços ambulatoriais e hospitalares (Knapp *et al.*, 2004).

Uma evidência científica da falta de adesão encontra-se no estudo CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), que comparou a eficácia dos vários antipsicóticos na prática clínica diária e mostrou que a escolha do tratamento da esquizofrenia deve ser adaptada às necessidades individuais de cada paciente, tendo-se em mente fatores tais quais: eficácia, perfil de tolerabilidade, fatores metabólicos de risco, tratamentos prévios e sintomas presentes (Lieberman, 2005).

Apesar da notável evolução observada com os diversos antipsicóticos atípicos a partir da década de 90, existe ainda uma lacuna a ser preenchida por medicações que conjuguem ótima eficácia sem comprometimento do perfil de tolerabilidade.

No Brasil, a Portaria SAS/MS no. 846, de 06 de novembro de 2002, recomenda que os antipsicóticos convencionais ou típicos sejam utilizados como primeira linha para o tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia (Portaria SAS/MS, 2002). Os antipsicóticos atípicos são reservados para pacientes refratários. Estes pacientes devem utilizar como primeira opção a risperidona e, no caso de falha, está indicada a clozapina como segunda opção terapêutica. Se houver falha novamente, são recomendados, como terceira opção, os outros antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

A paliperidona ER constitui uma nova molécula e se trata do primeiro antipsicótico a ser comercializado sob a formulação OROS®, caracterizada por um sistema osmótico de liberação prolongada do princípio ativo ao longo do dia, trazendo notável tolerabilidade e benefícios na eficácia.

Esta nova apresentação sob a formulação OROS® permite redução das variações plasmáticas resultando em menos eventos adversos associados a picos plasmáticos (ex.: hipotensão ortostática e sedação), não sendo necessária titulação inicial da dose e possibilitando administração do medicamento em dose única diária (Kramer *et al.*, 2007).

Espera-se que a paliperidona ER possa ser uma alternativa

de terceira linha de tratamento, assim como os novos antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

O presente estudo teve como objetivo avaliar se a paliperidona ER é custo-efetivo quando comparada à olanzapina, quetiapina e ziprasidona no tratamento de pacientes com exacerbação aguda da esquizofrenia, no cenário do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Métodos

Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) descrevendo a evolução clínica dos pacientes com exacerbação aguda da esquizofrenia durante o período de um ano.

Modelos de análise de decisão clínica obedecem a uma sequência cronológica que inclui: identificação e estruturação do problema (árvore de decisão); parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrência dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura) e análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos) (Hunink & Glasziou, 2001).

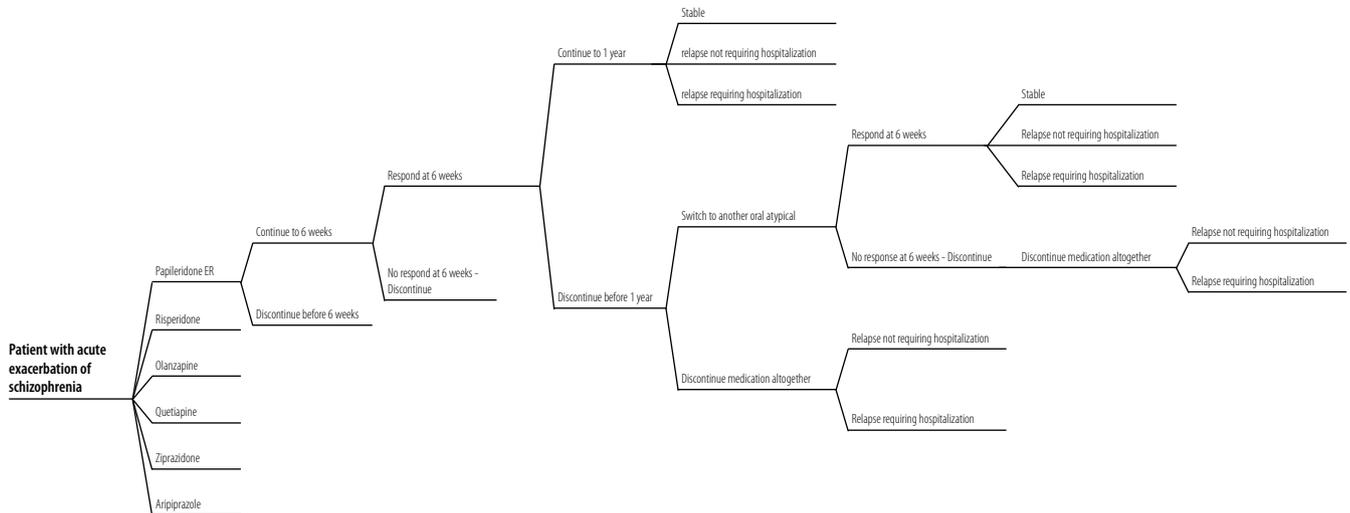
Conforme mostrado na Figura 1, no horizonte temporal de tratamento a longo prazo (1 ano), as variáveis clínicas de avaliação consistem no número de dias estáveis e número de dias de recidiva (com ou sem hospitalização). O modelo também contempla a taxa de descontinuação em seis semanas de tratamento e descontinuação no período de um ano.

Uma vez que não há ensaios comparando diretamente todas as opções terapêuticas, torna-se necessário comparar as taxas de resposta das opções terapêuticas por meio de um comparador comum (i.e, placebo). O desempenho dos antipsicóticos orais atípicos em relação a este comparador comum permite o ajustamento ou a "normalização" das taxas de resposta para cada antipsicótico atípico avaliado.

Três ensaios clínicos multicêntricos de fase III, duplo-cegos, randomizados, placebo-controlados, com duração de 6 semanas, avaliaram a eficácia da paliperidona ER na esquizofrenia aguda. O objetivo primário dos estudos foi avaliar a segurança e a eficácia de cinco doses fixas de paliperidona ER (3, 6, 9, 12 e 15 mg/dia) comparadas ao placebo. Os dados agrupados destes três estudos (excluindo-se os dados do braço de 15 mg, uma vez que esta dose não será comercializada no Brasil) foram empregados no modelo (Janssen Scientific Affairs). A taxa de resposta global da paliperidona ER foi determinada, ponderando-se cada uma das taxas de resposta das várias doses pelo número de pacientes randomizado para aquele braço do estudo.

A olanzapina também foi avaliada nos ensaios clínicos da paliperidona ER. Por isso, optou-se por utilizar os dados de eficácia da olanzapina provenientes da análise combinada dos ensaios clínicos da paliperidona ER.

O estudo selecionado para fornecer a taxa de resposta da quetiapina foi conduzido por Arvantis e colaboradores (Arvanitis & Miller, 1997). Dentre os ensaios clínicos realiza-



**Figura 1.** Árvore de decisão criada para a avaliação econômica da paliperidona ER no tratamento de pacientes com esquizofrenia apresentando uma exacerbação aguda.

dos, este foi escolhido, pois empregou doses semelhantes às empregadas na prática clínica de quetiapina e sua definição de resposta (> 30% de redução no BPRS com relação ao valor basal) é mais semelhante à definição empregada nos estudos da paliperidona ER (30% de redução na PANSS com relação ao valor basal). A taxa de resposta à dose de 750 mg/dia de quetiapina do estudo de Arvantis foi empregada como uma estimativa conservadora da eficácia da quetiapina.

O estudo de Daniel e colaboradores foi considerado a melhor fonte de dados relativos à taxa de melhora com ziprasidona, devido à duração do ensaio ser semelhante a dos estudos com a paliperidona ER e por empregar uma dose de ziprasidona semelhante àquela utilizada na prática clínica (de 80mg/dia e 160 mg/dia) (Daniel *et al.*, 1999).

