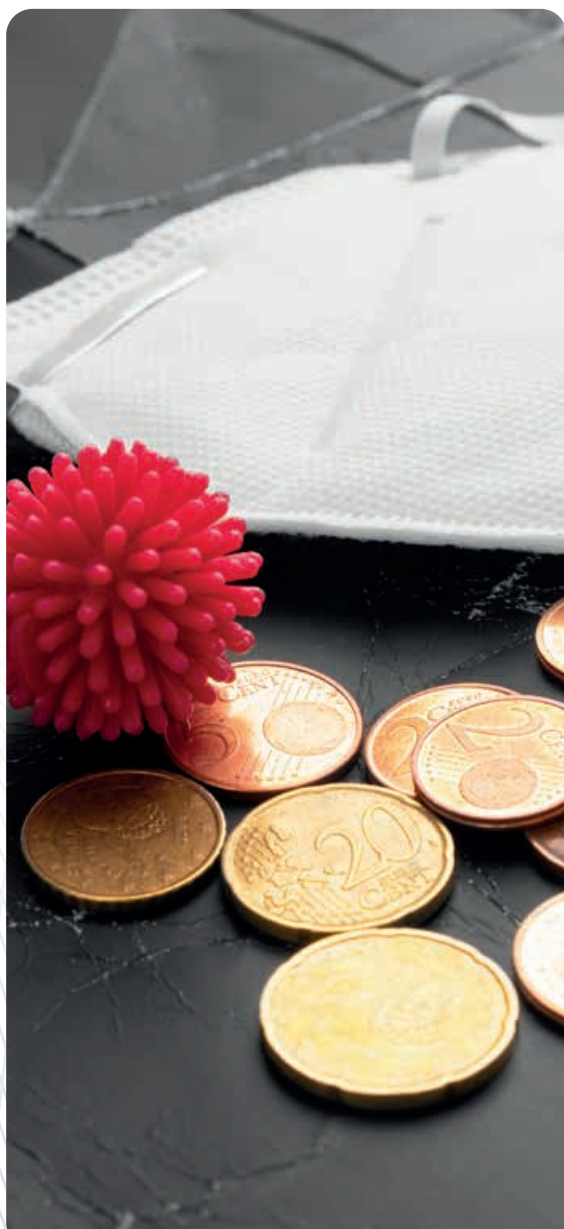


JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2021, VOLUME 13, NÚMERO 2 | AUGUST 2021, VOLUME 13, NUMBER 2



Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian Unified Health System: a retrospective database study

Utilização de Recursos em Saúde para pacientes de atrofia muscular espinhal (AME 5q) no Sistema de Saúde Público brasileiro: um estudo retrospectivo em base de dados

Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia

Economic impact of discontinuing treatment with tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia at a federal hospital reference in oncology

Análise de custo-efetividade de um painel genético no câncer de mama precoce na saúde suplementar brasileira

Cost-effectiveness analysis of a genetic panel in early breast cancer in Brazilian supplementary health

Conduas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil

Clinical practice and barriers in familial transthyretin-related amyloidotic polyneuropathy (FAP) care in Brazil

Custo-efetividade da vacina contra influenza quadrivalente baseada em células comparada com a trivalente baseada em ovo do Programa Nacional de Imunizações brasileiro

Cost-effectiveness of cell-based quadrivalent versus egg-based trivalent influenza vaccination in the Brazilian National Immunization Program

Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil

Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil

Análise da efetividade das políticas de restrição social para COVID-19 no município de Fortaleza-CE

Analysis of the effectiveness of social restriction policies for COVID-19 in the city of Fortaleza-CE

The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil

O uso do microcusteio na análise econômica do TCTH alogênico no Brasil

Judicialização do cinacalcete no estado do Rio de Janeiro

Judicialization of cinacalcet in Rio de Janeiro estate

Enough with the madness: a systematic review and meta-analysis of hydroxychloroquine for COVID-19

Chega de loucura: uma revisão sistemática e metanálise de hidroxicloroquina para COVID-19

Linha de cuidados no tratamento da asma: informações úteis para o gestor

Comprehensive care in asthma treatment: useful information for the health-care manager

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2021, VOLUME 13, NÚMERO 2 | AUGUST 2021, VOLUME 13, NUMBER 2

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

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;
PAHO - Pan American Health Organization, Washington, DC, USA
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasilia University, Brasilia/DF, Brazil

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)**Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies,
PAHO - Pan American Health Organization, Washington, DC, USA

Áquilas Mendes

PhD Professor in Health Economics, School of Public Health at the University of São Paulo and professor in Political Economy at PUC-SP

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health State Secretary, Minas Gerais, MG

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Carisi Anne Polaczyk

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

Cid Vianna

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

Denizar Vianna Araújo

Editorial Board Member of Value in Health Regional Issues, Science, Technology and Strategic Inputs Secretary, Ministry of Health

Eliézer Silva

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

Fabiola Sulpino Vieira

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

Flávia Tavares Silva Elias

Researcher, Health Technology Assessment, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Francisco Acurcio

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

Gabriela Tannus Araújo

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

Giácomo Balbinotto Neto

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

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology Department, National Institute of Cardiology, Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology Assessment, National Agency of Private Health Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

Lindemberg Assunção Costa

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department, Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

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

Maria Cristina Sanches Amorim

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

Maurício Vianna

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

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

Otávio Berwanger

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

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, President of Evidências Consulting, Campinas, SP

Rosângela Caetano

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

Stephen Doral Stefani

Medical Oncologist of the Hospital do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil. Professor of Faculdade Unimed. Member of ISPOR Latin America Consortium Executive and Advisory Committee

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)**Atanacio Valencia-Mendoza**

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

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

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

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

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

Gisela Kobelt

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

Lou Garrison

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

Nelson Rafael Alvis Guzman

Group of Investigation for Health Economics, University of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

Stuart Peacock

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Suzanne Jacob Serruya

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

Uwe Siebert

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology (Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria

Informações gerais

1. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação para conteúdos científicos, com periodicidade quadrimestral. É dirigido a pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. Tem como missão, a divulgação do conhecimento produzido pela Economia da Saúde como forma de contribuir para a diminuição dos impactos negativos que podem estar associados aos processos decisórios relativos à incorporação de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, avaliação de tecnologias em saúde, formulação de políticas de saúde, planejamento e gerenciamento econômico de serviços de saúde, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao *J Bras Econ Saúde*. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

2. Artigos submetidos ao *J Bras Econ Saúde* devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os Direitos Autorais dos artigos passam à dever de propriedade da Doctor Press Editora responsável pelo *J Bras Econ Saúde*.

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

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

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a oito. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. Os nomes dos autores devem ser descritos de maneira completa, sendo o primeiro deles o do autor principal. Ao submeter um artigo ao processo de avaliação do *J Bras Econ Saúde*, os autores se responsabilizam integralmente pelas opiniões e por todo o conteúdo nele contido.

6. Ao submeterem seus manuscritos ao *J Bras Econ Saúde*, os autores assumem total responsabilidade sobre as opiniões e conteúdos descritos em seus artigos.

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

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

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

Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

Preparação dos originais

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

Síglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sígla 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 150 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

4. Artigo de revista eletrônica: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatcch.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 (ibes@bes.com.br) ou pelo site: www.bes.com.br. Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

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

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

3. The **J Bras Econ Saúde** instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in www.icmje.org. Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the **J Bras Econ Saúde** is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is eight. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. To submit their manuscripts to the *J Bras Econ Saúde*, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

7. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and www.trialregister.nl). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

8. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the **J Bras Econ Saúde**; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

9. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

Categories of articles

Original articles. Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Review articles. Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Update or opinion articles. Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Letters to the reader. Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the **J Bras Econ Saúde** are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

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

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

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

4. Electronic journal article: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

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

6. Site: OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

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

Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail (jbes@bes.com.br) or by the website www.jbes.com.br. The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress

Doctor Press Editora Científica Ltda.

www.doctorpress.com.br

Avenida Conselheiro Carrão, 258 - Cj. 12 - Vila Carrão, São Paulo - SP – CEP 03402-000
Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412
e-mail: jbes@jbes.com.br

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

ISSN Edição Impressa: 2175-2095

ISSN Edição Online: 2359-1641

Publisher: Osmar A. Silva

Editor Científico: Rogério Pietro Mazzantini

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Pícolo Coimbra

Diagramação: Sandra Regina Santana

Impressão: PifferPrint

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

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

Assinatura anual internacional: US\$ 100,00

Annual local subscription: R\$ 120,00

Annual international subscription: US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Copyright: O JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde – é de propriedade exclusiva de Doctor Press Editora Científica Ltda. 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 Ltda.

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 Ltda.

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

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



Filada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos



O JBES é signatário do ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors – www.icmje.org

INDEXAÇÕES

LILACS

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<http://lilacs.bvsalud.org/>

BVS-ECOS

Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS
economia.saude.bvs.br

LATINDEX

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

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 93 **Os suspeitos de sempre**
The usual suspects
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 94 **Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian Unified Health System: a retrospective database study**
Utilização de Recursos em Saúde para pacientes de atrofia muscular espinhal (AME 5q) no Sistema de Saúde Público brasileiro: um estudo retrospectivo em base de dados
Julio Barbour, Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo, Edmar Zanoteli, Marcondes Cavalcante França Jr, Alessandra Mileni Versuti Ritter, Fabiana Casarin, Guilherme Silva Julian, Priscila Yazawa, Veronica Elisabeth Mata, Nayara da Silva Carlos
- 108 **Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia**
Economic impact of discontinuing treatment with tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia at a federal hospital reference in oncology
Daniel de Paiva D'Ávila, Dulce Helena Nunes Couto, Rodrigo Saar da Costa
- 117 **Análise de custo-efetividade de um painel genético no câncer de mama precoce na saúde suplementar brasileira**
Cost-effectiveness analysis of a genetic panel in early breast cancer in Brazilian supplementary health
Harli Pasquini Netto, Yohanna Ramires, Beatriz Böger, Bianca Fontana Aguiar, Jolline Lind, Moacir Pires Ramos, Jaime Luis Lopes Rocha
- 128 **Condutas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil**
Clinical practice and barriers in familial transthyretin-related amyloidotic polyneuropathy (FAP) care in Brazil
Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira, Roberta Arinelli Fernandes, Ellen Cristina Alves de Paula, Anderson Luiz Machado Freitas, Denise Batista Nunes, Ana Elisa Rodrigues Marangon, Deilys Gonzalez Vazquez, Karyn Regina Jordão Koladiz
- 136 **Custo-efetividade da vacina contra influenza quadrivalente baseada em células comparada com a trivalente baseada em ovo do Programa Nacional de Imunizações brasileiro**
Cost-effectiveness of cell-based quadrivalent versus egg-based trivalent influenza vaccination in the Brazilian National Immunization Program
Isabella Ballalai, João Toniolo, Renato Kfourí, Gláucia Vespa, Cecília Magneres, Joaquin Mould-Quevedo, Bernardo Pires, Rodrigo Angerami

- 145 **Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil**
Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil
Ana Paula Beck da Silva Etges, Bruna Stella Zanotto, Indara Carmanin Saccolotto, Renata Salatti Ferrari, Ana Lucia Portella Staub, Jonas Alex Morales Saute, Thiago Henrique Martins Marchesan, Priscila Magalhães Loze, Nayara da Silva Carlos, Carisi Anne Polanczyk
- 160 **Análise da efetividade das políticas de restrição social para COVID-19 no município de Fortaleza-CE**
Analysis of the effectiveness of social restriction policies for COVID-19 in the city of Fortaleza-CE
Luiz Alexandre Moreira Barros, Raphael Douglas de Freitas Lucena, Georgia de Melo Castro Gondim
- 166 **The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil**
O uso do microcusteio na análise econômica do TCTH alogênico no Brasil
Dora Fraga Vargas, Caroline Nespolo de David, Jaqueline Driemeyer Correia Horvath, Tatiana Schnorr Silva, Mariana Pinto Pereira, Lisandra Della Costa Rigoni, Ivaine Tais Sauthier Sartor, Gabriela Oliveira Zavaglia, Luciane Beatriz Kern, Thainá Dias Luft, Fernanda Lutz Tolves, Fernanda Fetter Scherer, Jaina da Costa Pereira, Fabiano Barrionuevo, Ana Paula Beck da Silva Etges, Bruna Stella Zanotto, Liane Esteves Daudt, Luciane Nascimento Cruz, Carisi Anne Polanczyk, Claudia Caceres Astigarraga
- 175 **Judicialização do cinacalcete no estado do Rio de Janeiro**
Judicialization of cinacalcet in Rio de Janeiro estate
Karla Spinoza Coelho Mota

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 186 **Enough with the madness: a systematic review and meta-analysis of hydroxychloroquine for COVID-19**
Chega de loucura: uma revisão sistemática e metanálise de hidroxicloroquina para COVID-19
André Soares Santos, Érica Sandy Dias Gonçalves, Ananda Jessyla Felix Oliveira, Douglas Borges Lima, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha, Mônica Viegas Andrade

PAINEL DE ESPECIALISTAS | EXPERT PANEL

- 221 **Linha de cuidados no tratamento da asma: informações úteis para o gestor**
Comprehensive care in asthma treatment: useful information for the health-care manager
Marcos Santos, Norma Rubini, João Paulo Reis Neto, Juliana Busch, Júlio Ferro, Márcio Vinicius Balzan, Zuleid Dantas Linhares Matar, Guilherme Crespo, Wilson Follador

Os suspeitos de sempre

The usual suspects

Ensaia-se uma volta ao normal, ainda que hesitante, por parte dos mais prudentes e dos mais bem informados. E é isso mesmo que se espera, quando uma fatia considerável da população já se vacinou. Ou, pelo menos, já recebeu a primeira dose. Ainda precisamos de prudência, mas... será que já aprendemos a conviver com o vírus?

De qualquer maneira, na nossa área, antigos dilemas (nem são tão antigos assim, embora, nestes dias, até pareçam) sempre estiveram por aí, ainda que pensar sobre eles possa, para alguns, ter deixado de ser prioridade. O que não quer dizer que o problema tenha sido resolvido ou deixado de existir. Ao contrário. Os custos da saúde não vão deixar de crescer e escolhas difíceis não vão deixar de ser feitas. Os sistemas público e privado têm que continuar lidando com o que sempre lidaram: doenças raras, câncer, asma, e todas as outras doenças. E o agravante é que algum grau de desatenção pode, inclusive, ter acentuado o problema. E, aqui, cabe uma reflexão intrigante.

Vai ser interessante (e, aqui, me refiro ao sentido puramente científico da afirmação – obviamente nos compadecemos dos pacientes e familiares) observar se uma diminuição

acentuada do número de colonoscopias, mamografias e de tantos outros exames vai, de fato, resultar em aumento do número de casos diagnosticados em estádios mais avançados e, como consequência, em aumento da mortalidade de pacientes diagnosticados com essas neoplasias. Há tanta controvérsia quando se discute rastreamento, não é verdade? Estamos diante de uma oportunidade de observar o resultado com... dados de mundo real!

Obviamente, muitos exames que deixaram de ser feitos não eram de rastreamento, mas sim de pessoas com sintomas, para os quais estariam imunes a qualquer controvérsia. E isso, muito provavelmente, trará impactos ruins. Mas vai ser enriquecedor observar os resultados de curto e médio prazo. Os gestores, que detêm dados populacionais, não podem perder essa oportunidade.

Que todos tenham uma excelente leitura!

Marcos Santos, MD, PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian Unified Health System: a retrospective database study

Utilização de Recursos em Saúde para pacientes de atrofia muscular espinhal (AME 5q) no Sistema de Saúde Público brasileiro: um estudo retrospectivo em base de dados

Julio Barbour¹, Alexandra Pruffer de Queiroz Campos Araújo², Edmar Zanoteli³, Marcondes Cavalcante França Jr⁴, Alessandra Mileni Versuti Ritter¹, Fabiana Casarin⁵, Guilherme Silva Julian^{1*}, Priscila Yazawa⁵, Veronica Elisabeth Mata⁵, Nayara da Silva Carlos⁵

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p94-107

Keywords

Spinal muscular atrophy, Unified Health System, rare diseases

Palavras-chave:

atrofia muscular espinhal, Sistema Único de Saúde, doenças raras

ABSTRACT

Objective: To describe the healthcare resource utilization (HCRU) related to patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated at the Brazilian Unified Health System (SUS) since 2015 according to age-groups. **Methods:** This study analyzed outpatient and inpatient data for SMA patients from the Brazilian Unified Health System database (DATASUS) from January 2015 to September 2020. Data were collected from patients with ICD-10 codes G12.0 (Infantile spinal muscular atrophy, type I [Werdnig-Hoffman]) or G12.1 (Other inherited spinal muscular atrophy), plus with at least one claim of nusinersen OR at least one claim of any SMA-related procedure groups codes since 2010. SMA-related procedures were defined based on collaborative work involving authors from medical boarding composed by physicians from SUS. **Results:** In total, 3,775 patients with SMA fulfilled the eligibility criteria. Physiotherapy changed from 11.34 (2.49 – 24.40) procedures PPPY in the 0 - 6-month old group to 3.30 (0.84 – 11.76) procedures PPPY in the > 36-month old group. The median of orthosis was 1.64 (0.66 – 3.41) procedures PPPY in the 0 – 6-month old group and 0.63 (0.34 – 1.33) PPPY in the > 36-month-old group. Exams were primarily performed for younger groups (0 – 6 months and > 6 – 18 months). The percentage of patients that needed some ventilatory care seems greater, and the speech therapy and the use of nusinersen seem lower along with age. **Conclusion:** This study has demonstrated important HCRU at the SUS setting with SMA patients. In addition, our results highlight the need to implement evidence-based strategies to manage SMA patients and drive cost savings for the health care system.

RESUMO

Objetivo: Descrever a utilização de recursos em saúde de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) no Sistema Público de Saúde Brasileiro (SUS) desde 2015, de acordo com a faixa etária. **Métodos:** Analisaram-se os dados hospitalares e ambulatoriais de pacientes com AME no DATASUS de janeiro de 2015 a setembro de 2020. Foram incluídos pacientes com código de CID-10 G12.0 (atrofia muscular espinhal infantil tipo I – Werdnig-Hoffman) ou G12.1 (outras atrofia medulares espinhais hereditárias) com pelo menos um registro utilizando o código de nusinersen ou o código de procedimento relacionado à doença desde 2010. Os procedimentos relacionados à doença foram definidos por meio de trabalho colaborativo entre autores, incluindo três autores médicos que atuam no SUS. **Resultados:** No total, 3.775 pacientes com AME preencheram os critérios de elegibilidade. Procedimentos de fisioterapia passaram de 11,34 (2,49 – 24,40) por paciente por ano (PPPY) no grupo 0 – 6 meses para 3,30 (0,84 – 11,76) PPPY no grupo > 36 meses. A mediada

Received on: 03/25/2021. Approved for publication on: 04/02/2021.

1. IQVIA Brazil, São Paulo, SP, Brazil.

2. Federal University of Rio de Janeiro, Neuropediatrics.

3. University of São Paulo – Department of Neurology, Faculty of Medicine.

4. State University of Campinas – Department of Neurology.

5. Roche Brazil, São Paulo, SP, Brazil.

*Reprint requests and correspondence should be addressed to:

Corresponding author: Nayara da Silva Carlos, BPharm, MSc. Av. Eng. Billings, 1729. CEP: 05321-900 – São Paulo-SP – Brazil.

E-mail: nayara.carlos@roche.com. Phone: +55 11 98331-5235

de procedimentos de órteses foi de 1,64 (0,66 – 3,41) PPPY no grupo 0 – 6 meses para 0,63 (0,34 – 1,33) PPPY no grupo > 36 meses. Exames foram realizados principalmente por pacientes mais jovens (0 – 6 meses e > 6 – 18 meses). A porcentagem de pacientes que realizaram procedimentos ventilatórios parece aumentar ao longo da idade, já a fonoterapia e o uso de nusinersena parecem reduzir. **Conclusão:** Este estudo demonstra uma importante utilização de recursos em saúde no SUS pelos pacientes com AME e destaca a necessidade de implementação de estratégias baseadas em evidência para gerenciar esses pacientes e o uso de recursos no sistema de saúde.

Introduction

Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disease characterized by weakness and progressive muscular atrophy caused by motor neuron degeneration. SMA is the most common genetic cause of death in infants (Arnold et al., 2015; Verhaart et al., 2017). To date, only a few studies have assessed the prevalence and incidence of SMA. Most of them have been conducted before the disease-causing gene had been identified and treatment available. According to a review study, an estimation of the incidence of all types of SMA of around 10 in 100,000 live births is reported in Europe (Mercuri et al., 2018; Verhaart et al., 2017).

The predominant clinical features of SMA patients are motor dysfunctions, affecting the ability to sit, walk and perform daily activities, which can progress with respiratory dysfunction and failure (Arnold et al., 2015). The clinical and economic impact varies according to the severity, clinically classified in four main phenotypes (SMA type I-IV) according to the age at onset and maximum motor function achieved (Arnold et al., 2015; Lunn & Wang, 2008; Verhaart et al., 2017).

SMA type I is the most common type of SMA (Arnold et al., 2015), and starts before six months of age, with a life expectancy shorter than two years, if untreated. SMA type II begins at 7-18 months of age, with a longer life expectancy than type I. Generally, there is a progressive severity of signs and symptoms, mainly affecting the respiratory system, leading to respiratory failure and requiring ventilatory support (Kim et al., 1999; Lunn & Wang, 2008; Verhaart et al., 2017). About 30% of patients have SMA type III (Arnold et al., 2015), and the disease onset starts after 18 months of age. Unlike types I and II, the life expectancy of SMA type III patients is similar to healthy people (Kim et al., 1999; Lunn & Wang, 2008; Verhaart et al., 2017). Type IV is the least severe form, with the disease onset occurring after 20 - 30 years old or late (Darbà & Marsà, 2019; Verhaart et al., 2017).

Managing symptoms of SMA often requires a large amount number of healthcare resources. Precisely designed supportive, rehabilitative, and palliative care can partly reduce the disease burden and change the natural history. Patients usually seek physiotherapy, medical consultation, mechanical ventilation, electric wheelchair, symptomatic pharmacological drugs They usually require hospitalization, orthopedic rehabilitation, and surgeries along the disease course (Darbà,

2020; Darbà & Marsà, 2019; Droege et al., 2020). Disease burden is somewhat specific to the SMA type, with more severe subtypes requiring more intensive management. The healthcare team and family's proactive care and treatment decision-making are of utmost importance (Arnold et al., 2015). Regarding costs, the economic impact on SMA patients, and their care has only been partially evaluated in Brazil.

Brazil has a comprehensive public healthcare system (SUS, *Sistema Único de Saúde* [Unified Health System]) available for the entire population, where SMA patients can be treated. Healthcare is free of charge for the patient, being financed by the Brazilian government. A private system also exists, but only around 22% of the population has access to it due to its cost (ANS, 2021). Understanding the resources imposed by SMA healthcare in real-world setting is essential for adequately informing and designing public policies and funding decisions regarding health interventions and service planning. It is more relevant in the current scenario with emerging therapeutic approaches (Chambers et al., 2020), such disease-modifying drugs as nusinersen, onasemnogene abeparvovec and risdiplam. Nowadays, nusinersen is the only SMA drug incorporated by SUS (CONITEC, 2019). There is limited information on healthcare resource utilization of patients diagnosed with SMA treated at the Brazilian Unified Health System. Therefore, this study aims to provide updated and real-world estimations of healthcare resource utilization of patients with SMA treated in public institutions.