As taxas de respostas de cada medicamento encontradas nos estudos clínicos precisaram ser normalizadas para serem utilizadas no modelo. Os estudos apresentaram as taxas de respostas de cada medicamento em relação ao placebo, assim para a padronização, selecionamos para ser o comparador comum a taxa de resposta do placebo no estudo que o comparou com o tratamento com a paliperidona ER (27,4%).

As taxas de descontinuação em seis semanas foram extraídas do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005). Uma vez que a paliperidona ER não estava comercializada na ocasião deste estudo, ela não foi avaliada pelo mesmo. De forma conservadora, a sua taxa de descontinuação foi assumida como sendo igual à taxa de descontinuação da risperidona e olanzapina (15%). A taxa de descontinuação antes de completar um ano de tratamento, nos indivíduos que previamente responderam à medicação, foi obtida do estudo de Dossenbach e colaboradores (Dossenbach *et al.*, 2005). A taxa de descontinuação da paliperidona ER antes de 1 ano foi obtida através da análise combinada dos dados referentes à risperidona e olanzapina, e a taxa de descontinuação

da ziprasidona foi considerada igual à da quetiapina. As informações sobre o tempo em que o paciente permaneceu em uso da medicação antes de descontinuar foram obtidas dos estudos CATIE I e CATIE II (Lieberman *et al.*, 2005; Stroup *et al.*, 2006).

O modelo considerou que os pacientes que descontinuaram o medicamento devido à falta de eficácia ou intolerância, iniciam um novo antipsicótico. A probabilidade de troca para cada antipsicótico se baseou no *market share* estimado destes medicamentos dentro do Sistema Unico de Saúde no ano de 2007 (olanzapina: 60%; ziprasidona: 20%; quetiapina: 20%).

Assumiu-se ainda que os indivíduos que descontinuam a medicação por outra razão, param o tratamento e apresentam recaída ao longo de um ano.

As razões para descontinuação do tratamento foram obtidas do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005) e do trabalho de Menzin *et al.* (Menzin *et al.*, 2003) Assim, foi considerado que entre os pacientes que descontinuam o tratamento, 36,3% o fazem devido à falta de eficácia, 18,1% o fazem devido à intolerância aos eventos adversos e 45,6% o fazem por outras razões.

O modelo assumiu que pacientes que não descontinuaram o tratamento no horizonte temporal de seis semanas apresentaram custos de medicação em todos os 42 dias analisados. Aos pacientes que descontinuaram antes de seis semanas foi atribuído o custo relativo a um mês de tratamento.

A ocorrência de recidiva foi definida como necessidade de hospitalização (recidiva com indicação de hospitalização) ou aumento nos escores *Clinical Global Impression – Schizophrenia - CGI-SCH* (recidivas sem necessidade de internação). A taxa de recaída entre os pacientes que previamente responderam ao tratamento foi extraída do estudo de Dossenbach e colaboradores, sendo considerada igual a 9,2% para recaídas requerendo hospitalização e 21,8% para recaídas não

requerendo hospitalização (Dossenbach *et al.*, 2005). Embora este estudo tenha relatado taxas de recidiva diferentes entre os antipsicóticos, uma taxa geral de recidiva foi empregada, uma vez que os pacientes não foram randomizados para os braços de tratamento e ao ajustar-se as taxas de recidivas de cada antipsicótico pelas covariáveis basais, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as drogas.

Apenas as consequências econômicas de dois eventos adversos são consideradas: sintomas extrapiramidais (SEP) e ganho de peso clinicamente significativo (> 7% do peso corpóreo comparado ao peso basal). A proporção de pacientes que desenvolvem sintomas extrapiramidais (SEP) foi obtida do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005). Embora os pacientes tenham participado do estudo por até 18 meses, a prática clínica revela que a incidência de SEP nos pacientes geralmente ocorre nas 6 primeiras semanas de tratamento, de modo que as taxas do estudo CATIE poderiam ser empregadas, apesar da diferença do horizonte temporal. O percentual referente à paliperidona ER foi conservadoramente assumido como igual à risperidona.

Em relação ao tratamento dos efeitos extrapiramidais, conforme painel de especialista, foi considerado que 30% dos pacientes recebem 6 mg de biperideno/dia, enquanto os 70% restantes fazem uso de 2 mg de biperideno/dia associado a 25 mg de prometazina/dia.

O percentual de indivíduos que apresentam ganho de peso clinicamente significativo também foi extraído diretamente do estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005), exceto para a paliperidona ER. Para esta medicação, a taxa de ganho de peso clinicamente significativo foi obtida multiplicando-se a taxa observada em 6 semanas com a paliperidona ER (obtida da análise combinada dos ensaios clínicos da paliperidona ER) pela razão entre o percentual de ganho de peso clinicamente significativo com olanzapina após observado no estudo CATIE I (Lieberman *et al.*, 2005) e a taxa observada com a olanzapina em 6 semanas relatada em bula.

A duração da hospitalização e os dados de custo unitário foram obtidos a partir do banco de dados DATASUS, tendo

como referência o ano de 2007. Os dados não disponíveis em outras fontes foram obtidos a partir de painel de especialista (i.e., utilização de recursos associada aos desfechos clínicos e eventos adversos, frequência de recidivas).

As doses utilizadas foram as doses diárias médias (WHO DDD), sendo da paliperidona ER igual a 6 mg, da olanzapina 10 mg, da quetiapina 400 mg e da ziprasidona 80 mg.

Os preços de aquisição da olanzapina, da quetiapina e da ziprasidona considerados no modelo equivalem ao preço máximo de venda ao governo (PMVG), que corresponde ao preço fábrica descontado os impostos (PIS/COFINS=12% e ICMS=18%) e aplicado o CAP (Coeficiente Aplicação Preços=24,60%).

O mesmo foi considerado para a paliperidona ER, uma vez que, estando ela incorporada no sistema público de saúde, entraria na lista positiva de medicamentos (assim como os comparadores) e teria a aplicação do CAP.

## Resultados

As taxas de respostas de cada medicamento extraídas dos estudos clínicos foram normalizadas para serem utilizadas no modelo. As fórmulas e as taxas de resposta normalizadas para cada antipsicótico são apresentadas na Tabela 1.

De acordo com o modelo de custo-efetividade, aproximadamente 70%-80% dos pacientes descontinuam o tratamento antipsicótico inicial antes de um ano. A olanzapina e a paliperidona ER mostraram os maiores valores de pacientes que continuaram o tratamento neste período (31,8%, olanzapina e 31,6% paliperidona ER), seguidos pela ziprasidona (22,3%) e quetiapina (18,8%). Os pacientes permanecem sem medicação antipsicótica atípica oral por aproximadamente 125 – 150 dias do ano (olanzapina= 125 dias; paliperidona ER = 124 dias; ziprasidona= 140 dias; quetiapina=150 dias).

As consequências clínicas relacionadas às recidivas na análise em um ano são mostradas na Tabela 5. Aproximadamente 40% dos pacientes tratados com antipsicóticos atípicos orais apresentam recidiva com indicação de internação

**Tabela 1.** Taxa de resposta dos antipsicóticos considerados no modelo

Comparador	Dose	Definição de resposta	Taxa de resposta ao placebo	Taxa de resposta ao atípico	Taxa de resposta	Referência
Paliperidona ER	3, 6, 9, & 12 mg/dia	Redução ≥ 30% na PANSS	27,4%	50,8%	50,8%	Janssen Scientific Affairs
Olanzapina	15 ± 2.5 mg/dia	Ponto médio de ≥ 20% e 40% de redução no BPRS	27,4%	50,1%	50,1%	Janssen Scientific Affairs
Quetiapina	750 mg/dia	Redução ≥ 30% no BPRS	35,0%	49,0%		Arvantis & Miller, 1997
Ziprasidona	80 -160 mg/dia	Redução ≥ 30% na PANSS	17,6%	29,9%		Daniel <i>et al.</i> , 1999

**Tabela 2.** Frequência e duração da recidiva por paciente que apresentou recidiva no período de um ano

Característica da Recidiva	Recidivas com Indicação de Hospitalização	Recidivas sem Necessidade de Internação
Frequência (média)	2,25	1,75
Descontinuação precoce	3,00	2,00
Descontinuação tardia	1,50	1,50
Duração (média) – dias	67,80	25,0
Descontinuação precoce – dias	67,80	25,0
Descontinuação tardia – dias	67,80	25,0

**Tabela 3.** Utilização de recursos por paciente

Recurso	Período Estável <sup>1</sup>	Recidiva com Indicação de Hospitalização <sup>2</sup> (Leitão et al. , 2006)	Recidiva sem Necessidade de Internação <sup>1</sup> (Leitão et al. , 2006)
Diárias de hospitalização	0,0	67,8	0,0
Visitas ao hospital-dia	0,0	9,7	3,6
Atendimentos em emergência	0,0	1,0	1,0
Consultas médicas	0,3	1,0	1,0
Consulta a clínicas de saúde mental	0,8	0,0	3,6
Consultas de cuidado domiciliar (Home Care)	0,0	0,0	0,0
Consulta para terapia em grupo/social	0,0	9,7	0,0
Consulta com nutricionista	0,0	0,0	0,0

**Tabela 4.** Preço Máximo de Venda ao Governo para cada medicamento

Medicamento	Custo unitário por comprimido (PMVG)
Paliperidone ER – 6mg	R\$ 7,33
Olanzapine – 10mg	R\$ 9,76
Quetiapine – 400mg	R\$ 13,66
Ziprasidone – 80mg	R\$ 6,19

em um ano, enquanto, neste mesmo período, aproximadamente 45% dos pacientes apresentam recidiva sem necessidade de internação. A paliperidona ER e a olanzapina são os antipsicóticos que proporcionam o maior número de dias estáveis no período de um ano (paliperidona ER= 280 dias, olanzapina=279 dias), seguidas pela ziprasidona (272 dias) e quetiapina (267 dias), respectivamente.

Os custos anuais médios envolvidos no tratamento de acordo com cada consequência clínica são demonstrados no Gráfico 1.

O braço de tratamento com o menor custo total é o da

paliperidona ER, seguido pela ziprasidona, olanzapina e, finalmente, pela quetiapina. Quase metade dos custos é decorrente da hospitalização, seguida pelos custos com medicação, consultas com hospital dia, consultas de saúde mental, consultas a terapia em grupo/social, consultas médicas ambulatoriais e consultas em emergência.

Em um ano de tratamento, entre 50% e 60% dos custos totais globais são devido ao tratamento de recidivas, sendo este custo relacionado basicamente aos gastos de recidivas com necessidade de internação. As recidivas sem necessidade de internação têm pouco impacto neste percentual.

A paliperidona ER proporciona o maior número de dias estáveis e acarreta em menor custo, conforme mostra o Gráfico 2. No outro extremo, a quetiapina apresenta o maior custo e

menor número de dias estáveis ao longo de um ano. A olanzapina e a ziprasidona se encontram numa situação intermediária. Portanto, a análise de custo-efetividade revela que a paliperidona ER é a estratégia terapêutica dominante, uma vez que apresenta a melhor efetividade e o menor custo.

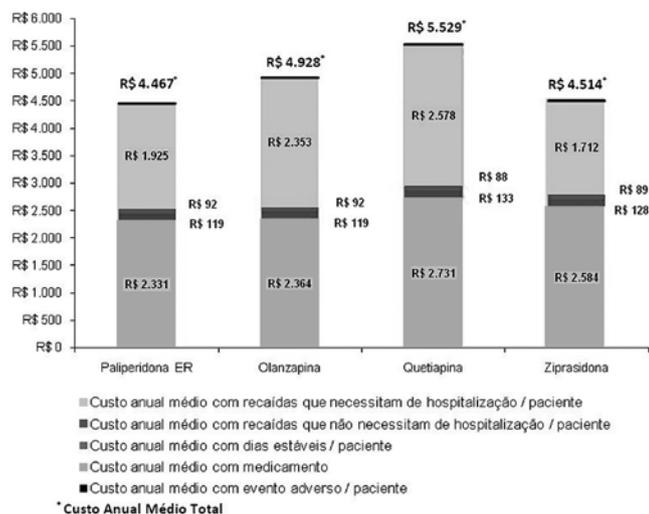
## Discussão

A análise econômica demonstra que a paliperidona ER constitui uma nova e boa alternativa para o tratamento de pacientes com esquizofrenia no Sistema Único de Saúde. A paliperidona ER apresenta melhor efetividade (número de dias estáveis) com menor custo. A redução de custo, comparada aos outros tratamentos antipsicóticos se deve principalmente ao custo de tratamento e à redução da necessidade de hospitalização.

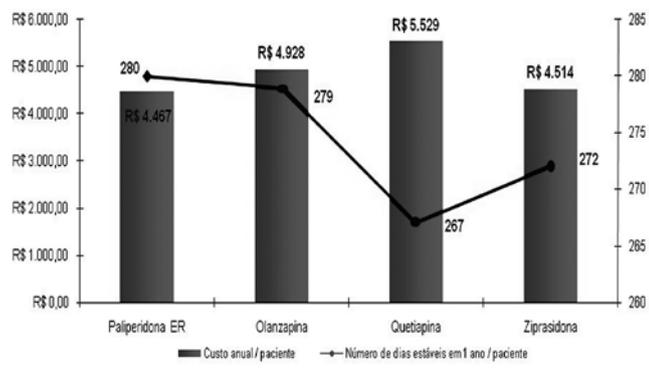
Foram utilizadas as evidências de melhor qualidade disponível, tanto para as comparações econômicas quanto clínicas e os valores de custo foram retirados do banco de dados oficial do SUS (DATASUS). Todo esforço foi feito no sentido de incorporar a prática clínica diária.

**Tabela 5.** Consequências clínicas relacionadas a recidivas ao longo de 1 ano

	Paliperidona ER	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
% pacientes com recidiva e indicação de internação	37,5%	37,4%	42,7%	41,3%
% pacientes com recidiva sem necessidade de internação	46,2%	46,1%	50,7%	49,5%
Nº médio de recidivas/paciente	2,0	2,0	2,0	2,0
- Recidivas com indicação de internação	1,0	1,0	1,0	1,0
- Recidivas sem necessidade de internação	1,0	1,0	1,0	1,0
Nº médio de dias de recidiva /paciente	85	86	98	93
- Recidivas com indicação de internação	64	65	75	71
- Recidivas sem necessidade de internação	21	21	23	22
Nº de dias estáveis/paciente	280	279	267	272



**Gráfico 1.** Custos envolvidos no tratamento.



**Gráfico 2.** Relações entre o número de dias estáveis (efetividade) e custos relacionados a cada um dos antipsicóticos atípicos avaliados.

Uma possível limitação do estudo é que os dados de eficácia das drogas foram obtidos a partir de diferentes ensaios clínicos, pois não havia estudos que fizessem comparação direta entre todos os comparadores.

Contudo, um ensaio clínico que comparou a paliperidona ER à quetiapina, apresentado em forma de pôster no *20th Annual U.S. Psychiatric & Mental Health Congress*, Florida, demonstrou superioridade de eficácia da paliperidona ER comparada à quetiapina, corroborando os achados da presente avaliação econômica (Canuso *et al.*, 2007).

### Conclusões

A utilização da paliperidona ER resultará ao longo do tempo em menos dias de recaída e menor custo relacionado à atenção médica, quando comparada à olanzapina, à quetiapina e à ziprasidona.