Material and methods

This study was based on secondary data from DATASUS database of SMA patients treated in outpatient and inpatient settings from January 2015 to September 2020. Patients with SMA treated in public settings were selected considering the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) codes: G12.0 (Infantile spinal muscular atrophy, type I [Werdnig-Hoffman]) or G12.1 (Other inherited spinal muscular atrophy), plus at least one claim of any SMA-related procedure groups codes OR at least one claim of nusinersen use.

The definition of SMA-related procedures resulted from a collaborative work involving authors from a medical boarding, as described: 1. An external medical board composed of three neurologists worked together with other

authors to define all the main SMA-related procedures in outpatient and inpatient settings; 2. Based on step 1, a medical expert evaluated all procedures associated with ICD-10 codes G12.0 and G12.1 in the DATASUS database, to select the most prevalent procedures; 3. Collected information on standard procedures performed on SMA patients and those performed before and after the disease diagnosis were then revalidated with the external medical boarding, who defined the SMA-related procedures. The SMA-related procedure was composed by:

- 0301050015 – Domestic assessment of patient submitted to non-invasive mechanical ventilation – patient/month
- 0404010377 – Tracheostomy
- 0301100071 – Tracheostomy care
- 0407010211 – Gastrostomy
- 0407010220 – Videolaparoscopic gastrostomy
- 0408060468 – Tenomyotomy/ disinsertion
- 0701010029 – Adult/infantile wheelchair (standard type)
- 0701020067 – Infantile orthosis for limiting knee with articulated extension
- 0701020075 – Infantile orthosis for limiting knee movements
- 0701020083 – Orthosis with distractor (infantile and juvenile)
- 0701020210 – Infantile orthosis articulated
- 0701020229 – Orthosis without articulation (adult)
- 0701020237 – Orthosis without articulation (infantile)
- 0301010196 – Clinical evaluation for the diagnosis of rare disease – axis I – 1 – congenital or long manifestation anomalies
- 0201010631 – Lumbar puncture
- 0309010039 – Percutaneous endoscopic gastrostomy
- 0604790015 – Nusinersen 2,4MG/ML injection solution

For the analysis, we adopted two strategies: a) Categorization of SMA patients according to age groups at the first claim with ICD-10 codes G12.0 or G12.1, considering age groups of 0 - <2 years, 2 - <6 years, 6 - 11 years, 12 - 17 years, 18 - 25 years and 26+ years; and, b) Categorization of SMA patients according to age at first SMA-related procedure claim, considering age groups of up to 6 months, >6 - 18 months, >18 - 36 months and >36 months. The current age was calculated based on the patient's date of birth until the date of analysis (January 2021) and was presented according to the age group: 0 - <2 years, 2 - <6 years, 6 - 11 years, 12 - 17 years, 18 - 25 years and 26+ years.

For healthcare resource utilization analysis, we categorized SMA patients in different age groups (0 - 6 months, >6 - 18 months, >18 - 36 months, and >36 months) according to the age at the first claim of main clinical procedures performed on SMA patients found in DATASUS databases. The definition of a patient's follow-up time was based on the first

claim of SMA (ICD-10 G12.0 or G12.1) or SMA-related procedures, up to their last claim in the database.

Data source

The data source for this study was the DATASUS databases. DATASUS is held by the Brazilian Ministry of Health Department of Informatics and provides data from procedures performed within the Brazilian Unified Health System (SUS), covering a critical number of Brazilian populations. The administrative data is presented as procedure codes from billing records and includes demographic information, all outpatient and inpatient procedures, number and type of procedures, diagnosis code using ICD-10, and other additional information. All outpatient or inpatient procedures in SUS follow the standardized procedure list SIGTAP [System for the Management of the Pricing List of Procedures, Drugs, and OPM (orthoses, prostheses, and materials) of SUS].

Information used in this study was collected from DATASUS two databases: SIH (Sistema de Informações Hospitalares [Inpatient Information System]), containing data on inpatient procedures. It provides data on hospitalization, information on causes, performed procedures, and costs of the healthcare resources utilized; and SIA (Sistema de Informações Ambulatoriais [Outpatient Information System]), containing data on outpatient procedures. All high complexity procedures will rely on this SIA data, and some mid-low complexity outpatient procedures may be available too. There is minimal information on primary care.

The SIA system has an encrypted and anonymized patient ID code that links the outpatient procedures to a single patient. However, SIH does not have patient ID information. Thus a probabilistic record linkage among SIA and SIH information was performed to allow longitudinal assessment, using multiple steps with different combinations of patient data from both databases, as previously described (Campos et al., 2017) (Julian et al., 2020).

Population

Patients were included in the study if they had at least one claim of SMA-specific ICD-10 codes (G12.0 or G12.1) plus at least one claim of nusinersen use OR any SMA-related procedure codes since 2010. A minimum of 30 days of follow-up in the database since 2015 was also required. Since SMA is a chronic disease, this approach should exclude individuals with a false diagnosis. Otherwise, no information or other relevant aspects for the patient would be available. Patients with excessive missing or inconsistent data (e.g., date of birth) were automatically excluded from the analysis. Considering the limitation of administrative claims database analysis, including the lack and the inconsistent use of ICD-10 diagnosis code for SMA, only patients with both claims were included in this study to mitigate the risk of misclassification. The healthcare resource data was

collected since 2015 from SMA patients who fulfilled the eligibility criteria.

Index date

The index date was defined as the date of the first claim of SMA-specific ICD-10 codes (G12.0 or G12.1) or the first claim of any SMA-related procedure group codes before SMA-specific ICD-10 codes at the database since 2010.

The age of the first occurrence of SMA-related procedure codes was used to define the age of symptoms, and the age of the first claim of SMA-specific ICD-10 codes (G12.0 or G12.1) was used to determine the age of diagnosis.

Outcomes

The study's primary outcomes have described healthcare resources used on SMA patients, both at outpatient and inpatient settings, and a description of SMA patient's demographic and clinical characteristics. According to procedure-groups and per age-group, results were calculated considering the procedures performed during the last year (October 2019 – September 2020) represented by moving annual total (MAT) and since 2015 to the previous data available per patient.

All-cause medical services were defined as healthcare resources associated with any condition incurred in the

outpatient setting. For the inpatient setting, only healthcare resources related to SMA ICD-10 codes were included. Healthcare resource utilization covered different claims groups and was presented as: gastric, respiratory, and muscular procedures (tracheostomy, tenomyotomy, and gastrostomy), physiotherapy, medical consultation, treatment/drug, wheelchair uses, and orthoses.

The different claim groups were composed by specific SMA-related procedures defined according to the SIGTAP table, as disclaimed in Table 1. The exploratory objective was to describe and count the SMA-related procedures performed on SMA patients, both in outpatient and inpatient settings, per age-group.

The different claim groups were composed by specific SMA-related procedures defined according SIGTAP table, as disclaimed in Table 1. The exploratory objective was the description and count of main SMA-related procedures performed by the SMA patients, both outpatient and inpatient settings, per age-group.

The demographic and clinical characteristics were described for all SMA patients. It included age at the first claim of SMA; gender distribution (percentage); residence (Brazilian

Table 1. Group of SMA-related procedures composed of each specific procedure defined according to the SIGTAP table

| SMA-related procedure group | Procedure code | Procedure name |
|--|----------------|---|
| Gastric, respiratory and muscular procedures | 0301050015 | Monitoring and evaluation of patient submitted to non-invasive mechanical ventilation |
| | 0301050066 | Implementation or maintenance of home non-invasive mechanical ventilation |
| | 0309010039 | Gastrostomy endoscopic percutaneous |
| | 0404010377 | Tracheostomy |
| | 0412010127 | Tracheostomy with the placement of tracheal orthosis or tracheobronchial |
| | 0301100071 | Tracheostomy care |
| | 0408060468 | Tenomyotomy/disinsertion |
| | 0309010039 | Endoscopy gastrostomy |
| | 0407010211 | Gastrostomy |
| | 0407010220 | Videolaparoscopic gastrostomy |
| Physiotherapy | 0301070121 | Intensive patient treatment in physical rehabilitation (1 patient-day break – 20 months care) |
| | 0302060014 | Physiotherapy assistance in patients with neuro-kinetic-functional disorders without systemic complications |
| | 0302060022 | Physiotherapy assistance in patients with neuro-kinetic-functional disorders with systemic complications |
| | 0302060030 | Physiotherapy assistance in disorders of neuromotor development |
| | 0302040013 | Physiotherapy service in patients with respiratory disorders and systemic complications |
| | 0302050027 | Physiotherapy service in motor changes |
| Speech therapy | 0301070113 | Individual speech therapy |
| Medical Consultation/Care | 0301010196 | Clinical evaluation for the diagnosis of rare disease – AXIS I – congenital or late manifestation anomalies. Comprises clinical and laboratory assessment (laboratory tests described at exams topic) |

▼

| | | |
|-------------------|------------|--|
| | 0301010072 | Medical consultation in specialized care |
| | 0301010064 | Medical consultation in primary care |
| | 0301010137 | Consultancy/homecare service |
| | 0301010161 | Consultancy/advice at the specialized care |
| | 0301050074 | Homecare |
| | 0301060010 | Diagnose and/or urgency assessment In a pediatric clinic |
| | 0303040190 | Treatment of central neurons with or without amyotrophic diseases |
| | 0802010024 | Accompanying child daily |
| | 0802010199 | Inpatient Long daily (longer than expected) |
| | 0303040203 | Treatment of neurodegenerative disease |
| Treatment/drug | 0604790015 | Nusinersen 2,4MG/ML injection solution |
| Wheelchair use | 0701010029 | Adult/child wheelchair (standard type) |
| | 0701010207 | Monoblock wheelchair |
| | 0701010223 | Adult or infantile motorized wheelchair |
| | 0701010231 | Wheelchair for children in shell |
| | 0701010240 | Wheelchair with a reclining surface |
| | 0701010258 | Wheelchair for bath |
| | 0701010037 | Wheelchair for bath with health seat |
| | 0701010045 | Wheelchair for quadriplegic standard type |
| Orthoses | 0701020067 | Orthosis infantile for limiting knee with articulated extension |
| | 0701020075 | Infantile orthosis for limiting knee movements |
| | 0701020083 | Orthosis with distractor (infantile and juvenile) |
| | 0701020210 | Infantile orthoses articulated |
| | 0701020229 | Orthosis without articulation (adult) |
| | 0701020237 | Orthosis without articulation (infantile) |
| | 0701090014 | Orthosis Philadelphia type for immobilization of the cervical region |
| | 0701020245 | Orthosis metallic (adult) |
| | 0701020180 | Orthosis metallic with or without ischial base (infantile and juvenile) |
| SMA-related tests | 0202100111 | Identification of mutation by amplicon sequencing up to 500 pairs of bases |
| | 0202100065 | DNA analysis by Southern blot technique |
| | 0202100073 | DNA analysis by MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification |
| | 0202100081 | Identification of mutation/rearrangements by PCR, sensitive PCR, measurement, qPCR and qPCR sensitive to methylation |
| | 0202100090 | FISH in metaphase or interphasic nucleus, per disease |
| | 0202100103 | Identification of submicroscopic chromosomic change by array-CGH |
| | 0201010631 | lumbar puncture |

regions – south, southeast, north, northeast, central-west); and follow-up period.

Statistical analysis

This retrospective administrative claim database analysis explored the healthcare resource utilization related to patients with SMA treated at SUS since 2015 according to the age-group. Data available at the DATASUS website were handled using Python.

The analyses of the primary and secondary outcomes were performed using descriptive statistics for age-stratified cohorts. The SMA-procedures were mainly expressed as the average number of SMA-related procedures MAT per patient and per procedures done since 2015 to the last data available. Since each individual attends a different amount of time in the database, the SMA-related procedures were converted to per patient/per year units dividing them for all patients by the person-year follow-up.

Demographic data, outpatient and inpatient procedures, and healthcare resource consumption were analyzed descriptively. Data are reported as continuous variables (quantitative ones) and were summarized by mean, median, standard deviation (SD), interquartile range (IQR), minimum and maximum for continuous variables. Frequency and percentages were reported for categorical variables.

Ethical aspects

Data available in DATASUS are anonymized and encrypted and made available publicly. In addition, according to the Brazilian ethics Resolution No. 510 from April 7, 2016, studies of public domain information do not require approval from ethics committees (Conselho Nacional de Saúde, 2016, n.d.).

Table 2. Number of new cases of SMA patients diagnosed per calendar year

| Period at first SMA claim | N | % |
|---------------------------|-------|-------|
| 2010 | 331 | 8.77 |
| 2011 | 451 | 11.95 |
| 2012 | 405 | 10.73 |
| 2013 | 374 | 9.91 |
| 2014 | 381 | 10.09 |
| 2015 | 447 | 11.84 |
| 2016 | 310 | 8.21 |
| 2017 | 358 | 9.48 |
| 2018 | 343 | 9.09 |
| 2019 | 270 | 7.15 |
| 2020* | 105 | 2.78 |
| Total | 3,775 | |

* 2020 – incomplete year (up to September 2020)

Table 3. Demographic characteristics

| Gender, N (%) | |
|----------------------------|---------------------|
| Female | 1,682 (44.56) |
| Male | 2,093 (55.44) |
| Region of residence, N (%) | |
| Southeast | 1,574 (41.70) |
| South | 545 (14.44) |
| Midwest | 229 (6.07) |
| Northeast | 1,328 (35.18) |
| North | 99 (2.62) |
| Age at index date, years | |
| Median (IQR) | 13.41 (3.00, 48.05) |
| Follow-up*, years | |
| Mean (SD) | 4.57 (2.77) |
| Median (IQR) | 4.51 (2.10, 6.84) |

SD: standard deviation; IQR: interquartile range

Results

In the database, we identified 3,775 SMA patients meeting the eligibility criteria (Table 2).

Patient demographic characteristics are presented for the overall study population in Table 3. On the index date, the median age of patients was 13.4 (3 – 48 years), and the mean length of follow-up was 4.51 (2.1 – 6.8) years. The cohort had slightly more males (55.4%) than females (44.6%), with a heterogeneous geographic distribution around the country. The majority of SMA patients were localized in the Southeast (41.6%) and Northeast (35.3%), followed by the South (14.5%), Midwest (6.0%), and North (2.6%) areas.

The outcome from patients identified in DATASUS since 2015 (from January 2015 to September 2020) (N=3,775)

SMA patients treated at SUS categorized by age-group at the first claim of SMA-specific ICD-10 and the current age group are shown in Table 4. Of the 3,775 patients identified in the DATASUS database, 19.55% were diagnosed before two years old, 16.19% between 2 – <6 years, 10.52% between 6 – 11 years, 8.13% between 12 – 17 years, 5.99% between 18 – 25 years and 39.63% over 26 years old according to the SMA ICD-10 specific code. Six groups were defined concerning each patient's current age. At the current date (January 2021), 44% of the patients are over 26 years old and 2% less than two years old. All patients diagnosed with SMA before six years old (0 – <2 years old group and 2 – >6 years old group) are younger than 18 years old at current date (Table 3). None of those diagnosed before the age of 2 years are older than 18 years at present, and only 1% is in the range of 12 to 17 years old.

When considering the age of the first claim of SMA-related procedure in DATASUS with the current age (Table 5), 5.30% of the patients presented the first claim before six months old. Of those, 0.90% are aged 0 – >2 years, 2.54% are aged 2 – >6 years and 1.85% are aged 6 – 11 years at current date. The vast majority of SMA patients (75%) presented the first claim after 36 months old, distributed among 0%, 0.90%, 6.60%, 12.03%, 11.10%, and 44.05% to the different current age groups.

The outcome from patients identified in DATASUS in the last year (from October 2019 to September 2020) (N=2,137)

According to the current age group, data from October 2019 to September 2020 about SMA patients treated at SUS categorized by age-group at the first claim of SMA-specific ICD-10 and the first claim of SMA-related procedure according to the current age group are shown in Table 6 and Table 7, respectively. Altogether, 2,137 patients were identified in the DATASUS database in this period. Of those, 22.46% of SMA patients were diagnosed before two years old, 17.50% between 2 – <6 years, 10.81% between 6 – 11 years, 7.96% between

Table 4. The number of SMA patients treated at SUS, according to the age at the first claim of SMA-specific ICD-10 code and the current age (data since 2015)

| Age at the first claim of SMA ICD-10 code, N (%) | Current age (January 2021) | | | | | | All |
|--|----------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0 – < 2 years | 2 – < 6 years | 6 – 11 years | 12 – 17 years | 18 – 25 years | > 26 years | |
| 0 – < 2 years | 80 (2.12) | 295 (7.81) | 339 (8.98) | 24 (0.64) | - | - | 738 (19.55) |
| 2 – < 6 years | - | 88 (2.33) | 302 (8.0) | 221 (5.85) | - | - | 611 (16.19) |
| 6 – 11 years | - | - | 66 (1.75) | 216 (5.72) | 115 (3.05) | - | 397 (10.52) |
| 12 – 17 years | - | - | - | 62 (1.64) | 226 (5.99) | 19 (0.50) | 307 (8.13) |
| 18 – 25 years | - | - | - | - | 78 (2.07) | 148 (3.92) | 226 (5.99) |
| > 26 years | - | - | - | - | - | 1,496 (39.63) | 1,496 (39.63) |
| All | 80 (2.12) | 383 (10.15) | 707 (18.73) | 523 (13.85) | 419 (11.10) | 1,663 (44.05) | 3,775 (100.0) |

Table 5. The number of SMA patients treated at SUS, according to the age at the first claim of SMA-related procedure and the current age (data since 2015)

| Age at the first claim of SMA-related procedure, N (%) | Current age (January 2021) | | | | | | All |
|--|----------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 0 – < 2 years | 2 – < 6 years | 6 – 11 years | 12 – 17 years | 18 – 25 years | > 26 years | |
| 0 – 6 months | 34 (0.90) | 96 (2.54) | 70 (1.85) | - | - | - | 200 (5.30) |
| >6 – 18 months | 44 (1.17) | 139 (3.68) | 200 (5.30) | 9 (0.24) | - | - | 392 (10.38) |
| >18 – 36 months | 2 (0.05) | 114 (3.02) | 188 (4.98) | 60 (1.59) | - | - | 364 (9.64) |
| > 36 months | - | 34 (0.90) | 249 (6.60) | 454 (12.03) | 419 (11.10) | 1,663 (44.05) | 2,819 (74.68) |
| All ages | 80 (2.12) | 383 (10.15) | 707 (18.85) | 523 (13.85) | 419 (11.10) | 1,663 (44.05) | 3,775 (100.0) |

Table 6. The number of SMA patients treated at SUS, according to the first claim of SMA-specific ICD-10 code and current age (data from October 2019 to September 2020).

| Age at the first claim of SMA ICD-10 code, N (%) | Current age (January 2021) | | | | | | All |
|--|----------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------|----------------|
| | 0 – < 2 years | 2 – < 6 years | 6 – 11 years | 12 – 17 years | 18 – 25 years | > 26 years | |
| 0 – < 2 years | 80 (3.74) | 211 (9.87) | 182 (8.52) | 7 (0.33) | - | - | 480 (22.46) |
| 2 – < 6 years | - | 81 (3.79) | 192 (8.98) | 101 (4.73) | - | - | 374 (17.50) |
| 6 – 11 years | - | - | 59 (2.76) | 122 (5.71) | 50 (2.34) | - | 231 (10.81) |
| 12 – 17 years | - | - | - | 46 (2.15) | 117 (5.47) | 7 (0.33) | 170 (7.96) |
| 18 – 25 years | - | - | - | - | 48 (2.25) | 68 (3.18) | 116 (5.43) |
| > 26 years | - | - | - | - | - | 766 (35.84) | 766 (35.84) |
| All | 80 (3.74) | 292 (13.66) | 433 (20.26) | 276 (12.92) | 215 (10.06) | 841 (39.35) | 2,137 (100.00) |

Table 7. The number of SMA patients treated at SUS, according to the first claim of SMA-related procedure and current age (data from October 2019 to September 2020).

| Age at the first claim of SMA-related procedure, N (%) | Current age (January 2021) | | | | | | All |
|--|----------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------|----------------|
| | 0 – < 2 years | 2 – < 6 years | 6 – 11 years | 12 – 17 years | 18 – 25 years | > 26 years | |
| 0 – 6 months | 34 (1.59) | 57 (2.67) | 34 (1.59) | - | - | - | 125 (5.85) |
| >6 – 18 months | 44 (2.06) | 106 (4.96) | 113 (5.29) | 3 (0.14) | - | - | 266 (12.45) |
| >18 – 36 months | 2 (0.09) | 96 (4.49) | 96 (4.49) | 21 (0.98) | - | - | 215 (10.06) |
| > 36 months | - | 33 (1.54) | 190 (8.89) | 252 (11.79) | 215 (10.06) | 841 (39.35) | 1,531 (71.64) |
| All ages | 80 (3.74) | 292 (13.66) | 433 (20.26) | 276 (12.92) | 215 (10.06) | 841 (39.35) | 2,137 (100.00) |

12 – 17 years, 5.43% between 18 – 25 years, and 35.84% over 26 years old, according to the SMA ICD-10 specific code (Table 6). 5.85% of patients underwent the first SMA-procedure between 0 - 6 months old, 12.45% between >6 - 18 months, 10.06% between >18 - 36 months, and 71.64% over >36 months old (Table 7).