Por conseguinte, a paliperidona ER é *cost-saving* no horizonte temporal de um ano e representa uma boa opção terapêutica para pacientes com esquizofrenia no cenário do Sistema Único de Saúde.

### Referências bibliográficas

Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004;184:346-51.

Arvanitis LA & Miller BG. Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233-46.

Canuso C, Dirks B, Carothers J, Zhu Y, Kosik\_Gonzalez C. A double-blind, placebo-controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. Poster presented at the 20th Annual U.S. Psychiatric & Mental Health Congress; October 11–14, 2007; Orlando, Florida.

Daniel DG, Zimbhoff DL, Potkin SG, e cols Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 491-505.

Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O *et al.* Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8): 1021-30.

- Hunink MGM, Glasziou PP. Decision making in health and medicine. Integrating the evidence and values. London: Cambridge University Press; 2001.
- Janssen Scientific Affairs. Estudos R076477-SCH-303, 304 e 305, Ortho-McNeil.
- Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Nonadherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry* 2004;184:509-16.
- Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 6-14.
- Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the state of São Paulo. *Rev Saúde Pública* 2006; 40: 304-9.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM* 2005; 353(12): 1209-23.
- Menzin J, Boulanger L, Friedman M, MACKELL J, Loyd JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 719-723.
- Portaria SAS/MS no. 846, de 06 de Novembro de 2002.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA et al. Effectiveness of olanzapine, risperidone and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 611-622.
- World Health Organization - WHO. Schizophrenia and public health. Geneva; 1997.

# Financiamento do tratamento de doença de alto custo no Brasil

## *The financing of high-cost disease treatment in Brazil*

Denizar Vianna Araújo<sup>I</sup>, Roberta Benitez Freitas Passos<sup>II</sup>, Camila Pepe Ribeiro de Souza<sup>II</sup>, Maíra Libertad Soligo Takemoto<sup>II</sup>

### Introdução

O orçamento do Ministério da Saúde para o ano 2008, aproximadamente R\$ 48 bilhões, foi limitado para atender todas as demandas de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação da população brasileira. Alguns programas governamentais comprometem parcela significativa deste orçamento, principalmente aqueles focados em subgrupos específicos de pacientes, tais como indivíduos portadores do vírus da AIDS, doentes em terapia renal substitutiva (TRS) e pacientes que padecem de doenças raras.

Os programas DST/AIDS e terapia renal substitutiva (TRS) possuem políticas definidas que permitem planejamento e acompanhamento da performance dos programas, porém o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não formulou uma política específica de assistência para doenças raras. Trata-se de tema complexo pela necessidade de se contemplar critérios de equidade e eficiência na alocação dos recursos escassos na área de saúde (Souza *et al.*, 2008).

O conceito de “medicamentos órfãos” foi introduzido em 1968 para designar medicamentos potencialmente eficazes, não disponíveis no mercado, onde a pesquisa e desenvolvimento não eram considerados lucrativos pela dificuldade de produção ou por serem destinados ao tratamento de doenças raras, conseqüentemente de mercado consumidor restrito (Silva, 2000).

Dois conceitos são utilizados para caracterização do medicamento órfão: o epidemiológico, baseado na prevalência ou incidência da doença numa população e o econômico, pela estimativa de não rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica da doença em questão.

Em 1983, o Congresso e o Senado dos Estados Unidos da América do Norte (EUA) aprovaram a Lei dos Medicamentos Órfãos (*Orphan Drug Act*), assinada pelo então presidente Ronald Reagan, para incentivar, por meio de deduções de impostos, linhas especiais de financiamento e incentivos governamentais a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras. Esta Lei permite ainda que os medicamentos órfãos passem por protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápidos que os usuais (*Food and Drug Administration*, 2007). Até abril de 2008, trezentos e vinte cinco medicamentos órfãos receberam autorização para comercialização nos EUA, comparado ao período compreendido entre 1972 e 1982, antes da promulgação da Lei, quando somente 10 tratamentos foram introduzidos para doenças raras (Tejada, 2008).

A *European Medicines Agency* (EMA) possui, desde 1999, uma política definida em relação aos medicamentos órfãos. Os critérios são claros: “Os medicamentos órfãos são destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de condições muito graves ou que signifiquem um risco para a vida, e que sejam extremamente raras, com uma

---

Recebido em 07/09/2008. Aprovado para publicação em 10/12/2008.

I. Departamento de Clínica Médica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

II. Medinsight, Rio de Janeiro, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Boulevard 28 de Setembro, 77, sala 365, Secretaria da Disciplina de Clínica Médica. Rio de Janeiro, RJ - CEP 20551-030. E-mail: denizarvianna@medinsight.com

prevalência dentro da União Européia igual ou inferior a 50/100.000 habitantes" (*European Medicines Agency*, 2007). A ausência de uma política de incentivos para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos órfãos pode colocar os pacientes em situação de exclusão e fragilidade. Este aspecto, por sua vez, determinaria a necessidade da existência de políticas governamentais especiais para este grupo de doenças e medicamentos (Haffner, 2006).

Souza *et al.* analisaram em publicação recente a necessidade de adoção por parte do Ministério da Saúde de medidas para o desenvolvimento de mecanismos que propiciassem a realização de ensaios clínicos para medicamentos órfãos, coordenados e subsidiados pelo governo. Como o governo deverá arcar com os custos de tais tratamentos, os ensaios clínicos poderiam ser desenhados conforme a sua demanda, comparando, por exemplo, as diversas formas de tratamento, inclusive combinados.

Há necessidade de elaboração de uma política de assistência farmacêutica para doenças raras no SUS, alicerçada em critérios rígidos de evidência, custo-efetividade e impacto orçamentário, a exemplo de programas existentes no Brasil para determinados sub-grupos de pacientes.

O objetivo desta revisão foi elaborar análise descritiva dos programas de financiamento para tratamento de doenças de alto custo no Brasil, especificamente dos programas DST/AIDS, Terapia Renal Substitutiva (TRS), Doença de Gaucher e síndrome de Hunter. Os três primeiros foram escolhidos pela disponibilidade de série histórica dos custos e de algumas medidas de acesso e desfechos. A síndrome de Hunter foi selecionada pela recente submissão à Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde - CITEC (Portaria nº 3.323 de 27 de Dezembro de 2006) para avaliar a incorporação de seu tratamento no SUS.

## **Programa DST/AIDS**

O Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/AIDS) foi criado com a Portaria nº 236, em maio de 1985. Em 1996, a lei nº 9.313/96 garantiu o acesso aos medicamentos antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a todas as pessoas acometidas pela doença. No mesmo ano, o Brasil adotou a terapia combinada, com consequente redução na mortalidade por AIDS no país.

Em 1999 foram introduzidos os testes de genotipagem para identificar resistência aos medicamentos. O surgimento de casos de pessoas com resistência à terapia anti-HIV levou o Ministério da Saúde a introduzir e investir em novos medicamentos patenteados e com alto custo. Em 2003, por exemplo, foram investidos R\$ 551 milhões na compra de antirretrovirais. Em 2006, estes recursos passaram para R\$ 960 milhões, grande parte do aumento devido à compra de medicamentos patenteados. Em 2005, o Enfuvirtida, primeiro inibidor de fusão incorporado ao protocolo de tratamento dos pacientes

multirresistentes, teve forte influência nos gastos totais, devido ao seu alto preço. Em 2006, 1.030 pacientes utilizaram este medicamento que apresentou custo diário de US\$ 22,19, respondendo por 4,4% dos gastos com antirretrovirais naquele ano. A contribuição dos inibidores de fusão nos dispêndios do Ministério da Saúde com medicamentos para AIDS deverá ter um peso crescente com a incorporação de novas drogas e o aumento do número de novos pacientes que necessitam das mesmas (Ministério da Saúde, 2005).

Grangeiro e colaboradores analisaram, em 2006, a sustentabilidade do programa de acesso a antirretrovirais no Brasil. Eles demonstraram que as despesas com antirretrovirais aumentaram 66%, em 2005, e concluíram que a política de acesso universal no Brasil não é sustentável sem que o país comprometa investimentos em outras áreas (Grangeiro, 2006).

Em 2007, 18 antirretrovirais compunham o conjunto de drogas disponibilizadas ao tratamento de pessoas com HIV no país, sendo 08 produzidos no país por 06 diferentes laboratórios estatais e 01 privado, em 37 formulações (pediátricas e de adultos).

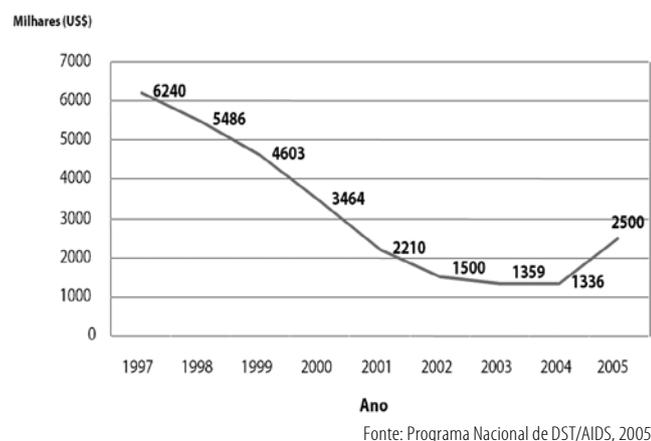
A maior parte dos gastos relativos à AIDS é de recurso público, tanto do governo federal como dos governos estaduais e municipais. A Tabela 1 apresenta a parcela dos recursos gastos em saúde pelo governo federal nos anos de 2003 a 2007, considerando somente os recursos orçamentários executados especificamente pelo PN-DST/AIDS.

De 1980 a junho de 2007, identificou-se um total de 474.273 casos de AIDS. Utilizando-se as taxas médias de incidência de AIDS para o país e macrorregiões dos anos de 2004 e 2005 e a população estimada para os anos de 2006 a 2011, obteve-se uma estimativa de 220.730 casos novos de AIDS para o Brasil. Os dados referentes ao número de pacientes em terapia antirretroviral de 1999 a 2007 são exibidos na Tabela 2, refletindo aproximadamente 100% dos pacientes notificados com AIDS (Ministério da Saúde, 2008).

Considerando a estabilização das taxas de prevalência de infecção pelo HIV, a relativa estabilização da incidência de AIDS em patamares elevados, a redução da mortalidade e aumento da sobrevivência, torna-se necessário o planejamento dos serviços de saúde para atendimento integral desse contingente populacional, tendo em vista as características regionais da epidemia e a rede de serviços existente. Estima-se que, em 2011, 638.000 pessoas estejam vivendo com HIV/AIDS no país (Ministério da Saúde, 2005). A Tabela 3 apresenta a evolução da taxa de mortalidade por AIDS de 1997-2005.

## **Terapia renal substitutiva (TRS)**

A doença renal crônica constitui um problema de saúde pública. Estima-se que mais de 2 milhões de brasileiros possuam algum tipo de disfunção renal. Atualmente, mais de 70.000 pacientes são dependentes da terapia renal substitutiva (TRS), seja diálise ou transplante renal, com gasto anual em



**Gráfico 1.** Custo médio anual da terapia antirretroviral por paciente/ano Brasil, 2005.

**Tabela 1.** Participação do PN-DST/AIDS no orçamento do Ministério da Saúde – 2003 a 2007

Ano	Ministério da Saúde	Programa DST/AIDS	%
2003	30.590.984.324,00	689.000.000,00	2,25
2004	36.528.670.103,00	823.330.800,00	2,25
2005	40.542.754.890,00	805.365.000,00	1,99
2006	43.622.386.289,00	1.302.900.000,00	2,99
2007	46.399.841.808,00	1.361.492.500,00	2,93

Fonte: Ministério da Saúde, 2008

torno de 2,0 bilhões de reais. Desde 1975, o governo federal financia este tratamento. É previsto que em 2010 o número de pacientes que necessitem de TRS seja igual a 125 mil. Aproximadamente 89% destes pacientes são cobertos pelo SUS (Grupo Multisetorial de Doença renal Crônica, 2007).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a hipertensão arterial e o diabetes são responsáveis por aproximadamente metade dos pacientes que se encontram em diálise. Esse dado é comparável a outros países da América Latina, contudo, nos Estados Unidos estas duas doenças respondem por três quartos dos pacientes em diálise. Isso, provavelmente se deve ao grande número de indivíduos idosos nos países desenvolvidos (Grupo Multisetorial de Doença renal Crônica, 2007).

Contudo, devido a transição demográfica que o Brasil vem sofrendo, com envelhecimento da população, há um grande potencial para que nos próximos anos, estas duas doenças citadas acima sejam responsáveis por um percentual cada vez maior dos casos de insuficiência renal terminal, levando a um aumento do número de pacientes em necessidade de tratamento dialítico. O Gráfico 2 mostra o aumento

**Tabela 2.** Número de pacientes em terapia antirretroviral no Brasil 1999-2007

Ano	Número de pacientes em terapia antirretroviral
1999	85.078
2000	93.414
2001	113.191
2002	125.175
2003	139.868
2004	156.670
2005	164.547
2006	174.270
2007	180.640

Fonte: Boletim Mensal para Avaliação e Uso de Medicamentos/Aids, UAT/PN DST/AIDS.

**Tabela 3.** Taxa de mortalidade por AIDS (por 100.000 habitantes) no Brasil, de 1997 a 2005

Ano	Taxa de mortalidade (por 100.000 habitantes)
1997	7,6
1998	6,7
1999	6,4
2000	6,3
2001	6,4
2002	6,3
2003	6,4
2004	6,2
2005	6,0

Fonte: MS/SVS/DASIS/Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM.

no número de pacientes em tratamento dialítico, que vem sendo observado nos últimos anos.

A prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise vem crescendo consideravelmente, levando a um aumento importante dos gastos em saúde, gerando preocupações quanto ao gerenciamento e financiamento a longo prazo dos programas de TRS. Considerando-se o potencial crescimento do número de pacientes com indicação de TRS nos próximos anos, fica claro que haverá um aumento explosivo nas despesas do SUS, comprometendo outros importantes programas de saúde governamentais. Além disso, apesar do número crescente de pacientes com doença renal crônica terminal, o número de unidades de diálise no Brasil e o número de nefrologistas não acompanham este crescimento.

Em relação ao método de diálise empregado, foi revelado no censo de 2006 que 90,7% dos pacientes em tratamento estavam utilizando a hemodiálise e o restante utilizava a diálise peritoneal. A taxa de mortalidade anual em 2005 (número de óbitos/ pacientes em diálise no meio do ano) foi igual a 13%, não havendo diferença entre os sexos ou método de

diálise empregado. Os principais fatores de risco observados foram: idade, diabetes e número de comorbidades. É preciso ressaltar que a doença renal crônica terminal constitui uma doença grave, e mesmo com a TRS, apresenta, em nosso meio, mortalidade superior em números absolutos ao câncer de colo uterino, colo, reto e próstata.

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para pacientes com insuficiência renal crônica em fase terminal, estando indicado na fase dialítica ou mesmo pré-dialítica. O Brasil é o país que mais realiza transplantes na rede pública, contudo, ainda assim, estes números são insuficientes se considerarmos a quantidade de pacientes em TRS. Segundo dados do Ministério da Saúde, em dezembro de 2006, havia cerca de 32.155 pacientes na lista de espera e neste mesmo ano foram realizados 2.904 transplantes. O Gráfico 3 mostra o número de transplantes reais realizados no Brasil de 2001 a 2006.