Healthcare resource utilization per SMA-related procedure group

In each subset of SMA, the number of claims was described over the study period based on the mean and the median number of procedures performed per patient during the last year – MAT (Table 8) and per patient per year – PPPY,

Table 8. HCRU – SMA-related procedure groups, per patient per year, pooled by age at the first claim during the last year (October 2019 to September 2020) (N: 2,137)

| Outpatient | 0 – 6 months | > 6 – 18 months | > 18 – 36 months | >36 months |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Total of Patient (N) | 125 | 266 | 215 | 1531 |
| Ventilatory care/gastrostomy | | | | |
| N* (%) | 5 (4.00) | 23 (8.65) | 24 (11.16) | 224 (14.63) |
| Mean (SD) | 10.40 (2.61) | 7.13 (3.65) | 8.58 (3.74) | 10.05 (2.75) |
| Median (IQR) | 11.00 (11.00 - 11.00) | 7.00 (4.50 - 11.00) | 11.00 (5.00 - 11.00) | 11.00 (11.00 - 11.00) |
| Physiotherapy | | | | |
| N* (%) | 65 (52.00) | 116 (43.61) | 114 (53.02) | 618 (40.37) |
| Mean (SD) | 9.03 (8.72) | 9.86 (10.23) | 11.06 (21.31) | 8.49 (14.86) |
| Median (IQR) | 7.00 (2.00 - 12.00) | 6.00 (3.00 - 13.00) | 5.00 (2.00 - 10.00) | 4.00 (2.00 - 9.00) |
| Speech therapy | | | | |
| N* (%) | 27 (21.60) | 46 (17.29) | 28 (13.02) | 135 (8.82) |
| Mean (SD) | 4.22 (4.06) | 7.85 (8.59) | 7.00 (11.53) | 4.49 (3.84) |
| Median (IQR) | 3.00 (1.00 - 5.00) | 4.00 (1.25 - 12.75) | 3.00 (2.00 - 8.25) | 3.00 (2.00 - 6.00) |
| Medical Care | | | | |
| N* (%) | 23 (18.40) | 43 (16.17) | 29 (13.49) | 174 (11.37) |
| Mean (SD) | 2.48 (1.70) | 2.70 (2.71) | 2.72 (2.46) | 2.62 (2.28) |
| Median (IQR) | 2.00 (1.00 - 3.00) | 2.00 (1.00 - 3.00) | 2.00 (1.00 - 3.00) | 2.00 (1.00 - 3.00) |
| Drugs | | | | |
| N* (%) | 19 (15.20) | 39 (14.66) | 21 (9.77) | 21 (1.37) |
| Mean (SD) | 3.32 (1.53) | 3.95 (1.97) | 3.10 (1.58) | 3.62 (1.60) |
| Median (IQR) | 3.00 (2.00 - 4.00) | 3.00 (3.00 - 5.00) | 3.00 (2.00 - 4.00) | 3.00 (3.00 - 4.00) |
| Wheelchair | | | | |
| N* (%) | 7 (5.60) | 26 (9.77) | 27 (12.56) | 154 (10.06) |
| Mean (SD) | 1.86 (1.07) | 1.65 (0.75) | 2.04 (1.13) | 1.85 (1.00) |
| Median (IQR) | 2.00 (1.00 - 2.00) | 1.50 (1.00 - 2.00) | 2.00 (1.00 - 2.00) | 2.00 (1.00 - 2.00) |
| Orthosis | | | | |
| N* (%) | 13 (10.40) | 31 (11.65) | 35 (16.28) | 60 (3.92) |
| Mean (SD) | 2.31 (1.55) | 3.42 (2.00) | 3.37 (2.29) | 2.05 (1.14) |
| Median (IQR) | 2.00 (1.00 - 3.00) | 4.00 (2.00 - 4.00) | 3.00 (2.00 - 4.00) | 2.00 (1.00 - 2.00) |
| Exams | | | | |
| N* (%) | 1 (0.80) | 3 (1.13) | 2 (0.93) | 3 (0.20) |
| Mean (SD) | 3.00 (-) | 1.67 (0.58) | 2.50 (2.12) | 1.67 (0.58) |
| Median (IQR) | 3.00 (3.00 - 3.00) | 2.00 (1.50 - 2.00) | 2.50 (1.75 - 3.25) | 2.00 (1.50 - 2.00) |

* Just one patient per procedure. Medical care: medical consultation/assessing/clinical evaluation. SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

performed during the previous five years to the last data available (Table 9) according to SMA-related procedure group stratified by age-group.

Outpatient services accessed over the last year (Supplementary Table 1) or in the last 5-year period (Supplementary Table 2) recorded both ventilatory care and medical care services (diagnose and/or urgency assessment in a pediatric clinic, treatment of central neurons with or without amyotrophic diseases and treatment of neurodegenerative disease). Supplementary Table 3 describes each

outpatient SMA-related procedure per group. Although both ventilatory and medical care have been performed in hospitals for all SMA age groups, most procedures were performed in outpatient setting. In all SMA patients, the mean of ventilatory care and physiotherapy, followed by medical care and speech therapy, were the most common outpatient procedures performed per patient last year and since 2015.

Last year (October 2019 – September 2020), 2,137 patients underwent one or more SMA-related procedures at SUS. The median of all SMA-related procedures (ventilatory

Table 9. HCRU – SMA-related procedure groups, per patient per year, pooled by age at the first claim during the last 5-year (since 2015) (N= 3,775)

| Outpatient | 0 – 6 months | >6 – 18 months | >18 – 36 months | >36 months |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|
| Total of Patient (N) | 166 | 330 | 324 | 2545 |
| Ventilatory care/gastrostomy | | | | |
| N* (%) | 9 (5.42) | 32 (9.70) | 26 (8.02) | 282 (11.08) |
| Mean (SD) | 7.49 (3.90) | 7.46 (3.86) | 8.29 (4.32) | 8.34 (3.74) |
| Median (IQR) | 7.67 (6.54 - 9.88) | 7.52 (4.99 - 10.23) | 7.85 (5.47 - 12.20) | 7.69 (5.99 - 12.37) |
| Physiotherapy | | | | |
| N* (%) | 123 (74.10) | 284 (86.06) | 274 (84.57) | 1,809 (71.08) |
| Mean (SD) | 18.37 (24.95) | 17.70 (25.51) | 16.16 (28.80) | 10.39 (18.95) |
| Median (IQR) | 11.34 (2.49 - 24.40) | 8.63 (2.09 - 25.54) | 8.54 (2.80 - 17.50) | 3.30 (0.84 - 11.76) |
| Speech therapy | | | | |
| N* (%) | 93 (56.02) | 144 (43.64) | 113 (34.88) | 511 (20.08) |
| Mean (SD) | 4.52 (6.44) | 5.97 (8.02) | 4.63 (5.76) | 4.02 (6.12) |
| Median (IQR) | 2.31 (0.86 - 5.99) | 2.92 (1.05 - 8.35) | 2.54 (0.89 - 5.91) | 1.58 (0.48 - 4.83) |
| Medical Care | | | | |
| N* (%) | 34 (20.48) | 66 (20.00) | 54 (16.67) | 422 (16.58) |
| Mean (SD) | 2.46 (4.06) | 1.96 (3.01) | 2.12 (2.53) | 2.10 (3.82) |
| Median (IQR) | 1.01 (0.30 - 1.54) | 0.80 (0.41 - 1.93) | 1.00 (0.60 - 2.75) | 0.82 (0.37 - 1.99) |
| Drugs | | | | |
| N* (%) | 8 (4.82) | 12 (3.64) | 8 (2.47) | 8 (0.31) |
| Mean (SD) | 1.97 (1.68) | 2.23 (1.29) | 2.34 (1.75) | 1.12 (0.74) |
| Median (IQR) | 1.45 (0.58 - 3.45) | 1.90 (1.33 - 3.08) | 1.97 (1.15 - 3.48) | 0.96 (0.70 - 1.44) |
| Wheelchair | | | | |
| N* (%) | 35 (21.08) | 118 (35.76) | 148 (45.68) | 860 (33.79) |
| Mean (SD) | 0.90 (0.48) | 0.80 (0.56) | 0.90 (0.74) | 0.95 (0.86) |
| Median (IQR) | 0.86 (0.57 - 1.25) | 0.68 (0.39 - 1.15) | 0.71 (0.39 - 1.23) | 0.70 (0.36 - 1.26) |
| Orthosis | | | | |
| N* (%) | 43 (25.90) | 157 (47.58) | 185 (57.10) | 513 (20.16) |
| Mean (SD) | 2.32 (2.14) | 2.22 (2.42) | 1.96 (2.42) | 1.07 (1.20) |
| Median (IQR) | 1.64 (0.66 - 3.41) | 1.32 (0.56 - 3.06) | 1.20 (0.55 - 2.33) | 0.63 (0.34 - 1.33) |
| Tests/Exams | | | | |
| N* (%) | 1 (0.60) | 1 (0.30) | 3 (0.93) | 7 (0.28) |
| Mean (SD) | 3.12 (-) | 1.89 (-) | 1.14 (1.35) | 0.85 (0.95) |
| Median (IQR) | 3.12 (3.12 - 3.12) | 1.89 (1.89 - 1.89) | 0.60 (0.37 - 1.64) | 0.48 (0.20 - 1.14) |

* Just one patient per procedure. Medical care: medical consultation/assessing/clinical evaluation. SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

care, speech therapy, wheelchair, orthosis, drug uses, exams, and medical care) performed per patient was similar among all age groups with a tendency to decrease the median of physiotherapy procedures over the age. Considering the percentage of patients undergoing any procedure according to the total number of patients per age group, we found a tendency to increase the percentage of patients submitted to any ventilatory care and wheelchair use and a tendency to decrease in speech therapy procedures and use of drugs (nusinersen), as the patient was getting older.

In the last 5-year period, the number of patients using healthcare resources was 3,775. The mean and median of physiotherapy, orthosis, and exam procedures performed per patient per year showed a tendency to decrease as patients were getting older. Physiotherapy changed from 11.34 (2.49 – 24.40) procedures PPPY in 0 - 6-month-old group to 3.30 (0.84 – 11.76) procedures PPPY in >36-month-old group. The median of orthosis was 1.64 (0.66 – 3.41) procedures PPPY in the 0 - 6-month-old group and 0.63 (0.34 – 1.33) PPPY in >36-month-old group. Exams, such as lumbar

puncture were mainly performed for younger groups (0 - 6 months and >6 - 18 months). The drug use (nusinersen) appears lower in patients from the >36-month-old group when compared to any other age group. Ventilatory care, speech therapy, wheelchair, and medical care procedures performed per patient were very similar along with the age groups. The percentage of patients that needed some ventilatory care seems greater, and the speech therapy and the use of nusinersen seem lower along with age. The percentage of orthosis procedures performed on >6 - 18-month-old and >18 - 36-month-old group was higher than the other age group.

Supplementary Table 4 describes each inpatient SMA-related procedure according to the procedures group. Such means are expressed as procedure PPPY stratified by age group.

Discussion

This study was developed to explore SMA characteristics and SMA resource utilization in the SUS system to identify the main procedures encountered along the patient's journey from outpatient and inpatient procedures. A total of 3,775 SMA patients were identified at the Brazilian Unified Health System (SUS) between 2010 and 2020, and 2,175 SMA patients whether the last year is considered (October 2019 to September 2020). This study suggests that SMA patients demand a great use of public healthcare. Although all age groups have shown an important use of resources, the early onset SMA patients require even more, especially with motor function assistance such as physiotherapy and orthosis and performing exams/tests.

The present study found a large proportion of SMA patients in the southeast and northeast of Brazil. Although these regions represent one of the country's highest densities, the number of SMA cases is not equivalent to the demographic density. It might be due to the discrepancy in SMA reports and/or assistance available across the country's different regions. The consanguinity marriages that commonly happen in these areas, especially in the northeast (Otto et al., 2020), could also contribute to this heterogeneous distribution of SMA cases. Furthermore, this could reflect the disease awareness, due to the distribution of healthcare teams more acquainted with neuromuscular disorders in some locations, or the positive impact of non-governmental organizations.

Considering the outcome found in the present study, such as the cohort's median age and the higher proportion of SMA patients in older groups, it is possible to presume a delay in diagnosing SMA patients. The delay appears to vary according to the severity (type) of SMA. One study showed that the mean delay between the first symptoms until the confirmed diagnosis ranged from 6.3 months to

50 months according to the SMA type, reporting type I as the shortest delay in diagnosis and type III as the most extended delay in diagnosis (Lin et al., 2015). Unfortunately, this still occurs in recent years, as shown by Italian authors (Pera et al., 2020).

Interest in SMA management data and patient characteristics has increased in the past years, due to its debilitating and progressive attributes of loss of quality of life, mortality, and morbidity (López-Bastida et al., 2017) (Mercuri et al., 2018). Special attention has been given to real-world data once ongoing data collection helps fulfill and translate the disease complexity and the applied healthcare resources. Studies worldwide show that HCRU and healthcare costs with SMA patients were substantial (Droege et al., 2020). Although the results of multiple studies always differ to some degree, the average annual direct healthcare and direct non-healthcare costs associated with SMA could reach a value higher than € 30,000 per patient (Armstrong et al., 2016; Larkindale et al., 2014; López-Bastida et al., 2017) in some European countries. To the best of our knowledge, there is no or limited information regarding the healthcare resource utilization of patients diagnosed with SMA treated at the Brazilian Unified Health System.

Medical costs increase with the severity of disease and vary significantly according to the individual patient characteristics (Darbà & Marsà, 2019). While the youngest children with a more severe form of SMA require intensive care for a shorter time due the high mortality rates of the disease, older patients with less severe disease, in general, require appropriate care for a more extended period. Previous studies have found that infantile-onset SMA is associated with high healthcare utilization, consistent with the severity of disease (Arnold et al., 2015; Tan et al., 2019), especially in nusinersen-treated patients (Droege et al., 2020). Nusinersen was the first disease-modifying therapy approved and available in the Brazilian Unified Health System to treat patients with SMA type I – the most severe type (BRASIL, CONITEC, 2019). Nusinersen-treated patients may have had a more severe disease profile before treatment or may have been more likely to seek support and use healthcare resources.

Historically, the management of SMA relied on supportive care, including neuromuscular, respiratory, orthopedic, and nutritional support. While the collective implementation of these management strategies have had an unequivocal impact on survival, they do not attenuate the underlying neuromuscular decline (Droege et al., 2020). Thus, it is correct to expect that even later onset SMA patients will demand significant care and assistance. Ventilatory care and physiotherapy, followed by the speech therapy procedure, were the most common procedures observed in our study for all groups of age. Indeed, SMA patients without effective intervention uniformly become progressively weaker to the

point of respiratory failure and may die (Kolb, 2015). Studies have shown that mechanical ventilatory support represented more than 40% of procedures performed on SMA type I patients (Droege et al., 2020), and costly invasive procedures like tracheostomy are frequently used to manage respiratory failure (Tan et al., 2019).

Weakness and impaired mobility predispose patients to numerous musculoskeletal issues. Early recognition and appropriate management help maintain function, prevent deterioration in vital capacity, and improve life quality (Kolb, 2015). Outpatient services at DATASUS showed an actual number of physiotherapy procedures PPPY in agreement with previous data in the literature, which shows that more than 20-40% of all healthcare procedures performed on SMA patients in the USA are related to motor rehabilitation (Droege et al., 2020). It is essential to highlight that physiotherapy is reported at the DATASUS database in an aggregated form considering the number of the System of High Complexity Procedures Authorization (APAC) in an SIA sub-system – constituted by individual records of high-cost outpatient procedures (Sanni Ali et al., 2019).

Studies have pointed to hospitalization as one of the highest direct healthcare costs associated with SMA (Peña-Longobardo et al., 2020): 65.9% of SMA patients and 91.1% of SMA patients diagnosed before one year old had at least one hospitalization in one year (Armstrong et al., 2016). Our study found that ventilatory care and medical care were performed in a hospital setting for all SMA age groups. However, values were lower than expected when compared to prior studies. An American study showed that the care required to manage respiratory illness in SMA type I often includes invasive ventilatory support and extended hospitalization, with approximately 4.2 hospitalizations annually (Cardenas et al., 2019). The methodology used to assess the inpatient healthcare resource could explain this data discrepancy, such as probabilistic record linkage techniques. (Freire et al., 2015). This method depends on the correct coding of SMA diagnosis, according to ICD-10, and misclassification of SMA cases due to incorrect registration ICD codes is widespread, which could lead to an underestimated number of outpatients SMA-related procedures.

Although there are gaps in knowledge regarding SMA distribution by type, in terms of incidence, SMA type I and II are considered the most frequently occurring SMA subtypes (Mercuri et al., 2018). About 54% of cases are type I, and 18% are type II (Arnold et al., 2015)(Klug et al., 2016). Its prevalence of 0.04 to 0.28 per 100,000 is much lower than expected for all SMA (Verhaart et al., 2017). Recent studies estimated a median life expectancy of around one year for type I patients and surviving beyond 20 years for most of type II. Type III life expectancy is considered close to the unaffected population (Verhaart et al., 2017). Thus, it is possible to assume that many

early-onset SMA patients are not accounted for because of premature death. On the other hand, it is essential to mention that once patients fulfill the eligibility criteria, it is impossible to detect whether they are alive or dead using this database. However, these are limitations inherent to the methodology adopted in this study.

Among the main limitations of the analysis, it is essential to mention that the quality and integrity of the data collected are proportional to the level of information available in the Brazilian Unified Health System. Moreover, the DATASUS database may not capture services reimbursed by the state and municipality and procedures performed in the private setting or out of pocket. Thus, healthcare resource utilization may have been underestimated for patients seeking care outside the network. Since SMA is a rare disease challenging to diagnose and with a low prevalence, it is expected, as with all retrospective claims database studies, some inaccuracies or missing diagnosis and procedures. The use of a combined claim, including the disease ICD-10 and SMA-related procedure were adopted to mitigate this limitation. SMA is suspected when motor symptoms are present, but several neuromuscular and metabolic conditions can cause muscle weakness and decreased muscle tone. The standard tool for SMA diagnosis is a molecular testing (Arnold et al., 2015; Mercuri et al., 2018), which would probably take time to be correctly diagnosed. Thus, the more recent the patient in the database is, the more difficult it is to fulfill the eligibility criteria, which impacts the number of new SMA cases found in the database, as in recent years (2019 and 2020). Also, 2020 was an atypical year due the COVID-19 pandemic. It is expected a decreasing number of diagnosis and treatment of SMA patients during this period. Finally, data were collected over a limited study period; to the extent that HCRU may not be constant over time, this may lead to underestimating or overestimating the HCRU.

This study provides real-world evidence of SMA patients in the Brazilian Unified Health System. Our results show the important and far-ranging use of healthcare resources for SMA patients among all age-group which appears even higher in early-onset SMA. The data highlights the importance of understanding patient characteristics and would help decision-makers understand the comprehensive effect of this disease on the healthcare system. Further studies might link standards of care with natural history and health economic studies to obtain a broader view of issues surrounding the successful management of SMA, especially with the recent introduction of modifying-disease drugs.

Acknowledgments

The authors are grateful to Marina Gabriela Birck and Rafaela Ferreira for supporting the analysis plan development and reviews. This study was funded by Roche Brazil.

Conflict of interest

Julio Cesar Barbour Oliveira, Alessandra Mileni Versuti Ritter and Guilherme Silva Julian are employees of IQVIA Brazil. Priscila Yazawa, Fabiana Casarin, Veronica Elisabeth Mata, and Nayara da Silva Carlos are employees of Roche Brazil. Edmar Zanoteli is the principal investigator of Firefish and Rainbowfish studies (Roche). Alexandra Pruffer de Q. C. Araujo is the principal investigator of Sunfish study (Roche).

Financial support

This study was funded by Roche Brazil.

References

- Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, Dos Santos DB, Ramos D, Bispo N, Raynal F, Canuto V, de Araujo Almeida B, Fiaccone RL, Barreto ME, Smeeth L, Barreto ML. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 23;10:984. doi: 10.3389/fphar.2019.00984.
- ANS. (n.d.). Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados Gerais — ANS — Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2021. Retrieved January 20, 2003, from <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
- Armstrong EP, Malone DC, Yeh WS, Dahl GJ, Lee RL, Sicignano N. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ*. 2016 Aug;19(8):822-6. doi: 10.1080/13696998.2016.1198355.
- Arnold WD, Kassari D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497.
- BRASIL. Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). (2019). Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q: Relatório de recomendação. 71.
- Campos D, Rosim R, Duva A, et al. Brazilian healthcare record linkage (BRHC-RLK) – A record linkage methodology for Brazilian medical claims datasets (DATASUS). *Value Health*. 2017;20(5):A321.
- Cardenas J, Menier M, Heitzer MD, Sproule DM. High Healthcare Resource Use in Hospitalized Patients with a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Retrospective Analysis of the Kids' Inpatient Database (KID). *Pharmacoecon Open*. 2019 Jun;3(2):205-213. doi: 10.1007/s41669-018-0093-0.
- Chambers GM, Settumba SN, Carey KA, Cairns A, Menezes MP, Ryan M, et al. Nusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2020;95(1):1-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009715>
- CONITEC. (2019). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1 Agosto/2019. 1–34. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_-Atrofia-Muscular-espinhal_CP_46_2019.pdf
- Conselho Nacional de Saúde, 2016. (n.d.). Ministério da Saúde. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/reso510.pdf>.
- Darbà J, Marsà A. Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. *BMJ Open*. 2019 Nov 21;9(11):e031271.
- Darbà J. Direct Medical Costs of Spinal Muscular Atrophy in the Catalonia Region: A Population-Based Analysis. *Clin Drug Investig*. 2020 Apr;40(4):335-341. doi: 10.1007/s40261-020-00897-4.
- Droegge M, Sproule D, Arjunji R, Gauthier-Loiselle M, Cloutier M, Dabbous O. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ*. 2020 Jan;23(1):70-79. doi: 10.1080/13696998.2019.1646263.
- Freire SM, Souza RC, de Almeida RT. Integrating Brazilian health information systems in order to support the building of data warehouses. *Rev Bras Eng Bioméd*. 2015;31(3):196-207. <https://doi.org/10.1590/2446-4740.0666>
- Julian GS, Rosim RP, Carneseca EC, Rigolon J. Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. *PLoS One*. 2020 Mar 2;15(3):e0229768. doi: 10.1371/journal.pone.0229768.
- Kim CA, Passos-Bueno MR, Marie SK, Cerqueira A, Conti U, Marques-Dias MJ, et al. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. *Genet Mol Biol*. 1999;22(4):487-92. <https://doi.org/10.1590/S1415-47571999000400005>
- Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 May 4;11(1):58. doi: 10.1186/s13023-016-0424-0.
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
- Larkindale J, Yang W, Hogan PF, Simon CJ, Zhang Y, Jain A, et al. Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. *Muscle Nerve*. 2014 Mar;49(3):431-8. doi: 10.1002/mus.23942
- Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
- López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Aug 18;12(1):141. doi: 10.1186/s13023-017-0695-0
- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2120-33. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6. PMID: 18572081.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Otto PA, Lemes RB, Farias AA, Weller M, Lima SOA, Albino VA, et al. The structure of first-cousin marriages in Brazil. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72366-z>
- Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, et al. The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 5;17(16):5640. doi: 10.3390/ijerph17165640.
- Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, Sframeli M, Albamonte E, de Sanctis R, Messina S, Catteruccia M, Brigati G, Antonaci L, Lucibello S, Bruno C, Sansone VA, Bertini E, Tiziano D, Pane M, Mercuri E. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey? *PLoS One*. 2020 Mar 23;15(3):e0230677.
- Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Health Econ Outcomes Res*. 2019 Dec 2;6(3):185-195. doi: 10.36469/63185
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8

Supplementary material

Supplementary Table 1. HCRU – SMA-related procedures, groups per patient, per year, pooled by age at the first claim during the last year (from October 2019 to September 2020) (N: 2,137)

| Hospital/inpatient | Current age | | | |
|---|---------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| | 0 – 6 months 125 | > 6 – 18 months 266 | > 18 – 36 months 215 | >36 months 1531 |
| Ventilatory care /gastrostomy (N = 40) | | | | |
| N (%) | 4 (3.20) | 4 (1.50) | 1 (0.47) | 31 (2.02) |
| Mean (SD) | 1.00 (0.00) | 1.25 (0.50) | 1.00 (-) | 1.16 (0.37) |
| Median (IQR) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 1.00 (1.00 - 1.25) | 1.00 (1.00 - 1.00) | 1.00 (1.00 - 1.00) |
| Medical Care (N = 56) | | | | |
| N% | 10 (8.00) | 15 (5.64) | 7 (3.26) | 24 (1.57) |
| Mean (SD) | 1.90 (1.10) | 1.93 (1.28) | 1.86 (0.69) | 1.83 (1.17) |
| Median (IQR) | 1.50 (1.00 - 2.75) | 1.00 (1.00 - 2.50) | 2.00 (1.50 - 2.00) | 1.00 (1.00 - 3.00) |