No Brasil, existe apenas um estudo sobre análise de custo-efetividade em relação ao tratamento da falência renal crônica (Sesso *et al.*, 1990). Este estudo concluiu que o custo por ano de sobrevivência era igual a US\$ 12.134,00 para diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), US\$ 10.065,00 para a hemodiálise hospitalar, US\$ 6.978,00 para o transplante renal (doador cadáver) e US\$ 3.022,00 (doador vivo).

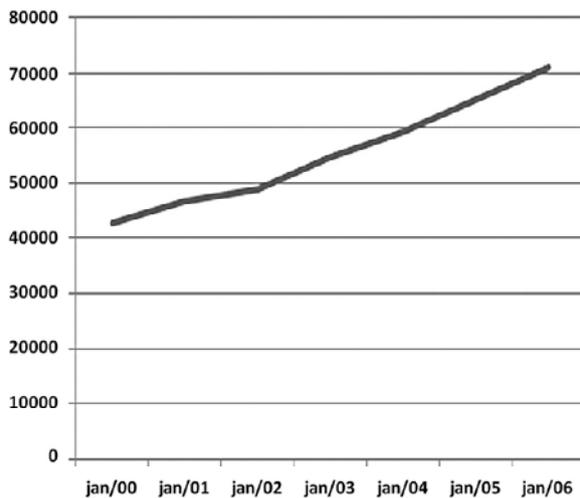
Em 2007 foi avaliado o custo da diálise no Brasil, incluindo custos ambulatoriais, admissões hospitalares de qualquer

causa e eventos cardiovasculares (Sesso *et al.*, 2007). O custo médio global por ano, por paciente em hemodiálise, sob a perspectiva do Ministério da Saúde foi igual a US\$ 7.980,00. Estes valores são inferiores aos do estudo citado no parágrafo anterior, devido às diferenças nos itens de custo considerados. Os custos referentes às complicações da hemodiálise, por exemplo, são consideradas apenas no primeiro estudo.

Considerando-se o conjunto de pacientes em terapia renal substitutiva, isto é, aqueles em diálise e aqueles submetidos a transplante renal, observa-se que houve um aumento na quantidade de procedimentos de TRS aprovados, levando a aumento consequente dos gastos, conforme mostrado na Tabela 4. O número de pacientes beneficiados é apresentado no Gráfico 4.

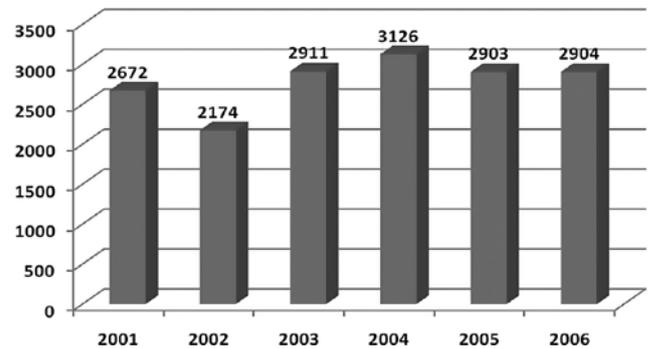
### Doença de Gaucher

A doença de Gaucher (DG) uma doença lisossômica de depósito, é o erro inato do metabolismo mais frequente (Scriver *et al.*, 2003). Decorre da deficiência da beta-glicosidase ácida ou beta-glicocerebrosidase, levando ao acúmulo de glicolípídios nos macrófagos, principalmente no baço, fígado, medula óssea e pulmão. Pode ocorrer, ainda, sintomas no sistema nervoso central (Cox, 2001). As manifestações clínicas dependem do grau de deficiência enzimática e do acúmulo



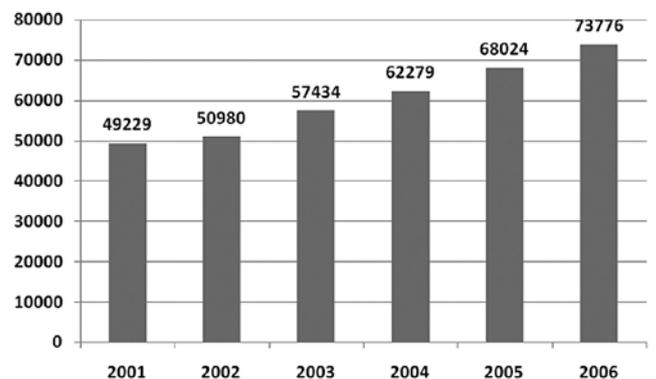
Fonte: Censo da SBN – Janeiro de 2006

Gráfico 2. Total de pacientes em tratamento dialítico por ano.



Fonte: Ministério da Saúde, 2008

Gráfico 3. Transplantes renais no Brasil: 2001-2006.



Fonte: Censo da SBN – Janeiro de 2006

Gráfico 4. Número de pacientes em TRS no Brasil de 2001-2006.

de glicolipídios, podendo resultar em 3 fenótipos: forma não neuropática (incidência 1:10.000 a 1: 20.000), forma neuropática aguda (incidência 1:100.000) e forma neuropática crônica (incidência de 1:100.000). De acordo com o registro de doença de Gaucher, existem aproximadamente 5.000 pacientes com diagnóstico de doença de Gaucher tipo 1 no mundo, sendo quase 500 no Brasil.

O tratamento da doença é a através da reposição enzimática, com imiglucerase, o qual deve ser infundido por via intravenosa a cada 14 dias (Martins *et al.*, 2003). Este medicamento se encontra disponível através do Programa de Medicamentos Excepcionais.

No Brasil existem cerca de 430 pacientes com a doença de Gaucher. A Tabela 5 apresenta a quantidade de frascos de idursulfase comprados pelo Ministério da Saúde, entre 2004 e 2007, com seus respectivos custos (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2007).

## Síndrome de Hunter

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um conjunto de doenças raras, hereditárias, ocasionadas pela deficiência de enzimas lisossomais envolvidas na degradação das glicosaminoglicanos (GAG). A mucopolissacaridose tipo II, síndrome de Hunter, é uma doença ligada ao X, recessiva, caracterizada pela deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS). Dessa forma, os pacientes afetados apresentam acúmulo de GAG (dermatan sulfato e heparan sulfato) nos lisossomos, levando a engurgitamento celular, aumento de alguns órgãos, destruição tecidual e disfunção orgânica, responsáveis pelos sinais e sintomas. Esta síndrome ocorre predominantemente no sexo masculino (Neufeld *et al.*, 2006). As mutações responsáveis pela deficiência enzimática da IDS incluem mutações de sentido trocado, mutações sem sentido, deleções ou inserções no gene localizado na região Xq28 (Muenzer *et al.*, 2007).

De acordo com estudos internacionais, a síndrome de Hunter afeta entre 1: 68.000 e 1:320.000 nascidos vivos (Nelson *et al.*, 2003) e (Pinto *et al.*, 2006). No Brasil não existem dados sobre a incidência da doença, contudo, parece ser uma das mucopolissacaridoses mais comuns. No laboratório de erros inatos do metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, o laboratório de referência para as mucopolissacaridoses no país, 104 pacientes foram diagnosticados com alguma MPS entre abril de 2004 e setembro de 2005. Destes, 33 casos eram de MPS tipo I, 25 casos de MPS tipo II, 14 casos de MPS tipo III, 12 casos de MPS tipo IV, 18 casos de MPS tipo VI e 2 casos de MPS tipo VII (Giugliani *et al.*, 2006). Por ser uma doença rara, a qual afeta um pequeno número de pessoas quando comparados à população geral, é denominada doença órfã.

A síndrome de Hunter pode ocasionar atraso no desenvolvimento, perda auditiva, aumento da língua, dentição anormal, obstrução de vias aéreas, hepatoesplenomegalia,

valvulopatia cardíaca, redução da mobilidade articular, baixa estatura e deformidades ósseas (Neufeld & Muenzer, 2007). A apresentação fenotípica é bastante variável, com alguns pacientes apresentando envolvimento somático entre 2 e 4 anos de idade e com acometimento neurológico variável, levando a retardo mental. Esses pacientes costumam morrer na primeira ou segunda década de vida, frequentemente devido à obstrução das vias aéreas e/ou falência cardíaca associada a déficit neurológico progressivo. Nas formas mais brandas da doença, o envolvimento neurológico é pequeno, os pacientes exibem inteligência normal, sobrevivem até a idade adulta, mas podem apresentar comprometimento intenso das articulações, vias aéreas e função cardíaca.

As opções terapêuticas disponíveis para pacientes são limitadas; o tratamento consiste primariamente no manejo dos sintomas, não alterando o curso da doença (Clarke, 2008). O transplante de células-tronco hematopoiéticas foi sugerido como uma forma de prover ao receptor células capazes de expressar a enzima IDS, mas ainda não há dados conclusivos sobre seu real benefício (McKinnis *et al.*, 1996), (Guffon *et al.*, 2008) e (Vellodi *et al.*, 1999). A terapia de substituição enzimática obteve sucesso em outras doenças de depósito lisossomais, como doença de Gaucher (Barton *et al.*, 1991), doença de Fabry (Schiffmann *et al.*, 2001) e (Eng *et al.*, 2001), mucopolissacaridose I (Wraith *et al.*, 2004) e (Kakkis *et al.*, 2001) e mucopolissacaridose VI (Harmatz *et al.*, 2005) e (Harmatz *et al.*, 2006).

**Tabela 4.** Quantidade e valor aprovados de procedimentos de TRS de 1999 a 2007, no Brasil

Ano Competência	Quantidade aprovada	Valor aprovado (Reais)
1999	999347	106.571.773
2000	6247144	663.200.400
2001	6807210	727.957.940
2002	7377155	827.992.276
2003	7906536	938.171.506
2004	8212667	1.034.905.506
2005	8934206	1.156.215.720
2006	9335153	1.324.708.203
2007	9829411	1.397.958.956

Fonte: Ministério da Saúde, 2008

**Tabela 5.** Aquisição de Imiglucerase pelo Ministério da Saúde de 2004- 2007 (430 pacientes no Brasil)

Ano	Quantidade adquirida	Valor
2004	87.000	175.324.500
2005	118.400	195.600.000
2006	70.000	121.730.000
2007	177.280	250.024.725

Recentemente foi desenvolvida uma enzima humana recombinante para substituir a iduronato-2-sulfatase, denominada idursulfase. Trata-se do tratamento específico para a doença de Hunter.

A eficácia clínica e segurança da idursulfase foi demonstrada em um ensaio clínico fase I/II, envolvendo 12 pacientes e um ensaio clínico fase II/III, duplo-cego, placebo controlado, randomizado, envolvendo 96 indivíduos.

Para estimativa do impacto orçamentário na hipótese de incorporação do idursulfase no tratamento da mucopolissacaridose II foram considerados 82 casos prevalentes no Brasil, com idade média de 12,9 anos (Vieira *et al.*, 2008).

O custo anual do tratamento por paciente contemplado foi de US\$ 355,875 (R\$ 573.777). Este valor foi calculado com base no peso médio dos pacientes brasileiros que participaram do ensaio clínico para avaliação do medicamento (32,7 Kg), cuja idade média era semelhante (12,7 anos) à relatada pelo estudo de prevalência da doença no Brasil.

Desta forma, o impacto anual da incorporação do medicamento é equivalente ao custo anual por paciente multiplicado pela prevalência da doença na população.

Estimativa de impacto orçamentário anual de R\$ 47.049.736.

## Discussão

Há consenso na literatura especializada de que o custo de tratamento das doenças órfãs costuma ser elevado. Alguns países, como, por exemplo, Estados Unidos, Japão, Cingapura e Austrália apresentam programas específicos para medicamentos órfãos. No ano 2000, foi publicado no *Official Journal of the European Communities* o regulamento nº. 141/2000, de 16/02/99, relativo aos medicamentos órfãos, adotado pelo Parlamento Europeu e o Conselho da União Européia. Este regulamento tem como objetivo a criação de incentivos à pesquisa, desenvolvimento e introdução de medicamentos órfãos no mercado. (Silva, 2000).

As Tabelas 6 e 7 sumarizam a comparação entre os gastos dos programas analisados, apesar da limitação metodológica para realizar esta comparação pelas diferentes prevalências das doenças e perfis de utilização de recursos.

Para cálculo do custo por paciente por ano nos programas de DST/AIDS e TRS foram considerados os dados do último ano disponível, 2007 e 2006, respectivamente. Para a doença de Gaucher, devido aos valores de custo se referirem às compras realizadas durante o ano, e não, a utilização real do medicamento no período, o cálculo do custo por paciente

**Tabela 6.** Número de pacientes beneficiados e custos relacionados ao PN-DST/AIDS, TRS e doença de Gaucher

Ano	Programa DST/AIDS		TRS		Doença de Gaucher	
	Número de pacientes atendidos pelo programa	Custo (Reais)	Número de pacientes atendidos pelo programa	Custo (Reais)	Número de pacientes atendidos pelo programa	Custo (Reais)
1999	85.078	ND*	ND*	106.571.773	ND*	ND*
2000	93.414	ND*	ND*	663.200.400	ND*	ND*
2001	113.191	ND*	49.229	727.957.940	ND*	ND*
2002	125.175	ND*	50.980	827.992.276	ND*	ND*
2003	139.868	689.000.000	57.434	938.171.506	ND*	ND*
2004	156.670	823.330.800	62.279	1.034.905.506	430	175.324.500
2005	164.547	805.365.000	68.024	1.156.215.720	430	195.600.000
2006	174.270	1.302.900.000	73.776	1.324.708.203	430	121.730.000
2007	180.640	1.361.492.500	ND*	1.397.958.956	430	250.024.725

\*ND= Dados não disponíveis

**Tabela 7.** Custo anual por paciente dos programas avaliados

Programa avaliado	Custo por paciente	Nº de pacientes	Custo anual total
DST/AIDS	R\$ 7.537	180.640	R\$ 1.361.492.500
TRS	R\$ 17.956	73.776	R\$ 1.324.708.203
Doença de Gaucher	R\$ 431.790	430	R\$ 185.669.806
Doença de Hunter	R\$ 573.777	82	R\$ 47.049.736

por ano foi realizado de forma diferente. Foi utilizado o gasto total do Ministério da Saúde durante o período disponível (2004-2007), dividido pelo total de pacientes em tratamento no mesmo período (430 pacientes/ ano). O resultado das comparações está sumarizado na Tabela 7.

Desta forma, o custo para tratar todos os pacientes com doença de Hunter é equivalente ao custo para tratar 3,46% dos pacientes com DST/AIDS, 3,55% dos pacientes em TRS ou 25,35% dos pacientes com doença de Gaucher.

Estas estimativas sugerem que os critérios adotados na avaliação de medicamentos para doenças órfãs não podem ser os mesmos aplicados aos outros tipos de medicações para outras doenças, pois o perfil epidemiológico é significativamente diferente.