SD: standard deviation; IQR: interquartile range

Supplementary Table 2. HCRU – SMA-related procedures, groups per patient, per year, pooled by age at the first claim (since 2015) (N: 3,775)

| Hospital/inpatient | Current age | | | |
|--|---------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| | 0 – 6 months 125 | > 6 – 18 months 266 | > 18 – 36 months 215 | >36 months 1531 |
| Ventilatory care /gastrostomy (N - 287) | | | | |
| N (%) | 11 (6.63) | 12 (3.64) | 7 (2.16) | 257 (10.10) |
| Mean (SD) | 0.59 (0.35) | 0.44 (0.27) | 0.54 (0.29) | 0.33 (0.30) |
| Median (IQR) | 0.54 (0.29 - 0.86) | 0.42 (0.24 - 0.51) | 0.46 (0.34 - 0.75) | 0.22 (0.14 - 0.41) |
| Medical Care (N = 144) | | | | |
| N% | 18 (10.84) | 26 (7.88) | 12 (3.70) | 88 (3.46) |
| Mean (SD) | 0.97 (0.64) | 1.11 (1.18) | 1.36 (1.64) | 0.42 (0.52) |
| Median (IQR) | 0.78 (0.44 - 1.40) | 0.76 (0.36 - 1.33) | 0.73 (0.26 - 1.60) | 0.23 (0.13 - 0.46) |

SD: standard deviation; IQR: interquartile range

Supplementary Table 3. Description and counting of inpatient SMA-related procedures per patient according to the current age

| Group | Hospital/inpatient Procedure | Current age | | | |
|----------------------------------|--|--------------|----------------|-----------------|------------|
| | | 0 – 6 months | >6 – 18 months | >18 – 36 months | >36 months |
| Ventilatory care/ gastrostomy | 0407010211 Gastrostomy | 1.11 | 1.33 | 1.00 | 1.12 |
| | 0407010220 Videolaparoscopic gastrostomy | - | - | - | 1.00 |
| Medical Care | 0301060010 diagnose and/or urgency assessment in pediatric clinic | 1.63 | 1.33 | - | - |
| | 0303040190 treatment of central neurons with or without amyotrophic diseases | 1.45 | 1.43 | - | 1.00 |
| | 0303040203 treatment of neurodegenerative disease | 1.53 | 2.33 | - | 1.00 |

Supplementary Table 4. Description and counting of outpatient SMA-related procedures per patient according to the current age

| Group | Outpatient Procedure | Current age | | |
|----------------------------------|--|--------------|----------------|-----------------|
| | | 0 – 6 months | >6 – 18 months | >18 – 36 months |
| Ventilatory care/ gastrostomy | 0301050015 monitoring and evaluation of patient submitted to non-invasive mechanical ventilation | 8.39 | 9.62 | 10.58 |
| | 0301050066 implementation or maintenance of home non-invasive mechanical ventilation | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| Physiotherapy | 0301060010 diagnose and/or urgency assessment in a pediatric clinic | 7.19 | 3.78 | 7.18 |
| | 0302040013 physiotherapy service in patients with respiratory disorders and systemic complications | 2.25 | 3.00 | 4.40 |
| | 0302050027 physiotherapy service in motor changes | 5.08 | 4.29 | 6.07 |
| | 0302060014 physiotherapy assistance in patients with neuro-kinetic-functional disorders without systemic complications | 4.70 | 4.68 | 5.68 |
| | 0302060022 physiotherapy assistance in patients with neuro-kinetic-functional disorders with systemic complications | 5.76 | 7.12 | 7.30 |
| | 0302060030 physiotherapy assistance in disorders of neuro motor development | 7.72 | 4.06 | 6.00 |
| Speech therapy | 0301070113 individual speech therapy | 6.33 | 5.20 | 3.33 |
| Medical Care | 0301010064 medical consultation in primary care | 1.00 | - | - |
| | 0301010072 medical consultation in specialized care | 2.53 | 2.53 | 2.16 |
| | 0301010137 consultancy/homecare service | - | - | - |
| | 0301010196 clinical evaluation for diagnosis of rare disease – axis I – 1 – congenital or long manifestation anomalies | 2.65 | 3.00 | 2.00 |
| Drugs | 0604790015 nusinersen 2,4MG/ML injection solution | 3.58 | 3.57 | - |
| Wheelchair | 0701010029 adult/child wheelchair (standard type) | 1.34 | 1.27 | 1.00 |
| | 0701010037 wheelchair for bath with health seat | 1.50 | 1.20 | 1.00 |
| | 0701010045 wheelchair for quadriplegic – standard type | 1.43 | 1.22 | 1.50 |
| | 0701010207 monobloc wheelchair | - | - | 2.00 |
| Wheelchair | 0701010223 adult or infantile motorized wheelchair | 2.00 | 1.89 | 1.50 |
| | 0701010231 wheelchair for children in shell | 1.47 | - | - |
| | 0701010240 wheelchair with reclining surface | 1.75 | 1.73 | 1.43 |
| | 0701010258 wheelchair for bath | 1.75 | - | 1.83 |
| Orthosis | 0701020067 Orthosis infantile for limiting knee with articulated extension | 1.25 | 1.00 | 2.00 |
| | 0701020075 Infantile orthoses for limiting knee movements | 2.59 | 1.25 | 1.00 |
| | 0701020083 Orthosis with distractor (infantile and juvenile) | 2.00 | - | - |
| | 0701020180 Orthosis metallic with or without ischial base (infantile and juvenile) | 2.62 | 1.00 | - |
| | 0701020210 Infantile orthosis articulated | 2.56 | 2.60 | - |
| | 0701020229 Orthosis without articulation (adult) | - | 2.00 | 1.40 |
| | 0701020237 Orthosis without articulation (infantile) | 2.44 | 1.92 | - |
| Exams | 0201010631 lumbar puncture | 2.12 | - | - |

Impacto econômico da interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica em um hospital federal referência em oncologia

Economic impact of discontinuing treatment with tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia at a federal hospital reference in oncology

Daniel de Paiva D'Avila¹, Dulce Helena Nunes Couto², Rodrigo Saar da Costa²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p108-16

Palavras-chave:

economia da saúde, leucemia mielogênica crônica BCR-ABL positiva, proteínas tirosina quinase

Keywords:

health economics, BCR-ABL positive chronic myelogenous leukemia, protein tyrosine kinases

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto econômico da descontinuação do tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) com inibidores da tirosina quinase (ITQs) em primeira ou segunda linha. **Métodos:** O modelo incluiu pacientes com diagnóstico de LMC em tratamento com ITQs que iniciaram o tratamento até 2012, em condições elegíveis no ano de 2015. Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos sob a perspectiva do sistema público de saúde. Custos associados ao tratamento, como medicamento, monitoramento e manejo de eventos adversos, foram analisados. A avaliação foi composta por dois cenários: o cenário referência, com uso contínuo do medicamento, e o cenário comparador, com a interrupção do tratamento medicamentoso. Ambos os cenários consideraram as tecnologias disponíveis no período de 2015 a 2019. A análise de sensibilidade propôs variações nos cenários com a finalidade de avaliar a robustez do modelo. Além disso, uma extrapolação para nível nacional foi realizada, utilizando dados epidemiológicos para a obtenção do número de pacientes. **Resultados:** Foram selecionados 268 pacientes que iniciaram o tratamento até 2012. Desses, 65 foram elegíveis à descontinuação. A análise econômica mostrou uma economia de R\$ 670.558,10 no primeiro ano, uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 3.665.355,98 e de R\$ 66.517.232,80 no contexto institucional e nacional, respectivamente. A análise de sensibilidade foi favorável em todos os cenários propostos. **Conclusões:** A descontinuidade do tratamento da LMC mostrou-se, economicamente, uma importante oportunidade sob a perspectiva do sistema de saúde em flexibilizar novos investimentos tecnológicos e/ou ampliação de acesso, além da melhoria na qualidade de vida do paciente.

ABSTRACT

Objective: To assess the economic impact of discontinuing treatment of chronic myeloid leukemia (CML) with first or second line tyrosine kinase inhibitors (ITQs). **Methods:** The model included patients diagnosed with CML undergoing treatment with ITQs who started treatment until 2012, under eligible conditions in the year 2015. A 5-year time horizon was considered from the perspective of the public health system. Costs associated with treatment, such as medication, monitoring and handling adverse events were analyzed. The evaluation consisted of two scenarios, the reference scenario with continuous use of the drug and the comparator scenario with the interruption of drug treatment. Both scenarios considered the technologies available in the period from 2015 to 2019. The sensitivity

Recebido em: 01/06/2021. Aprovado para publicação em: 12/07/2021.

1. Farmacêutico-residente no Serviço de Farmácia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Tecnologista farmacêutico no Serviço de Farmácia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financiamento: Não houve nenhuma fonte de financiamento.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca).

Congressos: Este trabalho não foi apresentado em nenhum congresso.

Autor correspondente: Rodrigo Saar da Costa. Hospital do Câncer I – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Praça Cruz Vermelha, 23, 7º andar, Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20230-130. Telefone: +55 (21) 99654-8981.

E-mail: saarr@gmail.com

analysis proposed variations in the scenarios in order to assess the robustness of the model. In addition, an extrapolation to the national level was performed, using epidemiological data to obtain the number of patients. **Results:** 268 patients who started treatment until 2012 were selected. Of these, 65 were eligible for discontinuation. The economic analysis showed savings of R\$ 670,558.10 in the first year, accumulated savings in five years of R\$ 3,665,355.98 and R\$ 66,517,232.80 in the institutional and national context, respectively. The sensitivity analysis was favorable in all the proposed scenarios. **Conclusions:** The discontinuity of CML treatment proved to be, economically, an important opportunity from the perspective of the health system in making new technological investments and / or expanding access more flexible, in addition to improving the patient's quality of life.

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) está entre as mais prevalentes entre os diversos tipos de leucemia e representa cerca de 15% delas. A estimativa mundial é de 249 mil novos casos de leucemia, sendo o décimo tumor mais incidente entre todos os cânceres (American Cancer Society, 2020). No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é de 5.920 casos em homens e 4.890 novos casos em mulheres, com um risco estimado de 5,67 e 4,56 casos novos para cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (Inca, 2020).

A LMC é uma doença modelo para terapia direcionada, caracterizada pela presença do cromossoma *Philadelphia* e seu equivalente molecular, o gene de fusão *BCR-ABL* (Druker *et al.*, 2006). Esse marcador leucêmico específico que codifica uma proteína quimérica com atividade tirosina quinase elevada é considerado o condutor do processo leucêmico (Heisterkamp *et al.*, 1983). A história natural da doença foi revolucionada a partir da década de 1990, em que novos fármacos foram desenvolvidos, entre eles o mesilato de imatinibe, capaz de ocupar o sítio ativo da tirosina quinase *BCR-ABL* e interromper o fenótipo maligno da doença (Hehlmann *et al.*, 2007). Um estudo internacional, o IRIS, comprovou a superioridade do tratamento com o primeiro inibidor de tirosina quinase (ITQ) – imatinibe –, em relação ao tratamento-padrão com interferon (O'Brien *et al.*, 2003).

Os resultados do tratamento e as taxas de sobrevida para pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica (LMC-FC) melhoraram substancialmente desde a introdução do imatinibe e o subsequente desenvolvimento de ITQs de segunda geração (Kantarjian *et al.*, 2012; Cortes *et al.*, 2016). Com esse advento, a maioria dos pacientes com LMC-FC alcançou resposta molecular maior (RM), chegando a respostas moleculares profundas, como meta de tratamento (Etienne *et al.*, 2016; Hochhaus *et al.*, 2009).

Respostas moleculares profundas são definidas como: RM 4 (redução de 4 log da linha de base do IRIS) ou doença detectável $\leq 0,01\%$ *BCR-ABL* IS; RM 4,5 (redução de 4,5 log a partir da linha de base do IRIS) ou doença detectável $\leq 0,0032\%$ *BCR-ABL* IS; RM 5 (redução de 5 log a partir da linha de base do IRIS) ou doença detectável $\leq 0,001\%$ *BCR-ABL* IS (Cross *et al.*, 2015; Hughes *et al.*, 2006). No entanto, os ITQs não são considerados curativos e são administrados diariamente de maneira contínua e indefinida (Kantarjian *et al.*,

2012; Huang *et al.*, 2012). Como consequência, o tratamento e os cuidados de alta qualidade devem não apenas integrar o controle ideal da doença, mas também o gerenciamento de eventos adversos (EAs) a curto e longo prazo (Rea, 2015).

No Brasil, o imatinibe, é o principal ITQ utilizado na LMC-FC, visto que os ITQs de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe são utilizados como segunda linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar de demonstrarem uma maior taxa de resposta precoce, não mostraram impacto na sobrevida global, sendo utilizados em caso de falha, resistência ou intolerância terapêutica ao imatinibe (Brasil, 2020; Fachi *et al.*, 2018).

Considerando que os pacientes que respondem bem à terapia com ITQ tenham taxas de sobrevivência semelhantes às observadas na população geral, o impacto da terapia com ITQ a longo prazo na vida dos pacientes deve ser considerado (Huang *et al.*, 2012). A dor osteoarticular foi o EA mais comum e significativamente mais frequente na coorte de imatinibe, seguida de manifestações dermatológicas, astenia e diarreia (Bettiol *et al.*, 2018). Com os ITQs de segunda geração, os EAs clínicos mais comuns relatados para o nilotinibe foram *rash*, prurido, cefaleia, diarreia e fadiga, sendo a cardiotoxicidade o EA mais grave pelo prolongamento do intervalo QT (Bauer *et al.*, 2016). O dasatinibe mostrou EAs semelhantes, sendo os mais comuns cefaleia, dor musculoesquelética, diarreia, infecção, fadiga e *rash*, e toxicidade pulmonar como EA mais grave, pela ocorrência de derrame pleural e hipertensão arterial pulmonar (Breccia *et al.*, 2016).

Os pacientes que alcançam respostas moleculares profundas apresentam baixo risco de progressão da doença para fases mais agressivas, fase acelerada e crise blástica, alta taxa de sobrevivência a longo prazo e a possibilidade de descontinuação do tratamento com ITQ (Hehlmann *et al.*, 2014). Ensaios clínicos de descontinuação demonstraram que, em pacientes com respostas moleculares profundas sustentadas e critérios bem-definidos em *guidelines* internacionais, o tratamento com ITQ pode ser suspenso com segurança, com manutenção da resposta molecular (Etienne *et al.*, 2016; Saußele *et al.*, 2016). Em aproximadamente 50% dos pacientes que descontinuaram a terapia com ITQ, foi mantida a remissão da doença sem tratamento (Hehlmann *et al.*, 2019; Saussele *et al.*, 2018). Dentre eles, podem-se destacar dois grandes estudos europeus. O projeto STIM, realizado na França, selecionou pacientes elegíveis, em que aproximada-

mente 40% dos pacientes que interromperam o tratamento mantiveram a remissão da doença sem tratamento, e os demais (60%) tiveram recidiva da doença, porém, ao retomarem o uso do medicamento, restabeleceram os níveis indetectáveis do transcrito BCR-ABL (Etienne *et al.*, 2016). O EURO-SKI, realizado em 61 centros de investigação distribuídos em 11 países europeus, obteve resultados semelhantes, com aproximadamente 60% dos pacientes com remissão sem tratamento (Saussele *et al.*, 2018).

Essa nova abordagem terapêutica traz benefícios tanto para o paciente, evitando os EAs comuns ao uso dos ITQs e melhorando a qualidade de vida, desde que atingidos os critérios estabelecidos internacionalmente e com o monitoramento imprescindível por meio de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa quantitativa em tempo real (RT-PCR), quanto para a gestão em saúde no Brasil, pela redução de custos do tratamento da LMC.

A avaliação econômica é uma ferramenta fundamental no desenvolvimento dos sistemas de saúde, capaz de auxiliar instituições no processo de tomada de decisões, lidando com a integração entre ciência e política de saúde. Dessa forma, avaliar, sob o ponto de vista econômico, o impacto da referida proposta terapêutica torna-se preponderante e de extrema relevância para o cenário no SUS (Costa *et al.*, 2017). O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto econômico da descontinuação do tratamento da LMC com ITQs em primeira ou segunda linha em um hospital federal referência em oncologia.

Métodos

A análise de impacto orçamentário (AIO) é definida como uma avaliação das consequências financeiras decorrentes da incorporação ou remoção de uma dada tecnologia em saúde em um cenário específico e de recursos finitos. Trata-se de uma importante ferramenta amplamente utilizada na tomada de decisão do gestor público (Ferreira-Da-Silva *et al.*, 2012).

O estudo compreende uma análise de uma coorte retrospectiva de um hospital federal referência em oncologia, sob a perspectiva do gestor público. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de LMC-FC, com idade mínima de 18 anos e sob o tratamento com ITQ de primeira ou segunda linha pelo tempo mínimo de três anos, apresentando resposta molecular profunda (RM 4 ou RM 4,5) por pelo menos dois anos e, no mínimo, seis exames de RT-PCR em dois anos seguidos, no ano de 2015.

Dados clínicos como idade, sexo, fase da doença, reações adversas durante o tratamento, exames laboratoriais, medicamento ITQ atual, tratamento prévio, início do tratamento com ITQ e seu tempo de uso foram obtidos por meio de prontuários físico e eletrônico da instituição.

Na proposta do contexto nacional, foi utilizada a estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) para câncer no triênio 2020-2022 para seleção da

amostra. Nesse contexto, foi considerado que 25% da população estimada atendia às condições de elegibilidade citadas anteriormente de acordo com a proporção encontrada no contexto institucional.

Foi utilizado um horizonte temporal de cinco anos de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para AIO do sistema de saúde. Segundo a tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2020, a expectativa de vida da população quando atinge 45 anos é de 80,2 anos. Portanto, foi utilizado um horizonte temporal de 35 anos para análise dos dados em nível nacional.

Os custos diretos referentes aos procedimentos (consultas, exames laboratoriais, internação e visitas ao serviço de emergência) foram obtidos a partir de valores de reembolso do SUS registrados no sítio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais e Medicamentos Especiais do SUS (SIGTAP-SUS). O preço dos ITQs imatinibe, dasatinibe e nilotinibe e os medicamentos de suporte para manejo de EAs foram consultados na base de dados do sistema interno da instituição que realiza as aquisições por meio de licitações públicas, referente ao ano de 2019.

Para calcular o custo relacionado ao uso do ITQ, foi utilizada, como dose diária, a recomendação da Conitec sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Devido ao baixo número de pacientes em uso de ITQs de segunda linha, foi utilizado a média dos preços do dasatinibe e nilotinibe como custo dos ITQs de segunda linha. O custo do exame RT-PCR foi retirado do relatório da Conitec para o diagnóstico e monitoramento da LMC (Brasil, 2019).

Como ferramenta para cálculo de impacto orçamentário, foi utilizada uma adaptação da Tabela Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde do Ministério da Saúde, desenvolvida para fármacos, disponível para *download* no sítio da Rede Brasileira de Tecnologias em Saúde, e o Manual de Impacto Orçamentário (Brasil, 2014b).

A avaliação de impacto orçamentário baseou-se em dois cenários: um de referência e outro comparador. O cenário referência foi composto pelo tratamento atual, ou seja, uso contínuo do medicamento ITQ. O cenário comparador foi composto pela nova opção de tratamento, ou seja, com a interrupção do tratamento medicamentoso. De acordo com ensaios clínicos de descontinuação, cerca de 50% dos pacientes, em média, podem ser beneficiados com a interrupção do ITQ, mantendo a remissão sem tratamento (Etienne *et al.*, 2016; Saussele *et al.*, 2018). O cenário referência considerou as tecnologias disponíveis durante o período de 2015 a 2019 para o tratamento de LMC e as respectivas proporções de consumo do uso de ITQ de primeira ou segunda linha de tratamento, segundo a análise de prontuários da instituição.

Para elaboração dos cenários supracitados, o cenário referência é representado pelo tratamento atual, em que os in-

divíduos fazem uso regular e ininterrupto do medicamento, seja de primeira ou segunda linha. Para esse caso, foi considerado o custo relacionado ao uso regular do medicamento, o custo relacionado à realização do exame de RT-PCR, para monitoramento, a cada três meses, além do custo relacionado ao manejo dos possíveis EAs decorrentes do uso contínuo dos ITQs.

No cenário comparador, no qual se propõe a interrupção do tratamento, foram considerados dois grupos. No grupo remissão, 50% dos pacientes mantêm a remissão da doença sem tratamento, e no grupo recidiva, considera-se que 50% apresentem recidiva da doença. No grupo remissão, foi considerado apenas o custo relacionado à realização do exame de RT-PCR para monitoramento, porém esse exame passa a ser realizado a cada mês no primeiro ano, a cada dois meses no segundo ano e a cada três meses a partir do terceiro ano. Para o grupo recidiva, foram considerados o custo da reintrodução do uso de ITQ regularmente, o custo do exame de RT-PCR conforme o grupo remissão e o custo relacionado ao manejo dos possíveis EAs devido à retomada do uso do medicamento, como é representado na figura 1.

Para avaliar a robustez do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada determinística. Foram propostos quatro cenários com o objetivo de avaliar variações na proporção de recidivas, custos dos medicamentos, proporção do uso dos ITQs de primeira ou segunda linha de tratamento e variações no número de pacientes elegíveis. No cenário 1, foi aplicada uma variação de 60% e 40%, respectivamente, na taxa de recidiva da doença, considerando os extremos obtidos nos estudos de descontinuação (Etienne *et al.*, 2016; Saussele *et al.*, 2018). Para o cenário 2, foi utilizada uma redução em 40% no preço dos ITQs de segunda linha devido à futura entrada dos genéricos desses medicamentos no mercado brasileiro após a queda da patente dos medicamentos de referência utilizados atualmente. Para o cenário 3, foi aplicado um aumento de 30% na utilização dos ITQs de

segunda linha, seguindo a proporção encontrada em outros estudos publicados sobre o assunto (Goulart, 2016). Por fim, o cenário 4 representa um aumento dos pacientes elegíveis, considerando o acréscimo de 45 pacientes que foram excluídos, sendo 35 por dados incompletos e 10 por falta do exame RT-PCR. A análise estatística foi realizada com o auxílio de uma planilha em Excel® 2013, em que foi feita a média de frequência para os EAs avaliados.

Este projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética do Inca sob o número de identificação CAAE: 39612720.1.0000.5274.