## Referências bibliográficas

- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-70.
- Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:311-17.
- Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidosis. *J Inher Metab Dis* 2001;24:106-21.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldeck S et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <http://www.emea.eu.int/humans/comp/orphapp.htm> Acessado: 15/09/2007.
- Food and Drug Administration (FDA). Office of Orphan Products Development. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm> Acessado: 15/09/2007.
- Giugliani R, Schwartz I. MPS Brazil Network: an alternative approach to improve diagnosis of metabolic disorders in developing countries. *J Metabol Genet* 2006 (in press).
- Grangeiro A. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos antirretrovirais no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006; 40 (Supl): 60-9.
- Grupo Multisetorial de Doença renal Crônica (SBN, SOBEN, ABCDT, Associações de Pacientes renais Crônicos). Perfil da Doença Renal Crônica: O Desafio Brasileiro – 2007. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/> Acessado: 12/06/2008.
- Guffon N, Froissart R, Philippe N, Maire I. Outcome of bone marrow transplantation in eight patients with Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 172. In: Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:311-17.
- Haffner ME. Focus on Research: Adopting Orphan Drugs – Two Dozen Years of Treating Rare Diseases. *N Engl J Med* 2006;354(5):445-7.
- Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility and joint function during enzyme replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005; 115: e681-9.
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or RHASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148: 5318-24.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber J, Belmont J, Passage M et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
- Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, Valadares ER, Porta G, Filho JS et al. Gaucher disease treatment: a Brazilian consensus. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25:89-95.
- McKinnis, E, Sulzbacher C, Rutledge JC, Sanders J, Scott CR. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 1996;129:145-8.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Metas e Compromissos Assumidos pelos Estados-Membros na Sessão Especial da Assembléia Geral das Nações Unidas em HIV/AIDS UNGASS – HIV/AIDS. Resposta Brasileira 2005/2007.
- Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. A sustentabilidade do acesso universal a antirretrovirais no Brasil. Documento elaborado para divulgação durante a 157ª Reunião Ordinária do Conselho Nacional de Saúde (10/08/2005).
- Ministério da Saúde. Política do programa Nacional DST/AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS7A1D4F9DITEMID1F1162CFEC554163994BCD3710B4B1AEPTBRIE.htm> Acessado: 12/06/2008.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM et al. A phase I/II clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007;90: 329-37.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidosis in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 310-13.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill; 2001. P. 3421-52.
- Pinto LLC, Schwartz IVD, Puga ACS et al. Prospective Study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr* 2006; 82: 273-78.
- República Federativa do Brasil. Diário Oficial da União. Resolução RDC no- 16, de 13 de março de 2008.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285: 27418-24.
- Scriver CR. Foreword IN: Blau N, Duran M, Blaskovics ME. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 3rd ed. Great Britain 1996. In: Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, Valadares ER, Porta G, Filho JS et al. Gaucher disease treatment: a Brazilian consensus. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25: 89-95.
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Barbano, D. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Apresentado no Evento Pesquisa para Saúde – Brasília, 2007.
- Sesso R, Eisenberg JM, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos OL. Cost-effectiveness analysis of the end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6:107-14.
- Sesso R, Silva CB, Kowalski SC, Manfredi SR, Canziani ME, Draibe SA et al. Dialysis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:126-30.

- Silva, RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2000.
- Silva, RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 215 p. Disponível em: [http://portalteses.iciet.fiocruz.br/transf.php?script=thes\\_chap&id=00006202&lng=pt&nrm=iso](http://portalteses.iciet.fiocruz.br/transf.php?script=thes_chap&id=00006202&lng=pt&nrm=iso) Acessado: 02/06/2008.
- Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Cien Saúde Colet.* 2008;1:1-12.
- Tejada P. A Lei dos Medicamentos Órfãos dos EUA comemora o seu 25.º Aniversário. Disponível em: [http://www.eurordis.org/imprimer.php3?id\\_article=1769](http://www.eurordis.org/imprimer.php3?id_article=1769) Acessado: 27/07/2008.
- Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 638-48.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1741-47.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Ped* 2004;144:581-8.

## Lançada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS?

Durante os dias 28 e 29 de agosto de 2008, ocorreu o lançamento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) durante seminário realizado no Hotel Plaza Kubitschek, em Brasília. Promovido pelo Departamento de Ciência e Tecnologia/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Decit/SCTIE), o evento reuniu cerca de 60 pessoas – entre gestores, pesquisadores de universidades e centros de pesquisa, representantes do Ministério da Saúde, de conselhos de secretarias estaduais e municipais e de hospitais – para discutir a estrutura e o funcionamento da rede.

### O que é a REBRATS?

A rede terá como membros os principais atores da área de saúde, para facilitar a definição de prioridades, a formação profissional, o monitoramento de tecnologias, a padronização de metodologias e a promoção de pesquisas com excelência em ATS. Como produtos da rede, serão produzidos pareceres técnico-científicos, pesquisas estratégicas, resumos estruturados para divulgação, avaliações econômicas e revisões sistemáticas. Proporcionará, também, um ambiente virtual, no qual membros e público poderão obter informações atualizadas sobre a área de ATS. O hotsite da Rebrats abrigará um banco de dados, um cadastro de relatórios e listas eletrônicas de discussão. Acesse: <http://200.214.130.94/rebrats/index.html>.

## Atividades ligadas à saúde no Brasil geram bilhões para a economia brasileira

"Economia da saúde - uma perspectiva macroeconômica 2000 - 2005" é o título da publicação que mapeia as atividades ligadas à Saúde no país por meio das contas de saúde. É o resultado de um trabalho conjunto do IBGE com o Ministério da Saúde, a Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz), o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O projeto que analisa e sistematiza informações sobre gastos e financiamento na Saúde e que também faz o acompanhamento de desempenho da área na economia foi apresentado no Centro de Estudos (CEENSP) em outubro/2008 pelos pesquisadores Ricardo Montes Moraes, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Maria Angélica Borges dos Santos, da Escola de Governo em Saúde da ENSP. Segundo os palestrantes, em 2005, as atividades ligadas à saúde no Brasil geraram R\$ 97,3 bilhões, e a saúde pública foi responsável por 33,4% desse total.

## EVENTOS | EVENTS

### 7th World Congress on Health Economics

12 a 15 de julho de 2009

International Health Economics Association

**Tema:** Harmonizing Health and Economics

**Local:** Beijing, China

**Informações:** <http://www.healtheconomics.org>

### IX Encontro Nacional de Economia da Saúde

ABRES

25 a 27 de novembro de 2009

**Tema:** 20 Anos ABRES

**Local:** Rio de Janeiro, RJ

**Informações:** [www.abresbrasil.org.br](http://www.abresbrasil.org.br)

### 2ª Conferência ISPOR para a América Latina

ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

10 a 12 de setembro de 2009

**Local:** Sheraton Rio hotel - Rio de Janeiro, RJ

**Informações:** (11) 5102-2066

**Email:** [secretaria@ispor.org.br](mailto:secretaria@ispor.org.br)



# Uma ferramenta inédita para a Economia da Saúde

O mercado brasileiro de medicamentos e produtos para a saúde figura entre os dez maiores do mundo. O Brasil é referência em várias áreas do cuidado à saúde por utilizar novas tecnologias e modelos de gestão.

A economia da saúde vem ganhando destaque nos processos de tomada de decisão e registro de medicamentos. Assim sendo, identificou-se a necessidade de disponibilizar um canal de comunicação entre a indústria farmacêutica, as agências reguladoras, as universidades e as instituições interessadas no desenvolvimento da matéria.



Buscando atender às expectativas deste mercado, a Doctor Press lança o JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde – um serviço inédito de ampliação do conhecimento nesta área.

- ✓ **Publicação de artigos de pesquisa clínica em economia da saúde**
- ✓ **Veiculação de publicidade**
- ✓ **Assine já e passe a integrar esta rede de profissionais altamente especializados**