Resultados

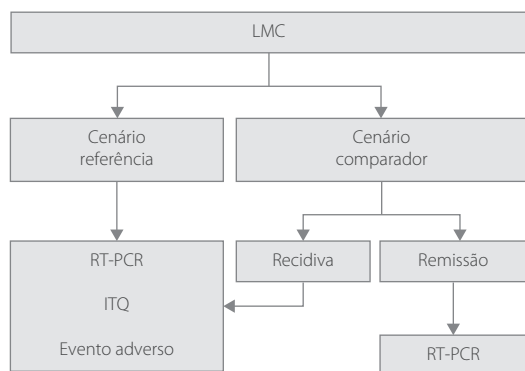
Foram selecionados 268 pacientes que iniciaram o tratamento com ITQ até dezembro de 2012. Desses, foram excluídos 100 pacientes: 65 por óbito e 35 por possuírem dados incompletos. Dos 168 restantes, 103 não atenderam aos critérios de inclusão, sendo 88 excluídos devido à falta de resposta molecular profunda em dois anos ininterruptos, 10 por não possuírem pelo menos seis RT-PCR em dois anos seguidos, dois por estarem em uso de interferon e três por terem idade inferior a 18 anos, resultando em 65 pacientes elegíveis para a nova opção de tratamento a partir do ano de 2015.

A faixa etária dos indivíduos selecionados foi de 18 e 72 anos, com média e mediana de 45 e 47 anos, respectivamente, sendo 35 pertencentes ao sexo masculino e 30, ao sexo feminino. Quanto ao uso do ITQ, 58 indivíduos eram tratados com imatinibe, seis com dasatinibe e apenas um com nilotinibe.

Os EAs foram obtidos por meio do registro em prontuário físico no período de 2015 a 2019, e os mais frequentes foram dores musculoesqueléticas, encontradas em 34% dos pacientes durante os cinco anos, febre (31%), diarreia (25%), tosse (25%), náuseas e vômitos (22%), cefaleia e enxaqueca (14%), fadiga (14%), neuropatia e parestesia (9%), lesões de pele (9%) e edemas (8%). O custo de cada EA foi feito com base na tabela do SIGTAP, acessada em 2020, e no preço médio do sistema interno da instituição dos medicamentos envolvidos no manejo do EA. A tabela 1 mostra o custo dos medicamentos, exame RT-PCR e o custo do manejo dos EAs.

No cenário referência, estima-se um custo anual de R\$ 1.549.687,60 para os 65 indivíduos e um custo acumulado de R\$ 7.748.437,99 em cinco anos. No cenário comparador, estima-se um custo, no primeiro ano, de R\$ 879.129,50, no segundo ano, de R\$ 816.616,40 e, a partir do terceiro ano, um custo anual de R\$ 795.778,70, com um custo acumulado em cinco anos de R\$ 4.083.082,01. Portanto, a opção por interrupção do tratamento pode proporcionar, no contexto institucional, uma economia anual média de R\$ 733.071,40, com uma economia em cinco anos de R\$ 3.665.355,98 (Figura 2A).

Segundo estimativas do Inca, espera-se, para o triênio 2020-2022, cerca de 10.810 novos casos de leucemia a cada ano, sendo 5.920 para homens e 4.890 para mulheres. A LMC representa cerca de 15% de todas as leucemias, portanto es-



LMC: leucemia mieloide crônica; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa; ITQ: inibidor da tirosina quinase.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Representação esquemática da composição dos cenários de referência e comparador.

tima-se cerca de 1.622 novos casos de LMC no país a cada ano do triênio, sendo 888 para homens e 734 para mulheres. Os dados foram extrapolados para um contexto nacional utilizando 25% da incidência nacional como critério de elegibilidade, resultando em uma economia anual média de R\$ 13.303.446,56, com uma economia acumulada em cinco anos de R\$ 66.517.232,80 (Figura 2B e Figura 3).

Nesse estudo, a média de idade dos pacientes foi de 45 anos. Segundo o IBGE, a expectativa de vida da população brasileira aos 45 anos é de 80,2 anos. Portanto, foi calculada a incorporação da incidência a cada ano, no contexto nacional, obtendo-se um custo de R\$ 6.013.373.035,43 no cenário

referência e um custo de R\$ 3.111.233.269,44 no cenário comparador, resultando em uma economia nacional de R\$ 2.902.139.765,99 em 35 anos.

A análise de sensibilidade (Tabela 2) se mostrou favorável à interrupção em todos os cenários propostos, sendo o preço dos medicamentos fator principal, pelas variações encontradas nessa análise. A variação de 60% da taxa de recidiva do cenário 1 mostrou a menor economia no primeiro ano (R\$ 519.854,08), devido ao maior número de pacientes retomando o uso do ITQ. Por outro lado, na variação de 40%, já era esperada uma economia superior à do primeiro, uma vez que possui a menor taxa de recidiva. Para o cenário 2, representado

Tabela 1. Custo dos ITQs, exame RT-PCR e manejo dos eventos adversos no ano de 2019

| Medicamento ^{1,2} | Valor unitário médio | Posologia | Custo anual |
|-------------------------------|----------------------|------------|-------------------------------|
| Imatinibe 400 mg | R\$ 51,43 | 400 mg/dia | R\$ 18.771,95 |
| Dasatinibe 100 mg | R\$ 137,36 | 100 mg/dia | R\$ 50.136,40 |
| Nilotinibe 200 mg | R\$ 45,23 | 800 mg/dia | R\$ 66.035,80 |
| Custo médio 2ª linha | - | - | R\$ 58.921,65 |
| Exame RT-PCR ^{2,3} | Valor unitário médio | Exames/ano | Custo anual |
| | R\$ 160,29 | 4 | R\$ 641,14 |
| Evento Adverso ^{1,3} | Pacientes | Episódios | Custo EA* Custo EA total** |
| Dor musculoesquelética | 22 (34%) | 91 | R\$ 243,04 R\$ 22.116,64 |
| Febre | 20 (31%) | 40 | R\$ 221,09 R\$ 8.843,60 |
| Diarreia | 16 (25%) | 34 | R\$ 344,77 R\$ 11.722,18 |
| Tosse | 16 (25%) | 26 | R\$ 13,76 R\$ 357,76 |
| Náuseas e vômitos | 14 (22%) | 26 | R\$ 158,38 R\$ 4.117,88 |
| Cefaleia/Enxaqueca | 9 (14%) | 14 | R\$ 231,81 R\$ 3.245,34 |
| Fadiga/Fraqueza | 9 (14%) | 18 | R\$ 170,13 R\$ 3.062,34 |
| Lesões de pele | 6 (9%) | 29 | R\$ 162,48 R\$ 4.711,92 |
| Neuropatia/Parestesia | 6 (9%) | 12 | R\$ 215,47 R\$ 2.585,64 |
| Edemas | 5 (8%) | 11 | R\$ 219,97 R\$ 2.419,67 |
| Custo EA/paciente/ano | | | R\$ 194,41 |

EA: evento adverso; ITQ: inibidor da tirosina quinase; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa.

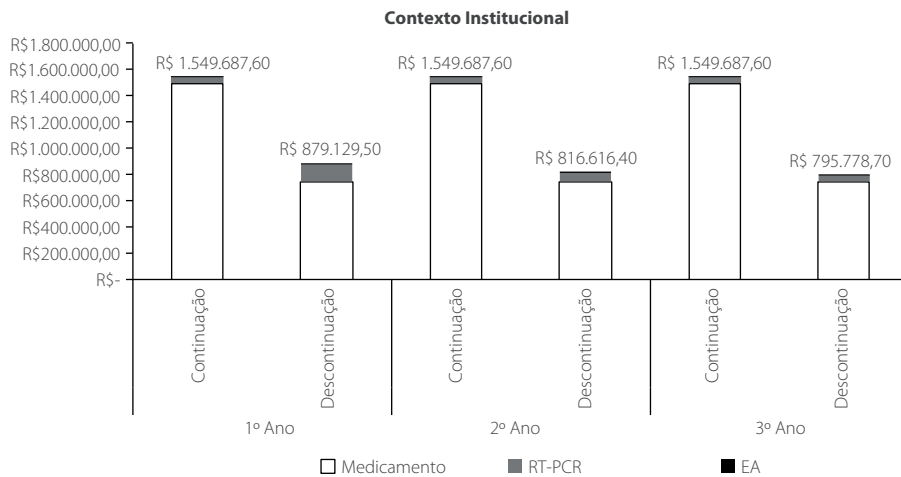
* Custo individual do manejo do EA. ** Custo total dos episódios de cada EA.

¹ Banco de dados da instituição. ² Conitec. ³ SIGTAP.

Fonte: Elaboração própria.

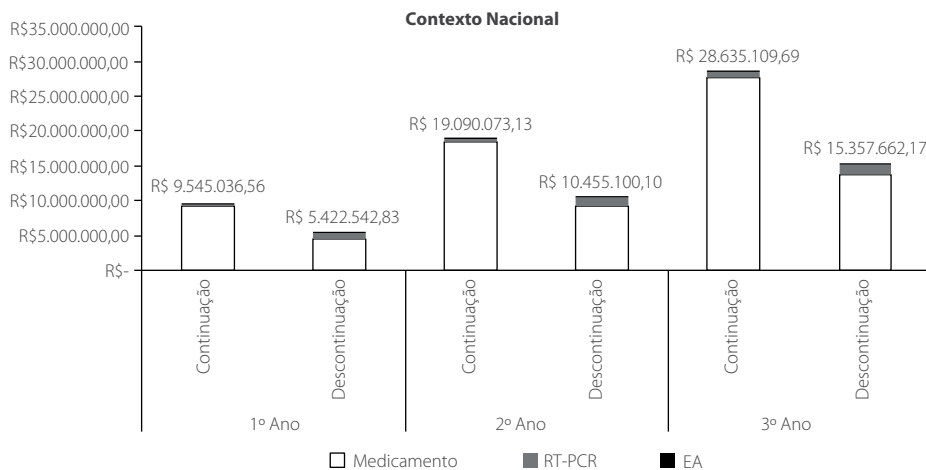
por uma redução de 40% nos preços do dasatinibe e nilotinibe, ocorre uma queda de 18% em relação ao cenário-padrão. O cenário 3 apresenta um aumento de 37% na economia em relação ao padrão, devido ao maior uso dos ITQs de segunda

linha. Por fim, o cenário 4 apresentou a maior economia proposta no primeiro ano (R\$ 1.118.322,21), uma vez que a população elegível aumentou cerca de 15%, representando uma economia 67% maior, em comparação com o cenário-padrão.



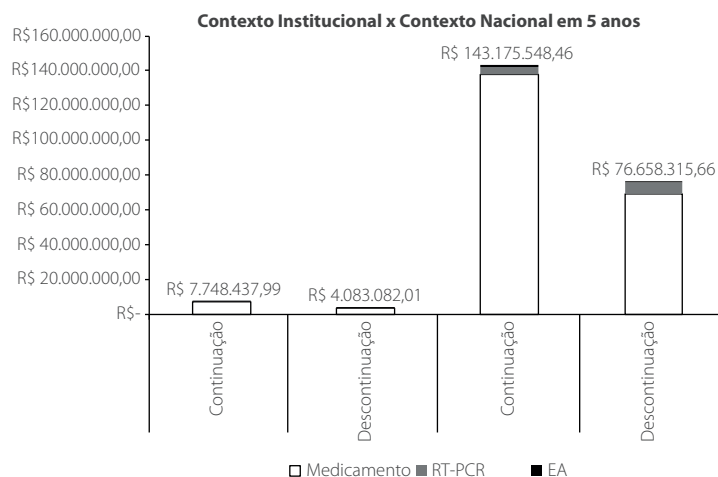
Fonte: Elaboração própria.

Figura 2A. Estimativa dos custos dos cenários referência e comparador no primeiro, segundo e terceiro ano no contexto institucional.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 2B. Estimativa dos custos dos cenários referência e comparador no primeiro, segundo e terceiro ano no contexto nacional.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Estimativa de custo acumulado dos cenários referência e comparador no contexto institucional versus nacional em cinco anos.

Tabela 2. Análise de sensibilidade univariada determinística do contexto institucional no primeiro ano

| | Cenário-padrão (R\$) | Cenário 1 (R\$) 60% 40% | | Cenário 2 (R\$) | Cenário 3 (R\$) | Cenário 4 (R\$) |
|--------------------|----------------------|----------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cenário referência | 1.549.687,60 | 1.549.687,60 | 1.549.687,60 | 1.305.725,98 | 2.060.771,55 | 2.589.282,42 |
| Cenário comparador | 879.129,50 | 1.029.833,52 | 728.231,08 | 757.148,69 | 1.144.057,45 | 1.470.960,21 |
| Economia | 670.558,10 | 519.854,08 | 821.456,52 | 548.577,29 | 916.714,10 | 1.118.322,21 |

Nota: * Cenário-padrão: referente ao contexto institucional. Cenário 1: variação da recidiva da doença em 60% e 40%, respectivamente. Cenário 2: redução de 40% no preço dos ITQs de segunda linha. Cenário 3: aumento da proporção do uso dos ITQs de segunda linha de tratamento para 30%. Cenário 4: aumento da amostra elegível para 40%.

Fonte: elaboração própria.

Discussão

A remissão sem tratamento com a descontinuação do uso contínuo dos ITQs tornou-se uma nova perspectiva potencialmente promissora para a terapia da LMC, tornando-se cada vez mais uma nova opção viável de tratamento. Takahashi *et al.* (2012) analisaram 43 pacientes que descontinuaram o uso do imatinibe; desses, aproximadamente 56% mantiveram resposta molecular sustentada; sem recorrência molecular após a descontinuação (Takahashi *et al.*, 2012).

No estudo HOVON 51, trinta e três pacientes foram randomizados entre a continuação do imatinibe (braço A com 18 participantes) ou a descontinuação (braço B, com 15 participantes). A análise revelou 56% e 61% de recidivas em um e dois anos desde a interrupção em pacientes que descontinuaram o imatinibe. Todos os pacientes avaliáveis permaneceram sensíveis ao imatinibe após a reinicialização e recuperaram a resposta molecular (Thielen *et al.*, 2013).

Esses estudos mostram que a interrupção do uso do ITQ é um processo seguro, que pode beneficiar cerca de 50% dos indivíduos que adotarem essa nova abordagem terapêutica, desde que sejam avaliadas as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes e que sejam respeitados os critérios de elegibilidade à descontinuação.

EAs a medicamentos são considerados uma questão de saúde pública, sendo o seu monitoramento e notificação compulsória de extrema importância para a segurança do paciente (Brasil, 2014a). Devido a sua frequência e gravidade, os EAs são considerados como um dos principais fatores relacionados à não adesão medicamentosa tanto em doenças crônicas quanto no tratamento oncológico (Menon, 2017). A resposta ao tratamento está relacionada diretamente ao uso correto do medicamento, sendo a baixa adesão um fator de risco para evolução da doença, com perda de resposta molecular (Marin *et al.*, 2010; Noens *et al.*, 2009).

O uso dos ITQs a longo prazo no tratamento da LMC é responsável por apresentar diversos EAs. Em um artigo de revisão publicado em 2016 por Breccia *et al.*, o edema foi o EA mais comum, enquanto neste estudo ele foi o menos frequente. Porém, ambos os estudos encontraram a dor musculoesquelética como um dos EAs mais frequentes (Breccia *et al.*, 2016).

Outro estudo apresentando resultados semelhantes foi publicado por Caldemeyer *et al.* (Caldemeyer *et al.*, 2016). Kizaki *et al.*, em 2019, em um estudo sobre avaliação de eficácia e segurança do uso dos ITQs para tratamento de LMC, relataram como principais eventos o derrame pleural, dor no peito, derrame pericárdico, além dos EAs já descritos nos estudos anteriores, sendo esses eventos mais relacionados ao uso do dasatinibe e nilotinibe (Kizaki *et al.*, 2019).

A ocorrência de EAs possui impacto na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que é necessário o uso contínuo desses medicamentos. Assim, é comum entre os pacientes a interrupção do tratamento sem o consentimento médico, já que a ocorrência de EAs é um dos principais motivos para a não adesão ao tratamento (Almeida *et al.*, 2014).

É importante ressaltar que o custo estimado para manejo dos EAs desse estudo possui baixo custo, cerca de R\$ 194,41 por paciente por ano, comparado ao custo diário dos ITQs. Porém, pode causar impacto significativo no dia a dia dos pacientes, e a ausência desses EAs proporcionar melhor qualidade de vida. As informações acerca dos EAs foram retiradas dos registros em prontuário físico, o que pode levar à subnotificação devido à falta de clareza nas informações encontradas, assim como à dificuldade de compreensão da escrita manual, caracterizando um potencial viés de informação.

A realização do exame molecular RT-PCR é fundamental para o monitoramento da resposta molecular do paciente durante o tratamento. Na proposta de descontinuação, é importante que seja garantida a realização desses exames regularmente, uma vez que a avaliação da resposta molecular profunda constitui o principal fator de elegibilidade, além do aumento da taxa de realização do exame durante os primeiros anos após a descontinuação do medicamento para avaliação da remissão ou recidiva da doença.

Yamazaki *et al.* (2020), em um estudo de impacto orçamentário da interrupção do uso de nilotinibe no Japão, avaliaram 901 pacientes em um horizonte temporal de três anos, com resultados de US\$ 66.567.775,00 (R\$ 267.136.481,08). O estudo considerou o custo dos medicamentos, o custo da visita médica e o custo do RT-PCR. O custo relacionado ao manejo de EAs foi omitido, pois foram considerados de baixo impacto (Yamazaki *et al.*, 2020). Elias *et al.* (2019) analisa-

ram, economicamente, a descontinuação do uso de ITQs de primeira ou segunda linha de 83 pacientes em horizonte temporal de quatro anos, com uma economia de 7,1 milhões (R\$ 28.492.300,00). O estudo considerou apenas o custo direto relacionado ao medicamento (Elias *et al.*, 2019). Ambos os estudos divergem sobre os centros de custo considerados, porém, mesmo com as diferenças nas considerações em relação aos custos do manejo de EAs, exame de RT-PCR ou despesas médicas, observa-se que a maior parte do orçamento recai sobre os ITQs que possuem alto custo.

Quanto à análise econômica, observa-se uma economia significativa na proposta de descontinuação do medicamento. No cenário referência, estimam-se um custo anual de R\$ 1.549.687,60 e um custo acumulado de R\$ 7.748.437,99 em cinco anos. No cenário comparador, estima-se um custo, em cinco anos, de R\$ 4.083.082,01. Dito isso, a opção por interrupção do tratamento pode proporcionar à instituição uma economia, em cinco anos, de R\$ 3.665.355,98, que representa aproximadamente 47% dos gastos com tratamento no cenário referência.

Shih *et al.* (2019), em uma análise comparativa sobre o uso de ITQs de segunda geração em relação ao imatinibe, estimaram um custo médio do tratamento com imatinibe genérico em \$ 35.000/ano nos EUA, em conversão direta seria equivalente a R\$ 135.450,00. Para os ITQs de segunda geração, utilizaram um custo de \$ 152.814/ano para o nilotinibe (R\$ 591.390,18) e \$ 232.417/ano para o dasatinibe (R\$ 899.453,79) (Shih *et al.*, 2019).

Um dos principais fatores que impactaram essa análise está relacionado ao preço dos medicamentos praticados nesses países, que possuem influência direta no sistema de financiamento da saúde. Diferente dos EUA, o Brasil possui um sistema público de saúde. Os resultados evidenciaram um custo significativamente menor no Brasil, uma vez que foi utilizado o preço médio de aquisição em licitações, em que os valores de unidade do medicamento possuem um preço expressivamente menor que o preço praticado no mercado, tendo como uma de suas vantagens a negociação em grandes quantidades, por meio da compra centralizada pelo Ministério da Saúde.

Na análise de sensibilidade, foi demonstrada uma economia importante em todos os cenários propostos. E, mesmo em meio a incertezas, a interrupção de tratamento ainda permanece uma opção economicamente viável para o setor público.

A interrupção do tratamento traz benefícios tanto para o paciente, por evitar potenciais EAs decorrentes do uso dos ITQs, quanto para a gestão pública, devido à redução nos gastos constantes e cumulativos com o tratamento da doença, em que os números de novos casos permanecem crescentes, desde que garantida as condições de monitoramento, por meio de exames periódicos, como neste caso o RT-PCR, de forma que traga confiança para os pacientes que consintam em descontinuar o tratamento conforme critério clínicos preestabelecidos.

Conclusão

No Brasil, a descontinuação dos ITQs no tratamento da LMC é objeto de estudos clínicos e não é uma realidade na prática clínica no SUS. A análise econômica apresentada neste estudo representa uma projeção do impacto econômico considerando as características clínicas e laboratoriais dos pacientes elegíveis à interrupção do medicamento, conforme *guidelines* internacionais.

Os resultados mostraram que essa nova abordagem terapêutica pode proporcionar à instituição uma economia anual média de R\$ 733.071,20. Quando extrapolado para um cenário nacional, a economia anual média projetada foi de R\$ 13.303.446,56. Em um cenário de recursos finitos, em que a demanda por novas tecnologias e entrada de pacientes é sempre maior que os recursos disponíveis para o desenvolvimento desses serviços, deve-se considerar a economia gerada pela descontinuação do tratamento.

A descontinuidade do tratamento da LMC mostrou-se, economicamente, uma importante oportunidade sob a perspectiva do sistema de saúde pública em flexibilizar novos investimentos tecnológicos e ampliação de acesso. Além do ganho econômico, deve-se considerar a melhoria da qualidade de vida dos pacientes devido à ausência dos EAs relacionados ao medicamento, além da possibilidade de gestação em mulheres jovens.

Referências bibliográficas

- Almeida MH de, Fogliatto L, Couto D. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(1):54-9.
- American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>. Accessed on: Sep 21, 2020.
- Bauer S, Buchanan S, Ryan I. Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Long-Term Patient Care and Management. *J Adv Pract Oncol.* 2016;7(1):42-54.
- Bettiol A, Marconi E, Lombardi N, Crescioli G, Gherlinzoni F, Walley T, et al. Pattern of Use and Long-Term Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Decade of Real-World Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Drug Investig.* 2018;38(9):837-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. 2020. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/PCDT_LeucemiaMieloideCronicaAdulto_CP_02_2020.pdf. Accessed on: May 20, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-PCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/RELATORIO_RTqPCR_ISH_RTqPCR_Leucemias_Ph_positivo_CP_38_2019.pdf. Accessed on: May 20, 2021.

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014b.
- Breccia M, Colafigli G, Molica M, Alimena G. Adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):525-33.
- Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(2):71-9.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40.
- Costa RS da, Machado Fernandes M, Soler O, Bahia L. Estratégias políticas que norteiam a incorporação de tecnologias: Avaliação de Tecnologias em Saúde em oncologia. *JBES.* 2017;9(1):30-8.
- Cross NCP, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015;29(5):999-1003.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
- Elias F, Gebran A, Said C, Beker RV, Ammar W. Budget Impact of Treatment-Free Remission in Treating Chronic-Phase Philadelphia-Positive Chronic Myeloid Leukemia in Lebanon. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-7.
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;35(3):298-305.
- Fachi MM, Tonin FS, Leonar LP, Aguiar KS, Lenzi L, Figueiredo BC, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104:9-20.
- Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2012;28(7):1223-38.
- Goulart VP. Avaliação do uso de inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mielóide crônica. [dissertação de mestrado em Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Federal de Santa Maria; 2016. Available from: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/18069>. Access on: Jan. 20, 2021.
- Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol.* 2019;94(1):46-54.
- Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50.
- Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):415-23.
- Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR, et al. Localization of the c-ab1 oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1983;306(5940):239-42.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23(6):1054-61.
- Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012;118(12):3123-7.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006;108(1):28-37.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2019. Available from: <http://www.inca.gov.br>. Accessed on: May 20, 2021.
- Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood.* 2012;119(9):1981-7.
- Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol.* 2019;109(4):426-39.
- Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
- Menon H. Non-adherence to CML therapy and its clinical implications in India. *Natl Med J India.* 2017;30(3):142-7.
- Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113(22):5401-11.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
- Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S149-58.
- Saußeles S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2016;30(8):1638-47.
- Sausseles S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):747-57.
- Shih YT, Cortes JE, Kantarjian HM. Treatment Value of Second-generation Bcr-Abl1 TKIs Compared With Imatinib to Achieve Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: a Modelling Study. *Lancet Haematol.* 2019;6(8):e398-e408.
- Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Sugihara T, Usuki K, Kawaguchi T, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2012;97(6):903-6.
- Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, Verhoef GE, Gussinklo T, Biemond BJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3242-6.
- Yamazaki K, Inagaki N, Moldaver D, Viana R, Kimura S. Budget impact analysis of treatment-free remission in nilotinib-treated Japanese chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Sci.* 2020;111(7):2526-35.

Análise de custo-efetividade de um painel genético no câncer de mama precoce na saúde suplementar brasileira

Cost-effectiveness analysis of a genetic panel in early breast cancer in Brazilian supplementary health

Harli Pasquini Netto¹, Yohana Ramires¹, Beatriz Böger², Bianca Fontana Aguiar³, Jolline Lind⁴, Moacir Pires Ramos⁵, Jaime Luis Lopes Rocha⁶

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p117-27

Palavras-chave:

custo-efetividade, teste de 21 genes, saúde suplementar, medicina baseada em evidências, oncologia, câncer de mama

Keywords:

cost-effectiveness, 21-gene recurrence score, health care provider, evidence-based medicine, oncology, breast cancer

RESUMO

Objetivo: Avaliar o custo-efetividade do uso de um painel genético de 21 genes em pacientes adultas diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial em uma operadora de saúde com mais de 500.000 vidas. **Métodos:** Foi utilizada uma coorte prospectiva seguida de um estudo de custo-efetividade entre os pacientes que utilizaram Oncotype DX[®] em 2020. Calcularam-se as despesas totais de cada esquema de quimioterapia (QT), somando-se os custos dos produtos e taxas de infusão. **Resultados:** Das 35 pacientes que utilizaram o teste de 21 genes no período avaliado, 60% (n = 21) não necessitaram de QT. Quando aplicadas simulações, houve custo evitado de R\$ -1.945.448,88 (custos incrementais potenciais de R\$ -6.488.207,56 até R\$ 443.485,26, dependendo do esquema de QT escolhido). **Conclusão:** A inserção do teste de 21 genes na jornada do tratamento de câncer de mama na saúde suplementar evidenciou significativa relevância, pois contribuiu com o uso adequado da terapêutica, garantindo a sustentabilidade do sistema de saúde. Apresentando-se como uma opção custo-efetiva para a maioria dos esquemas de QT em comparação com a sua não utilização no tratamento, para a saúde suplementar brasileira.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of the use of a genetic panel of 21 genes in adult patients diagnosed with early stage breast cancer in a healthcare provider with more than 500,000 lives. **Methods:** A prospective cohort study was conducted, followed by cost-effectiveness, among patients who used Oncotype DX[®], in 2020. The total costs of each chemotherapy scheme (QT) were calculated, adding the costs of the products and infusion fees. **Results:** Of the 35 patients who used 21 gene tests in the evaluation period, 60% (n = 21) did not require QT. When simulations were applied, there was an avoided cost of R\$ -1.945.448,88 (Potentials incremental costs from -R\$ 6.488.207,56 to +R\$ 443.485,26, depending on the chosen QT scheme). **Conclusion:** The insertion of 21-Gene recurrence score in the breast cancer treatment journey in supplementary health showed significant relevance, as it contributes to the appropriate use of therapy, guaranteeing the sustainability of the health system. Presenting itself as a cost-effective option for most QT schemes compared to not being used in treatment, for Brazilian supplementary health System.

Recebido em: 14/05/2021. Aprovado para publicação em: 10/07/2021.

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

2. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

3. Especialista em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

4. Mestre em Enfermagem, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

5. Epidemiologista, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

6. Infectologista, professor de Infectologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Financiamento: Não houve.

Congressos: Não houve.

Autor correspondente: Harli Pasquini Netto. Avenida Affonso Penna, 297, Taramã, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 82530-280. Telefone: +55 (42) 99920-6968. E-mail: netto_pasquini@hotmail.com

Introdução

Com aproximadamente 2,1 milhões de novos diagnósticos por ano no mundo, o câncer de mama é o tipo mais incidente de câncer em mulheres, representando 24,2% do total de casos em 2018. Em 2020, foram estimados 66.280 novos casos para o Brasil, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres. A doença apresenta uma taxa de mortalidade ajustada pela população mundial em curva ascendente, sendo a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 13,84 óbitos/100.000 mulheres em 2018 (Inca, 2020; WHO, 2018).

Pacientes que apresentam câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER+) em estágio inicial se beneficiam da terapia endócrina adjuvante. Em contrapartida, o benefício da quimioterapia (QT) adjuvante em termos de prevenção ou retardo da recorrência após a cirurgia primária é incerto e encontrado apenas em um pequeno grupo de pacientes. Embora os benefícios do emprego de QT nesse nicho de pacientes ainda não tenham sido plenamente evidenciados, altas taxas de prescrição indicam que um número significativo de indivíduos pode ser submetido a um tratamento com altos índices de eventos adversos, custos agregados elevados e apenas uma possibilidade limitada de alcançar benefícios para a saúde. Nesse contexto, ferramentas preditivas de avaliação de risco auxiliam na decisão de prescrever ou não QT para pacientes com câncer de mama ER+ em estágio inicial. Essas ferramentas apresentam potencial para reduzir o custo final do tratamento do câncer de mama, visto que os tratamentos quimioterápicos possuem alto peso no montante final do orçamento para o pagador, sem mencionar a toxicidade para as pacientes (Kip *et al.*, 2015; Raldow *et al.*, 2016).

Ensaio moleculares, que prevêm o risco de recidiva e a necessidade de tratamento para pacientes com câncer de mama em estágio inicial, tornaram-se disponíveis comercialmente nos últimos anos. Desses, o ensaio Oncotype DX[®] que avalia 21 diferentes genes demonstrou fornecer informações preditivas, prevendo o risco de recorrência de câncer de mama em 10 anos, bem como o benefício esperado do tratamento de QT adjuvante. A pontuação de recorrência (RS) é expressa em um valor numérico entre zero e 100, usando um algoritmo próprio, usado para estratificar os pacientes em três grupos de risco de recidiva da doença (McVeigh *et al.*, 2014; Kip *et al.*, 2015).

Embora os benefícios clínicos do uso do teste de 21 genes sejam atraentes, eles devem ser comparados com os custos do exame e os potenciais impactos de custos posteriores. Este estudo analisou o custo-efetividade do teste de 21 genes para apoiar a tomada de decisão de QT *versus* a prática clínica atual no tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial ER+, nódulo-negativo e não metastático (T1C ou T2, N0, M0) no contexto de uma operadora de plano de saúde do Sul do Brasil.

Métodos

Características gerais do estudo

O presente estudo trata-se de uma análise de custo-efetividade baseada em um modelo de decisão, a partir de dados coletados de forma observacional prospectiva do custo incremental da inclusão do Oncotype DX[®] *versus* os potenciais custos evitados com tratamento com QT em uma operadora de planos de saúde com mais de 500.000 vidas no Sul do Brasil em mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial.

Foram utilizados modelos de análises determinística e probabilísticas na avaliação econômica do potencial custo evitado pelo uso do teste de 21 genes na triagem do tratamento quimioterápico (Bertolazzi *et al.*, 2015; Drummond *et al.*, 2005).

Características da população do estudo

Os critérios do protocolo institucional de liberação do exame genético foram compostos por mulheres (acima de 18 anos) diagnosticadas com câncer de mama no estágio T1C (1 a 2 cm) – N0 – M0 ou T2 (2 a 5 cm) – N0 – M0. As mulheres incluídas neste estudo foram submetidas à cirurgia (conservadora da mama ou mastectomia) a partir de 1 de janeiro de 2020 até 31 de dezembro de 2020. A população foi identificada por meio do sistema informatizado exclusivo da operadora de saúde, sendo definidos como objetos de estudo somente dados econômicos e administrativos.

Os dados importados da base informatizada foram organizados e armazenados em planilhas do *software* Microsoft Excel[®], versão 2010. As pacientes elegíveis ao estudo foram classificadas conforme o *score* do risco de recorrência do câncer: 0-25 (nenhum benefício da QT), 26-31 (benefício intermediário da QT) ou ≥ 32 (benefício considerável da QT) (Geyer *et al.*, 2018; Sparano *et al.*, 2018) (Tabela 1), e então foram anotados a terapia utilizada e seus custos. Foram calculadas a média da idade, desvio padrão, idades mínima e máxima das pacientes incluídas no estudo.

Análise de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA)

Análises de sensibilidade unilateral foram utilizadas para descrever a associação entre cada variável de entrada e o resultado primário. Para explorar o efeito simultâneo da incerteza em todos os parâmetros do modelo, também foram conduzidas análises de sensibilidade probabilística (PSA) em que todos os valores dos parâmetros do modelo foram aleatoriamente amostrados em distribuições pré-especificadas. Para o desenvolvimento do modelo de custo-efetividade, assumimos: para obtenção dos preços mínimos e máximos, uma variação de 20% dos preço-base a partir dos preços fábricas (PF) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) acrescidos dos impostos regionais, que somam 18% (PF + 18%) dos medicamentos, e do Oncotype DX[®] (preço-base), divulgado pelo laboratório de análises clínicas Fleury (Fleury, 2020) (Tabela 2).

Tabela 1. Características gerais e distribuição da realização de quimioterapia, para o período avaliado

| | QT | | NQT | | Geral | |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------|
| | Pacientes (N) | % | Pacientes (N) | % | Pacientes (N) | % |
| Idade | | | | | | |
| 18-50 anos | 4 | 28,6% | 6 | 28,6% | 10 | 28,6% |
| 51 anos ou mais | 10 | 71,4% | 15 | 71,4% | 25 | 71,4% |
| Escore de recorrência | | | | | | |
| 0-25 | 3* | 21% | 18 | 86% | 21 | 60,0% |
| 26-31 | 6 | 43% | 2 | 9% | 8 | 22,8% |
| 32-100 | 5 | 36% | 1** | 5% | 6 | 17,2% |
| Total | 14 | 40,0% | 21 | 60,0% | 35 | 100% |

Fonte: Os autores (2021).

QT: grupo de pacientes submetidas à quimioterapia; NQT: grupo de pacientes não submetidas à quimioterapia; N/A: não se aplica.* Uma paciente teve amostra insuficiente para a realização do Oncotype e para duas outras o médico assistente decidiu por prescrever quimioterapia (TC) mesmo com o resultado indicando baixo benefício absoluto da quimioterapia adjuvante. **O prescritor decidiu por não indicar tratamento adjuvante quimioterápico, mesmo com o score acima de 31 (score 32).

Tabela 2. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística

| Parâmetro | Análise de Sensibilidade Determinística | | | PSA | Fonte |
|---|---|----------------|----------------|------------------------|------------|
| | Base | Mínimo | Máximo | Distribuição utilizada | |
| Custo dos Medicamentos | | | | | |
| Fluorouracila IV (R\$/mg) | R\$ 0,06 | R\$ 0,05 | R\$ 0,07 | Gama | CMED |
| Ciclofosfamida IV (R\$/mg) | R\$ 0,07 | R\$ 0,06 | R\$ 0,09 | Gama | CMED |
| Ciclofosfamida VO (cpr) (R\$/mg) | R\$ 1,09 | R\$ 0,87 | R\$ 1,31 | Gama | CMED |
| Docetaxel IV (R\$/mg) | R\$ 48,14 | R\$ 38,51 | R\$ 57,77 | Gama | CMED |
| Doxorrubicina IV (R\$/mg) | R\$ 10,12 | R\$ 8,10 | R\$ 12,14 | Gama | CMED |
| Epirubicina IV (R\$/mg) | R\$ 10,17 | R\$ 8,13 | R\$ 12,20 | Gama | CMED |
| Filgrastim (R\$/mg) | R\$ 8,59 | R\$ 6,87 | R\$ 10,31 | Gama | CMED |
| Metotrexato IV (R\$/mg) | R\$ 0,03 | R\$ 0,02 | R\$ 0,03 | Gama | CMED |
| Paclitaxel IV (R\$/mg) | R\$ 101,14 | R\$ 80,91 | R\$ 121,37 | Gama | CMED |
| Taxa Aplicação IV | R\$ 103,50 | R\$ - | R\$ 645,00 | Gama | CMED |
| Taxa Aplicação SC | R\$ 9,00 | R\$ - | R\$ 307,70 | Gama | CMED |
| Taxa Aplicação VO | R\$ - | R\$ - | R\$ - | Gama | CMED |
| Dados Antropométricos | | | | | |
| Peso (kg) | 63,80 | 51,04 | 76,56 | Lognormal | IBGE |
| Altura (cm) | 161,20 | 155,30 | 163,00 | Lognormal | IBGE |
| Custo da Intervenção | | | | | |
| Oncotype (R\$) | R\$ 15.000,00 | R\$ 12.000,00 | R\$ 18.000,00 | Gama | Fleury |
| Desfechos Clínicos do Estudo Observacional | | | | | |
| Quimioterapias Evitadas (N) | 21 | 16,8 | 25,2 | Lognormal | Os autores |
| Total de Mulheres (N) | 35 | 28 | 42 | Lognormal | Os autores |
| Custos com Tratamento Quimioterápico Adjuvante | | | | | |
| Esquema Quimioterápico | Custo-base | Mínimo | Máximo | | |
| CMF EV | R\$ 2.125,52 | R\$ 1.194,02 | R\$ 2.128,83 | Os autores | Os autores |
| CMF Clássico | R\$ 2.125,52 | R\$ 3.256,78 | R\$ 10.996,78 | Os autores | Os autores |
| TC | R\$ 27.342,00 | R\$ 22.506,64 | R\$ 37.089,00 | Os autores | Os autores |
| ECT | R\$ 30.125,79 | R\$ 25.290,43 | R\$ 34.961,16 | Os autores | Os autores |
| ACT | R\$ 37.011,05 | R\$ 30.563,90 | R\$ 43.458,20 | Os autores | Os autores |
| ACT Semanal | R\$ 168.557,89 | R\$ 136.049,77 | R\$ 201.066,01 | Os autores | Os autores |

Fonte: Os autores (2020).

Observações: Preços CMED (Anvisa, 2020), posologia segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

IV: intravenosa; VO: via oral; R\$: reais; mg: miligrama; kg: quilograma; N/A: não se aplica.

IBGE, 2008 (IBGE, 2008); Fleury (Fleury, 2020).

Foram realizadas simulações (1.000x) e, então, calculadas as medianas de custo incremental e razão custo-efetividade incremental (ICER) para cada esquema de QT isoladamente e seus cenários de distribuição de prescrição homogênia (chances iguais de prescrição entre os seis esquemas de QT) e de intenção médica (prescrição proporcional ao ocorrido no estudo) (Figura 1).

Perspectiva da análise de custo-efetividade

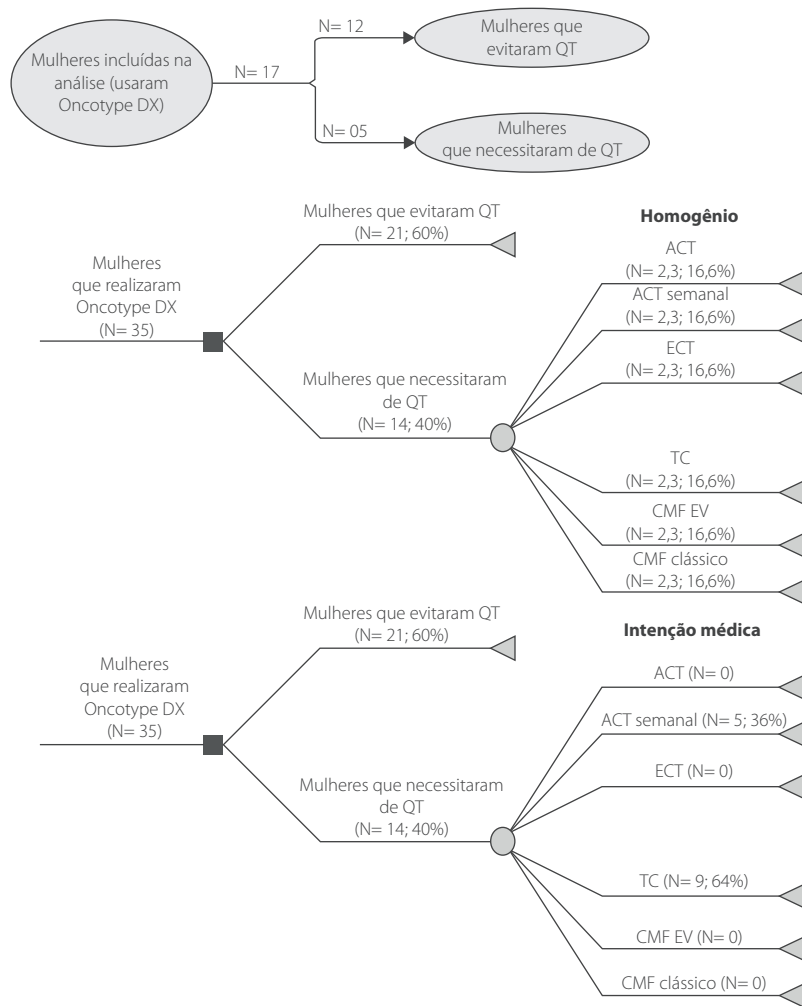
As análises foram realizadas na perspectiva de uma operadora de saúde suplementar e podem ser adaptadas para outras operadoras e também para a perspectiva do sistema público de saúde.

Análise de custo-efetividade

Foram calculadas as despesas totais dos ciclos de QT, somando-se os custos diretos com as apresentações das drogas, a partir dos PFs da CMED atualizada em 18 de setembro de

2020 (Anvisa, 2020), acrescidos dos impostos regionais, que somam 18% (PF + 18%), custo de infusão de medicamentos (mediana praticada na saúde suplementar), referenciadas em um estudo brasileiro (Kashiura *et al.*, 2018): taxa para infusão intravenosa, no valor de R\$ 103,50, e subcutânea, no valor de R\$ 9,00; já a taxa de administração de medicamentos via oral consideramos como isenta de custos (R\$ 0). O preço-base do exame genético Oncotype DX® foi estimado em R\$ 15.000,00 (Fleury, 2020), já com a taxa de coleta adicionada (Tabela 2).

Quando necessário, é utilizada a fórmula [*Superfície Corpórea (m²) = 0,007184 x (Altura (cm))^{0,725} x (Peso (kg))^{0,425}*] (Du Bois & Du Bois, 1989) para estimar a superfície corpórea, a qual é base para algumas posologias. Não foram considerados honorários médicos ou outras taxas que pudessem agregar ao custo total do tratamento. A evolução do *market share* não é aplicável nesse estudo.



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 1. Árvore de decisão de acordo com as distribuições de uso de quimioterapia.

Não foram estimados custos com efeitos colaterais dos medicamentos ou outros custos associados com perda de dias de trabalho ou qualidade de vida.

Teste de 21 genes x comparador

Em um cenário em que não houvesse esse exame de auxílio diagnóstico, de acordo com a rotina da saúde suplementar local, todas as pacientes receberiam QT, mas não realizariam o exame genético. Já com a inserção do teste de 21 genes na rotina, há a possibilidade de realizar o exame em casos com critérios de inclusão e, para casos de baixo risco de recorrência, evitar de prescrever QT.

Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado para esta análise foi da administração completa dos esquemas quimioterápicos com seus ciclos de QT, ou seja, menor que um ano, e, portanto, o uso da taxa de desconto não foi necessário.

Resultados

Um total de 35 pacientes diagnosticadas com câncer de mama foi incluído no estudo, e o critério para inclusão foi a realização do teste de 21 genes no período avaliado. A média de idade e o desvio-padrão foram de $54,63 \pm 10,40$ anos, com variação entre 33 e 74 anos de idade. O período de inclusão para esta análise foi entre 31/01/2020 e 30/12/2020 (11 meses). Todos os casos foram incluídos e não houve perdas no seguimento.

De todas as mulheres incluídas no estudo, 71,43% (n = 25) possuíam 51 anos ou mais e 28,57% (n = 10) tinham entre 18 e 50 anos. Os escores de risco de recorrência obtidos pelos exames do Oncotype DX[®] foram de 17,2% (n = 6) para resultados maiores que 31, 22,8% (n = 8) para valores na faixa de 26-31 e 60,0% (n = 21) para resultados entre zero e 25 (Tabela 1). Com acesso a esses escores, juntamente com a avaliação clínico-

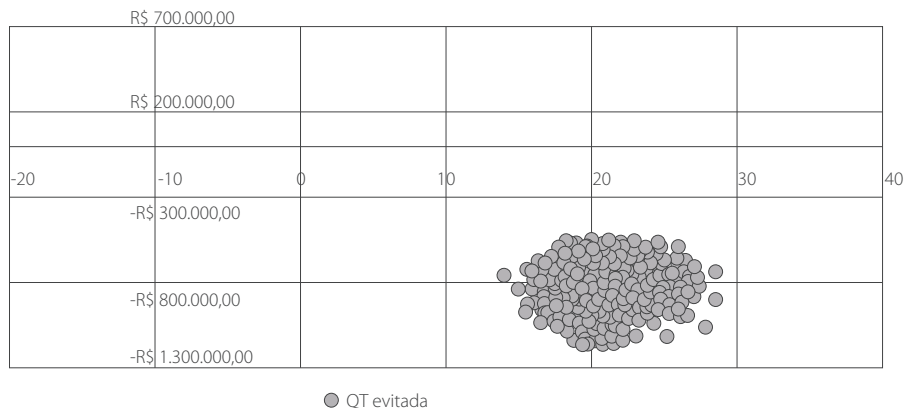
-laboratorial, os médicos decidiam sobre o risco-benefício de um tratamento quimioterápico (Tabela 2).

Cenário comparador (cenário sem o teste de 21 genes)

Os custos-bases por tratamentos quimioterápicos foram de R\$ 2.125,52 (CMF EV), R\$ 2.125,52 (CMF Clássico), R\$ 27.342,00 (TC), R\$ 30.125,79 (ECT), R\$ 37.011,05 (ACT) e R\$ 168.557,89 (ACT Semanal). Esses custos englobam os custos diretos com medicamento e taxa de infusão, baseados nas posologias da Diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2019), considerando um peso mediano de 63,8 kg e uma altura mediana de 161,2 cm, estimada para mulheres adultas habitantes da região Sul do Brasil (IBGE, 2008) (Tabela 2).

Assim, geraria um custo incremental mediano de R\$ -813.765,87 para 21 mulheres no grupo não submetido à quimioterapia (NQT), demonstrado no gráfico (Figura 2) de análise probabilística para o tratamento das 35 mulheres (QT e NQT), considerando um cenário com uma chance homogênea de uso entre os seis esquemas quimioterápicos [ACT (16,6%), ACT Semanal (16,6%), ECT (16,6%), TC (16,6%), CMF EV (16,6%) e CMF Clássico (16,6%)], como demonstrado na árvore de decisão com distribuição homogênea de prescrição de QT (Figura 1), sendo uma ICER de R\$ -38.865,26 por QT evitada.

Já na observação do ocorrido neste estudo de mundo real e seguindo as prescrições do grupo QT, a distribuição do uso dos esquemas adjuvantes extrapolados na hipótese da indisponibilidade do uso do teste de 21 genes seria de 0% para o ACT, 36% para ACT semanal, 0% ECT, 64% para TC, 0% para CMF EV e 0% para CMF clássico, como demonstrado na árvore de decisão com distribuição intenção médica de prescrição de QT (Figura 1). Estimam-se, assim, um custo incremental mediano de R\$ -1.945.448,88 para 21 NQT e um ICER de R\$ -92.403,25 por QT evitada (Figura 3).



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

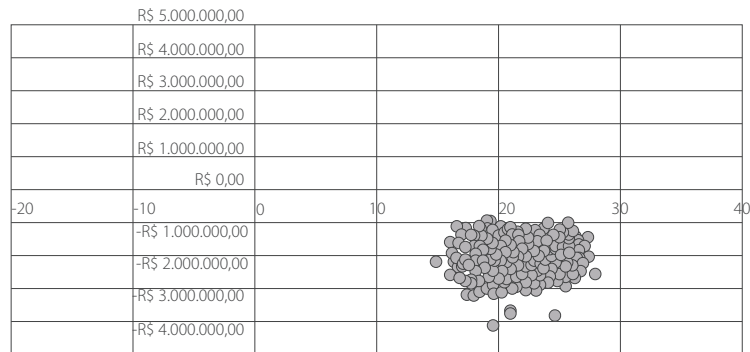
QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 2. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) de prescrição de acordo com a distribuição homogênea de 17% de uso para cada esquema quimioterápico (ACT, ACT Semanal, ECT, TC, CMF EV e CMF Clássico VO).

De modo adicional, foram realizadas análises de sensibilidade de determinística (DSA) e probabilística (PSA), em cenário de uso exclusivo de uso, para cada esquema terapêutico quimioterápico (ACT, ACT semanal, ECT, TC, CMF EV e CMF clássico VO), nos quais

observamos que as medianas dos potenciais custos incrementais com o uso do teste de 21 genes variaram de R\$ -6.488.207,56 a R\$ 443.485,26 e ICER entre R\$ -310.211,33 e R\$ 21.200,41, dependendo do esquema de QT escolhido (Figuras 4 a 15).

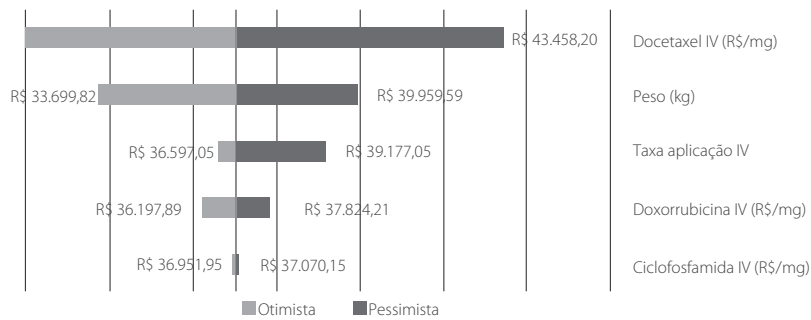


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 3. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) de prescrição de acordo com a distribuição segundo a intenção médica de uso dos esquemas quimioterápicos (0% ACT, 36% ACT Semanal, 0% ECT, 64% TC, 0% CMF EV e 0% CMF Clássico VO).

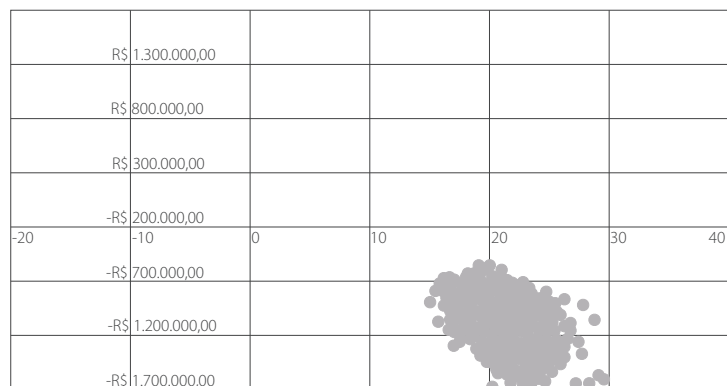


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 4. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ACT.

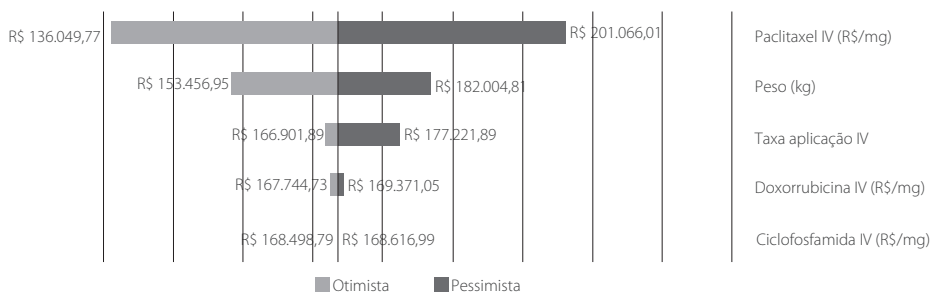


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 5. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ACT.

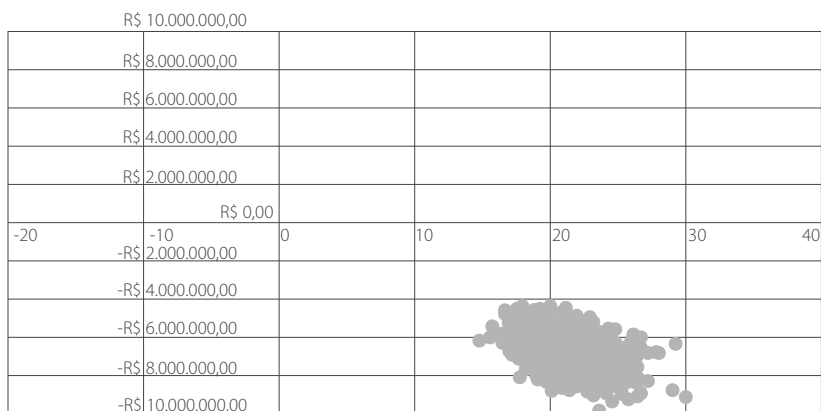


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 6. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ACT Semanal.

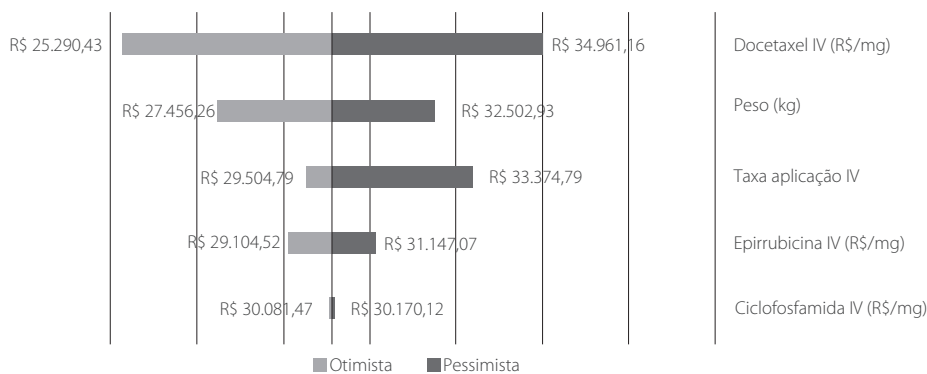


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT Semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 7. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ACT Semanal.

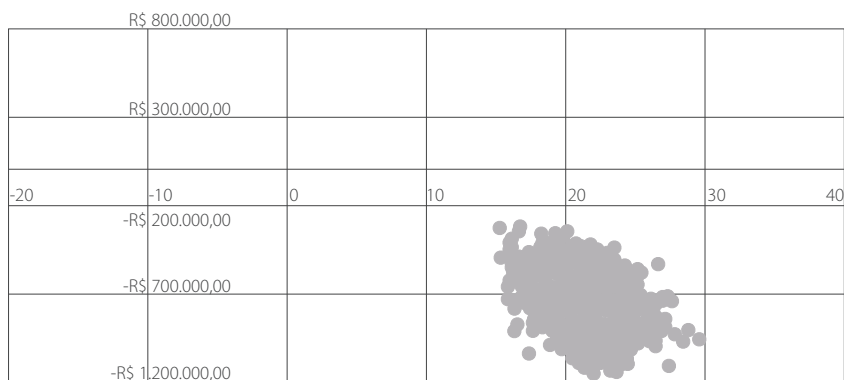


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 8. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico ECT Semanal.

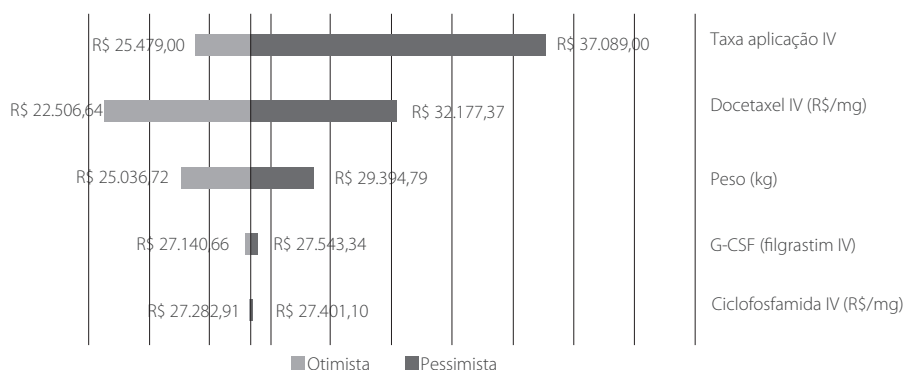


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorrubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorrubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 9. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ECT.

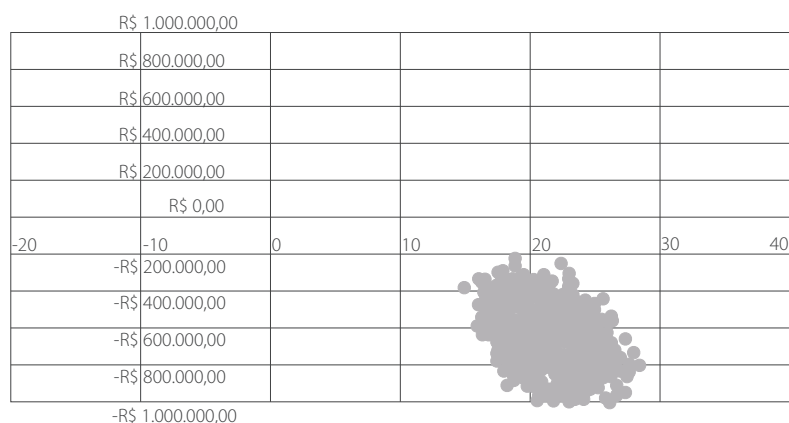


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 10. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico TC.

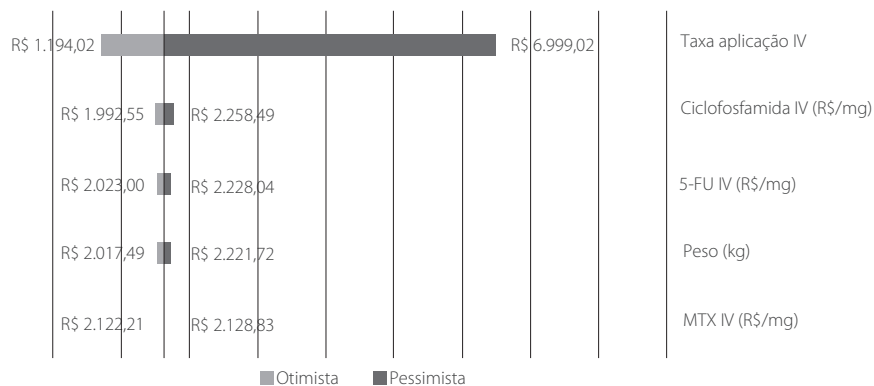


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 11. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico TC.

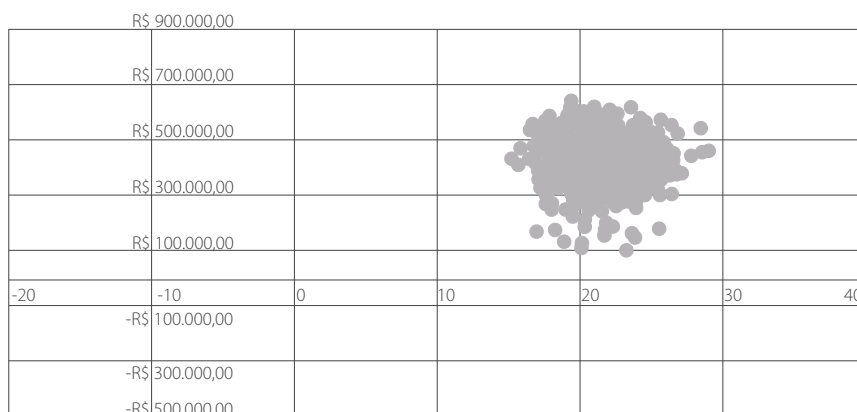


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 12. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico CMF EV.

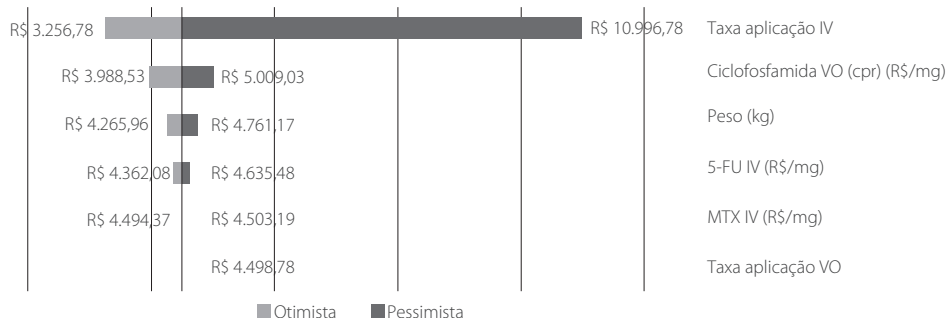


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida intravenosa + docetaxel intravenoso; ACT semanal: doxorubicina + paclitaxel intravenoso + docetaxel intravenoso; ECT: epirrubicina + docetaxel intravenoso; TC: ciclofosfamida intravenosa ± estimuladores de colônia; CMF EV: ciclofosfamida oral + metotrexato intravenoso; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 13. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico ECT.

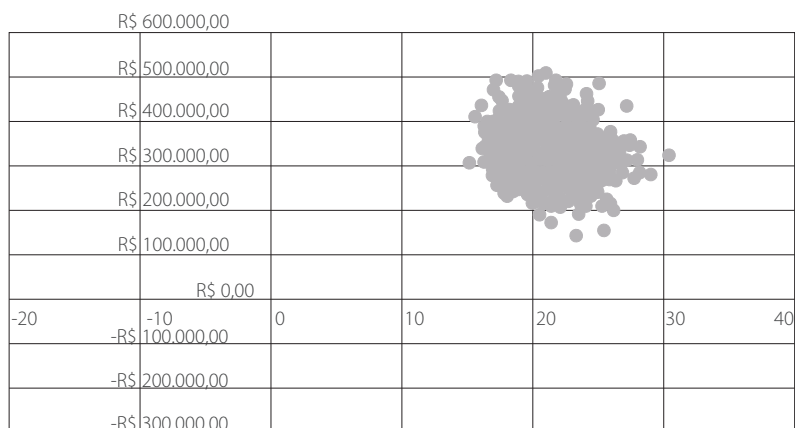


Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 14. Análise de sensibilidade determinística (DSA) do tratamento quimioterápico CMF Clássico VO.



Observações: Esquemas quimioterápicos segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2019).

QT: quimioterapia; CMF Clássico VO: ciclofosfamida intravenosa + metotrexato intravenoso.

Fonte: Os autores (2021).

Figura 15. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística (PSA) para uso exclusivo do tratamento quimioterápico CMF Clássico VO.

Discussão

Este é o primeiro estudo de custo-efetividade do uso de um teste de 21 genes na prática clínica na saúde suplementar brasileira, que tem sua relevância ressaltada pela escassez de recursos econômicos no setor e pelo elevado patamar de inflação constatado no mercado de saúde (Garcia *et al.*, 2013).

É importante colocar em um estudo de custo-efetividade os principais fatores determinantes na precificação dos produtos em análise. O primeiro ponto a ser apontado é o papel dos órgãos reguladores oficiais; a CMED foi criada em 2003 por meio da Lei nº 10.742 /2003, que extinguiu o órgão regulatório antecessor, denominado Câmara de Medicamentos (CMED) (Brasil, 2011). A CMED tem como atribuições: a) autorizar preços de entrada para medicamentos novos no mercado brasileiro; e b) acompanhar o mercado e autorizar reajustes de preços para medicamentos já comercializados (Brasil, 2011). Além desse ponto, existem variações nas tributações regionais, questões estratégicas das empresas produtoras e distribuidoras, além de negociações e interesses individuais de cada operadora de saúde.

A questão da redução de custos em saúde aumenta sua importância perante as estimativas de expectativa de vida da população. Entre 1940 e 2015, a expectativa de vida ao nascer no Brasil aumentou cerca de 30 anos: de 45,5 anos, em 1940, para 75,5 anos, em 2015. Na última pesquisa (2018), essa expectativa passou para 76,3 anos (IBGE, 2019). Projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam que essa expectativa alcance os 80 anos em 2042, e em 2060, chegaria aos 81,2 anos, data na qual os idosos representarão, aproximadamente, 33% de toda a população residente no país. Com o aumento da população idosa, os países serão obrigados a investir suas receitas de forma cada

vez mais efetiva, a fim de proporcionar os cuidados de saúde necessários para toda a população. Desse modo, a redução de custos com uso de ferramentas de genética como o teste de 21 genes constitui uma oportunidade de controle de custos, ao mesmo tempo em que a acessibilidade a esse tipo de terapêutica é assegurada (Rouzier *et al.*, 2013).

De maneira geral, as informações obtidas por uma revisão sistemática realizada por Rouzier *et al.* (2013) mostraram que a realização do exame foi custo-efetivo em diversos cenários. O estudo contou com avaliações de custo-efetividade e impacto orçamentário realizados em alguns países, como Austrália, Canadá, Estados Unidos das Américas, Hungria, Irlanda, Israel, Japão, Reino Unido e Singapura, entre os anos de 2002 e 2012. Esses dados corroboram os encontrados no presente estudo, no qual se identificou um ICER de R\$ -38.727,42 por QT evitada, considerando um cenário com uma chance homogênea de uso entre os seis esquemas quimioterápicos.

A introdução do teste de 21 genes na listagem de tecnologias aprovadas pelas operadoras permitirá uma melhora da qualidade de vida de muitas pacientes, por evitar QT, e assim também evitar eventos adversos da QT (Bertolazzi *et al.*, 2015). Além disso, há economia de valores consideráveis para o sistema de saúde privado, independentemente da sua inclusão no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Apesar de não ser alvo deste estudo, provavelmente o sistema público de saúde também poderia se beneficiar dos resultados obtidos.

Como limitações deste estudo, podemos destacar que não há garantia de que o período analisado seja representativo da realidade futura, por causa da obtenção transversal dos dados. Outro ponto a destacar são os preços CMED usados nos cálculos, os quais são os valores máximos de venda pelo fabricante e, assim, dependendo do desconto obtido em negociações, tanto do teste de 21 genes quanto dos

quimioterápicos, os resultados obtidos podem ser diferentes ou contrapor os resultados apresentados nesse estudo. Além disso, vale ressaltar que os custos dependem de fatores locais e, portanto, podem dificultar a generalização para outras operadoras. Avaliações sobre os eventos adversos evitados com dados de mundo real também fugiram do escopo deste estudo. Não foram analisados eventuais custos indiretos, assim como não houve análise de qualidade de vida das pacientes envolvidas.

Para mitigar esses vieses, os autores elaboraram uma calculadora com análise de sensibilidade determinística e probabilística, na qual consideraram variáveis como preço dos medicamentos que compõem os esquemas quimioterápicos, peso, taxas de aplicação, entre outras. Assim, oportuniza-se a inserção de valores para o cenário de cada instituição, o que viabiliza a análise personalizada para cada realidade da saúde suplementar brasileira.

Embora ainda haja relutância para a prescrição de exames genéticos não listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, o teste de 21 genes apresenta-se como uma alternativa que pode evitar custos para o sistema de saúde, ao mesmo tempo que também evita QTs desnecessárias, atendendo ao aumento de demanda gerado pelo crescimento na incidência de pacientes com câncer de mama.

Conclusões

O uso de um painel genético de 21 genes para câncer de mama auxiliou na classificação de risco e decisão sobre o início da terapia e trouxe benefícios econômicos à instituição pagadora e, potencialmente, ao paciente, por evitar eventos adversos relacionados à QT, o que reflete diretamente na qualidade de vida das pacientes. Sendo assim, a análise econômica apresentada por este estudo aponta o uso dos testes de 21 genes como uma alternativa terapêutica sustentável em relação ao tratamento do câncer de mama, no cenário de redução de custos para a saúde suplementar no Brasil.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Unimed Curitiba pelo apoio ao desenvolvimento de pesquisa e inovação.

Referências bibliográficas

- Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2020. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Accessed on: Jan 18, 2021.
- Bertolazzi L, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA, et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. *Rev Arq Ciênc Saúde*. 2015;22(3):84-90.
- Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. Brasília. Publicado no DOU de 18 de novembro de 2011.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. [S.l.]: Oxford University Press; 2005. Available from: <https://econpapers.repec.org/RePEc:oxp:obooks:9780198529453>. Accessed on: Jan 8, 2021.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
- Fleury. Teste Oncotype DX® para Câncer de Mama Invasivo. 2020. Available from: <https://www.fleurygenomica.com.br/exames/Oncologia/OncotypeMama>. Accessed on: Jan 8, 2021.
- Garcia LP, Sant'Anna AC, Magalhães LCG, Freitas LRS, Aurea AP. Gastos das famílias brasileiras com medicamentos segundo a renda familiar: análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2002-2003 e de 2008-2009. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(8):1605-16.
- Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4(37).
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Em 2018, expectativa de vida era de 76,3 anos. 2019. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/26104-em-2018-expectativa-de-vida-era-de-76-3-anos>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Accessed on: Feb 1, 2021.
- Kashiura D, Souza PVS, Santos HT, Nardi EP, Sá AB, Santos BR, et al. Modelo de impacto orçamentário do rituximabe subcutâneo comparado ao intravenoso no tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD-20 positivo, no sistema de saúde suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(3):255-61.
- Kip M, Monteban H, Steuten L. Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX® versus current clinical practice from a Dutch cost perspective. *J Comp Eff Res*. 2015;4(5):433-45.
- McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2763-70.
- Raldow AC, Sher D, Chen AB, Recht A, Punglia RS. Cost effectiveness of the Oncotype DX DCIS score for guiding treatment of patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2016;20;34(33):3963-8.
- Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):621-37.
- SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Carcinoma de mama: Adjuvância. 2019. Available from: https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf. Accessed on: Feb 3, 2021.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
- WHO – World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed on: Feb 3, 2021.

Condutas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil

Clinical practice and barriers in familial transthyretin-related amyloidotic polyneuropathy (FAP) care in Brazil

Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira¹, Roberta Arinelli Fernandes¹, Ellen Cristina Alves de Paula², Anderson Luiz Machado Freitas³, Denise Batista Nunes⁴, Ana Elisa Rodrigues Marangon⁵, Deilys Gonzalez Vazquez⁵, Karyn Regina Jordão Koladicz⁶

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p128-35

Palavras-chave:

amiloidose familiar, neuropatias amiloides familiares, inquéritos e questionários, conduta do tratamento medicamentoso

Keywords:

familial amyloidosis, familial amyloid neuropathies, surveys and questionnaires, medication therapy management

RESUMO

Objetivo: Identificar as condutas terapêuticas e a variabilidade na prática clínica, assim como necessidades não atendidas e barreiras para a adequada assistência a pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR), no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal, por meio de questionário semiestruturado *on-line* enviado por *e-mail*. Foram incluídos médicos com experiência no manejo clínico-assistencial de pacientes com PAF-TTR no Brasil. O questionário foi composto por 30 questões envolvendo características gerais da população brasileira com PAF-TTR, características das escolhas terapêuticas e da falha, definições de progressão de doença e estadiamento, e métodos para mensuração do impacto na qualidade de vida. **Resultados:** Seis profissionais responderam ao inquérito. Quanto ao diagnóstico e à classificação da doença, houve consenso quanto ao uso de quadro clínico associado a testagem genética para o diagnóstico, e foram considerados adequados os critérios de Coutinho e do Ministério da Saúde, apesar de serem pouco úteis na avaliação da progressão da doença. Entre os especialistas, 83,3% entendem que a terapia atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) atende às necessidades dos pacientes no estágio I da doença, entretanto todos os especialistas apontam necessidades assistenciais não atendidas, uma vez que esse medicamento não possui benefício definido para os estágios II e III da doença. A progressão da doença é definida como qualquer novo sintoma ou piora daqueles preexistentes, não sendo necessária modificação no estágio da doença para caracterizar tal evento. **Conclusões:** A condução deste estudo permitiu a identificação de aspectos importantes para auxiliar no entendimento da prática clínico-assistencial no país e das necessidades em saúde desses pacientes.

ABSTRACT

Objective: To identify therapeutic approaches and variability in clinical practice, as well as unmet needs and barriers to adequate care for patients with familial transthyretin-related amyloidotic polyneuropathy (FAP) in Brazil. **Methods:** Cross-sectional study using an online semi-structured questionnaire sent by email. Physicians with experience in the clinical-care management of patients with FAP in Brazil were included. The questionnaire consisted of 30 questions involving general characteristics of the Brazilian population with FAP; characteristics of therapeutic choices and failure; definitions of disease progression and staging; and methods for measuring the impact on quality of life. **Results:** Six professionals responded to the survey. As for the diagnosis and classification of

Recebido em: 30/06/2021. Aprovado para publicação em: 03/08/2021.

1. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil.
2. Gerente de Acesso ao Mercado, PTC Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
3. Diretor de Acesso ao Mercado, PTC Farmacêutica do Brasil, Brasília, DF, Brasil.
4. Diretora associada de Assuntos Médicos, PTC Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
5. Gerente de Assuntos Médicos, PTC Farmacêutica do Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
6. Diretora executiva de Assuntos Médicos, PTC Farmacêutica do Brasil, SC, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: ORIGIN Health Company

Congresso: O presente estudo não foi apresentado em nenhum congresso.

Financiamento: Este estudo teve apoio financeiro da PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. para sua realização.

Autor correspondente: Ellen Cristina Alves de Paula. Rua Castilho, 392, 17º andar, Brooklin, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04568-010. Telefone: (11) 99477-3969. E-mail: epaula@ptcbio.com

the disease, there was a consensus regarding the use of a clinical picture associated with genetic testing for the diagnosis and, as appropriate, the criteria proposed by Coutinho and the Ministry of Health, although not very useful in evaluating the progression of the disease. 83.3% of experts understand that the therapy currently available in the SUS meets the needs of patients in stage I of the disease, however, all experts point out unmet care needs, since this drug has no defined benefit for stages II and III of the disease. Disease progression is defined as any new symptom or worsening of pre-existing ones, and no change in the stage of the disease is necessary to characterize such an event. **Conclusions:** The conduction of this study allowed to identify important aspects to a better understanding of the clinical care practice in the country and unmet needs of these patients.

Introdução

A amiloidose hereditária associada à transtirretina, também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR), é uma doença rara, genética, de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene TTR. Essas mutações levam à produção da proteína TTR em conformação instável, formando fibras amiloides que se depositam em diversos tecidos e órgãos, sendo a PAF-TTR uma doença multissistêmica e progressiva. Dentre as principais manifestações, destacam-se o declínio na capacidade funcional e motora, as disfunções cardiovasculares, gastrointestinais, renais e oculares, e o grande impacto na autonomia e na qualidade de vida de pacientes e cuidadores (Adams *et al.*, 2016; Adams *et al.*, 2021). Além disso, é uma doença fatal – quando não tratada, a sobrevida média desde o início da doença varia de 6 a 12 anos (Coelho *et al.*, 2013).

De acordo com as manifestações apresentadas, os pacientes com PAF-TTR podem ser classificados em diferentes estágios da doença (Pinto *et al.*, 2018). Uma classificação amplamente utilizada é a de Coutinho e colaboradores, que categoriza a doença em três diferentes estágios, de acordo com os seguintes critérios: (i) estágio I: neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores, dor e sensibilidade térmica gravemente prejudicadas, com sensibilidade ao toque leve e propriocepção relativamente poupadas (dissociação sensorial), comprometimento motor leve e deambulação sem a necessidade de dispositivos de auxílio à locomoção; (ii) estágio II: necessidade de dispositivos de auxílio à locomoção (andadores ou bengalas), neuropatia atingindo membros superiores e tronco, amiotrofia em membros inferiores e superiores e comprometimento motor moderado; e (iii) estágio III: estágio terminal, acamado ou em uso de cadeira de rodas, neuropatia sensorial, motora e autonômica grave, afetando todos os membros. No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (Brasil, 2018b), documento do Ministério da Saúde do Brasil, a classificação utilizada é a do Consenso Europeu, que se baseou no estadiamento de Coutinho e no escore PND (*Polyneuropathy Disability Score*), de acordo com as seguintes características: (i) estágio 0: assintomático; (ii) estágio I/inicial: sintomatologia leve, ambulatorial, limitada aos membros inferiores, e escores PND I (distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada) e

II (dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala); (iii) estágio II/intermediário: sintomas moderados, deterioração neuropática adicional, ambulatorial, mas requer assistência, escores PND IIIa (necessária uma bengala ou muleta para deambulação) e IIIb (necessárias duas bengalas ou duas muletas para deambulação); (iv) estágio III/avançado: sintomatologia grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada, e escore PND IV (paciente confinado à cadeira de rodas ou cama). O estadiamento da doença é importante para avaliar o prognóstico dos pacientes e guiar a escolha do manejo mais adequado (Adams *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2018; Plante-Bordeneuve, 2018).

O transplante hepático foi o primeiro tratamento proposto para pacientes em estágios iniciais da PAF-TTR, sendo associado com aumento da expectativa de vida em comparação à história natural da doença (Ericzon *et al.*, 2015). Em relação ao tratamento farmacológico, importantes avanços ocorreram nas últimas décadas. O primeiro medicamento desenvolvido foi o tafamidis, um estabilizador da proteína TTR indicado para pacientes em estágio I da doença sem transplante prévio. Entretanto, não há dados para suportar o uso desse medicamento no tratamento de pacientes em estágio mais avançado da doença (Adams *et al.*, 2016; Pinto *et al.*, 2018; Brasil, 2018a). Mais recentemente, foram desenvolvidos os silenciadores de mRNA inotersena e patisirana, que bloqueiam a tradução da proteína TTR e são indicados para o tratamento de pacientes em estágios I e II ou sem resposta ao tafamidis (Benson *et al.*, 2018; Adams *et al.*, 2018).

Atualmente, o único medicamento aprovado para comercialização no Brasil é o tafamidis. Inotersena e patisirana são registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), porém ainda não estão disponíveis para comercialização. O tafamidis também está incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo recomendado para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio I sem transplante hepático prévio (Brasil, 2018a). Pacientes em estágios mais avançados da doença e pacientes que não respondem ao tratamento com tafamidis não possuem tratamento farmacológico disponível no Brasil. Esse fato evidencia importantes necessidades médicas não atendidas para pacientes com PAF-TTR no Brasil.

Informações sobre as práticas clínico-assistenciais no manejo de pacientes com PAF-TTR no país são escassas. A avaliação da prática clínica por meio da percepção de especialistas

e da contextualização de cenários é um passo importante no processo de avaliação de novas tecnologias em saúde, uma vez que pode apontar necessidades relacionadas ao acesso do paciente ao tratamento em questão, tornando-se parte importante na etapa inicial do processo de incorporação nos sistemas de saúde. Dessa forma, considerando a escassez de informações na literatura atual, os recentes avanços e os desafios no cuidado desses pacientes, o objetivo do presente estudo foi identificar as condutas terapêuticas e a variabilidade na prática clínica, assim como necessidades não atendidas e barreiras para a adequada assistência a esses pacientes no contexto nacional.

Métodos

Delineamento

Estudo transversal identificando a prática clínico-assistencial de médicos que tratam pacientes com PAF-TTR por meio de inquérito *on-line*, conduzido entre outubro de 2020 e fevereiro de 2021.

Amostra/critérios de inclusão

Participantes elegíveis consistiam em médicos com experiência no manejo clínico-assistencial de pacientes com PAF-TTR no Brasil, seja em serviços públicos e/ou privados.

Os profissionais foram identificados a partir de publicações na literatura científica, comunicados de imprensa e contato com líderes de opinião. Esses profissionais foram contatados por telefone e correio eletrônico para a confirmação de critérios de elegibilidade. Se elegíveis, questionários semiestruturados foram enviados por *e-mail*, com o prazo-limite de duas semanas para resposta. Os participantes não foram informados sobre a fonte de financiamento do estudo, e o patrocinador não teve envolvimento no processo de identificação e recrutamento deles.

Ética

Todos os respondedores consentiram em participar do estudo. Considerando que não foram coletados dados individualizados de pacientes, apenas a opinião dos profissionais e suas percepções com sua casuística, não foi necessária a aprovação do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa.

Descrição do instrumento

O questionário foi composto por 30 questões, estruturadas nas seguintes seções: características gerais da população brasileira com PAF-TTR; características das escolhas terapêuticas e da falha; definições de progressão de doença e estadiamento; e métodos para mensuração do impacto na qualidade de vida. As questões são apresentadas no quadro 1.

Quadro 1. Estrutura do questionário aplicado no estudo

| Características da população brasileira com PAF-TTR |
|--|
| 1. Como é feito o diagnóstico da doença no Brasil, atualmente? Assinale todas as alternativas cabíveis. a. Eletroencefalografia b. Biópsia c. História familiar d. Teste genético para comprovar a mutação em TTR e. Quadro clínico |
| 2. Você costuma acompanhar os seus pacientes com PAF-TTR em conjunto com outras especialidades (atendimento multidisciplinar)? 2.1 Se sim, como funciona essa conduta multidisciplinar? |
| 3. Qual a idade média ao diagnóstico dos pacientes com PAF-TTR no Brasil? |
| 4. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da PAF, proposto pelo Ministério da Saúde em 2018, a doença pode ser classificada de acordo com os critérios expostos no PCDT. Você concorda com esses critérios? Se não concorda, qual seria o critério ideal na sua opinião? |
| 5. O que você entende como estágio inicial e intermediário da doença? |
| 6. Como se dividem os pacientes, de acordo com a classificação proposta pelo PCDT, na sua prática clínica? (informar em porcentagem). |
| 7. Ainda sobre a classificação da doença, Pinto e colaboradores (2018), no Consenso Brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da PAF-TTR, recomendam a utilização dos critérios propostos por Coutinho. Você concorda com esses critérios? Se não concorda, qual seria o critério ideal na sua opinião? |
| 8. Como se dividem os pacientes, de acordo com a classificação proposta pelo Consenso Brasileiro, na sua prática clínica? |
| 9. Insira abaixo quaisquer outras informações que julgue necessárias em relação a diferentes características da população brasileira com diagnóstico de PAF-TTR. |
| Características das escolhas terapêuticas e da falha |
| 10. Atualmente, como o paciente com PAF-TTR é tratado, considerando as diferentes classificações da doença baseado no PCDT, no contexto da saúde pública (SUS)? |
| 11. Atualmente, como o paciente com PAF-TTR é tratado, considerando as diferentes classificações da doença, no contexto da saúde privada? |

Características da população brasileira com PAF-TTR

12. Sendo o tafamidis o único medicamento incorporado no SUS, você entende que ainda existem perfis de pacientes que não são atendidos por essa opção terapêutica? Se sim, quais seriam esses perfis?
13. Para qual perfil de pacientes você indicaria um silenciador como primeira opção terapêutica? Responda com base na sua prática clínica.
14. Como você avaliaria a eficácia relativa de um estabilizador *versus* silenciador gênico no tratamento de pacientes em estágio II de Coutinho?
15. Você considera que a terapia atualmente contemplada no PCDT atende em plenitude a todos os perfis de pacientes classificados como estágio I de Coutinho?
16. Você considera que os dados de eficácia publicados de tafamidis são suficientes para a tomada de decisão por essa terapia para pacientes em estágio II (Coutinho)?
17. O que, na sua opinião, caracteriza falha terapêutica ao tafamidis e em que momento você consideraria a troca para um silenciador? Abaixo foram incluídos parâmetros descritos no PCDT em que são esperados benefícios com o uso do tafamidis. Descreva como você classificaria a falha em cada critério e em que momento a troca para o silenciador seria necessária.
18. O que você considera como definição da falha terapêutica de um estabilizador? Quando você consideraria a troca para um silenciador?
19. Em uma escala de 0-100%, como você classificaria sua abertura para uma nova estratégia terapêutica para o manejo de pacientes com PAF-TTR no estágio I com falha terapêutica a tafamidis e estágio II no Brasil?
20. Insira abaixo quaisquer outras informações que julgue necessárias em relação às escolhas terapêuticas e falha na população brasileira com diagnóstico de PAF-TTR.

Definições de progressão de doença e estadiamento

21. O que você considera como progressão da doença?
22. Como você avalia a progressão da doença na sua prática clínica? Assinale todas as alternativas cabíveis.
23. No seu entendimento, as escalas de estadiamento hoje utilizadas (Coutinho e PND) avaliam adequadamente todos os possíveis acometimentos neurológicos causados pela doença?
24. Você entende que há necessidade de uma diretriz que defina as características da progressão da doença em pacientes com diagnóstico de PAF-TTR? Justifique.
25. Insira abaixo quaisquer outras informações que julgue necessárias em relação a definições de progressão da doença e estadiamento da população brasileira com diagnóstico de PAF-TTR.

Métodos para mensuração do impacto na qualidade de vida

26. O que caracteriza o impacto da PAF-TTR na qualidade de vida do paciente?
27. Como você mensura o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes, na sua prática clínica? Se utiliza alguma escala para validação, mencione-a.
28. Existem outras ferramentas de avaliação de qualidade de vida que você não utiliza na prática clínica, mas que você considera relevantes e mensuráveis? Assinale todas as alternativas cabíveis.
29. Você considera a melhora na qualidade de vida como um dos objetivos primários no tratamento de PAF-TTR no Brasil? Justifique.
30. De acordo com o seu conhecimento, você considera que a melhora na qualidade de vida dos pacientes pode ser entendida como um desfecho de eficácia do tratamento? Justifique.

Análise dos dados

Foi realizada análise quantitativa dos resultados por meio de estatísticas descritivas, como frequências, proporções, mediana e amplitude. Além disso, foi realizada análise qualitativa dos comentários realizados. O patrocinador não esteve envolvido com a análise dos dados.

Resultados

Quinze profissionais foram convidados para o presente estudo, dos quais seis responderam ao inquérito. Os motivos de não participação foram relacionados à inviabilidade de tempo ou por percepção de conflito de interesse decorrente da

sua participação em estudos clínicos, mesmo esse não sendo um fator excludente. O perfil dos respondedores e dos não respondedores está apresentado na tabela 1.

Processo diagnóstico e classificação da doença

A tabela 2 sumariza as percepções dos profissionais em relação ao diagnóstico e à classificação dos pacientes com PAF-TTR no Brasil.

Houve consenso entre os especialistas no uso de quadro clínico associado a testagem genética para o diagnóstico de PAF-TTR no Brasil; há variabilidade no entendimento sobre o uso de biópsia de nervo, que pode ter utilidade em casos duvidosos, para diagnóstico diferencial com outras polineu-

ropatias e de exames auxiliares inespecíficos, tal como a eletroneuromiografia. Há a percepção de redução do uso de biópsia devido ao maior acesso a exames genéticos.

Os participantes entendem como adequados os critérios propostos por Coutinho e pelo Ministério da Saúde, com

maior aceitabilidade para os critérios apresentados pelo Ministério da Saúde. Contudo, ressaltam que esses estágios são pouco úteis na avaliação da progressão da doença, uma vez que a mudança de estágio só ocorre após grande acúmulo de perdas. As definições apresentadas pelos especialistas

Tabela 1. Principais características dos respondedores e não respondedores

| | Respondedores (n = 6) | Não respondedores (n = 9) |
|--|-----------------------|---------------------------|
| | N (%) | N (%) |
| Sexo feminino | 1 (16,7) | 3 (33,3) |
| Região | | |
| Centro-oeste | 0 | 0 |
| Sudeste | 5 | 3 |
| Sul | 0 | 2 |
| Nordeste | 1 | 3 |
| Norte | 0 | 1 |
| Atuação | | |
| Saúde pública (Sistema Único de Saúde – SUS) | 6 (100) | 9 (100) |
| Saúde suplementar/prática privada | 4 (66,6) | 5 (55,6) |
| Especialidade | | |
| Neurologia | 5 (83,3) | 9 (100) |
| Genética médica | 0 | 0 |
| Outras | 1 (16,6) | 0 |

Tabela 2. Percepções dos profissionais sobre processo diagnóstico e classificação de PAF-TTR no Brasil

| | N (%) ou mediana (amplitude) |
|--|------------------------------|
| Recursos utilizados para diagnóstico de PAF-TTR no Brasil | |
| Quadro clínico | 6 (100) |
| Testagem genética | 6 (100) |
| História familiar | 5 (83,3) |
| Biópsia de nervo | 4 (66,7) |
| Eletroneuromiografia | 1 (16,7) |
| Profissionais que recomendam a utilização dos estágios clínicos de PAF-TTR | |
| Conforme Coutinho | 5 (83,3) |
| Conforme PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde | 6 (100) |
| Proporção de pacientes de acordo com apresentação clínica, conforme estágios apresentados no PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde | |
| Estágio 0 | 30 (15-30) |
| Estágio I | 35 (20-50) |
| Estágio II | 30 (10-3) |
| Estágio III | 10 (10-15) |
| Proporção de pacientes de acordo com apresentação clínica, conforme estágios propostos por Coutinho | |
| Estágio I | 50 (25-70) |
| Estágio II | 30 (15-40) |
| Estágio III | 12,5 (10-20) |

para estágios inicial e intermediário da doença estão em linha com as definições de estágio I e II, respectivamente, tanto conforme Coutinho quanto conforme o Ministério da Saúde.

Os especialistas relatam observar o diagnóstico sendo realizado majoritariamente em pacientes entre 30 e 40 anos de idade, com segundo pico de incidência em pacientes na sexta década de vida. Por fim, os especialistas salientam a inexistência de estudos populacionais amplos no Brasil sobre PAF-TTR e o desconhecimento da comunidade médica a respeito da condição, impactando em atraso diagnóstico.

Abordagem terapêutica

Todos os respondentes sinalizaram que na sua prática é realizado atendimento por equipe multidisciplinar. Contudo, na composição da equipe apenas foi sinalizado o envolvimento de outras especialidades médicas, como cardiologia, gastroenterologia, hematologia, nefrologia e oftalmologia, não sendo mencionadas áreas da saúde não médicas.

Sobre o tratamento farmacológico, o tafamidis é referido por todos os especialistas como alternativa terapêutica para o estágio I da doença. O tafamidis também é referido como alternativa terapêutica no estágio II da doença, tanto na saúde pública como suplementar, por 66,7% dos especialistas. Desses, dois especialistas referiram acesso a essa tecnologia por via judicial, uma vez que não está incorporado no SUS ou na saúde suplementar. Os silenciadores de mRNA (inotersena e patisirana), apesar de não possuírem autorização para comercialização no Brasil no momento do inquérito, foram sinalizados como alternativa terapêutica no estágio II da doença por 50% dos especialistas na saúde suplementar e

por apenas um (16,7%) especialista no sistema público. Além disso, um especialista (16,7%) considerou-os como alternativa para os estágios I e III na saúde suplementar. O transplante hepático parece ter uso bastante limitado, seja no SUS, seja na saúde suplementar (Tabela 3).

A maioria dos especialistas (83,3%) entendem que a terapia atualmente disponível no SUS atende às necessidades dos pacientes no estágio I da doença, salientando que o tafamidis pode ser utilizado nos tratamentos iniciais. Entretanto, todos os especialistas entendem que, com o tafamidis sendo o único medicamento incorporado no SUS, há necessidades assistenciais não atendidas, uma vez que esse medicamento não possui benefício definido para os estágios II e III da doença e que há pacientes que progridem na vigência de seu uso. Para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio II, quatro (66,7%) especialistas possuem a percepção de que os silenciadores de mRNA possuem eficácia superior à do tafamidis, enquanto um (16,7%) considera que eles possuem efetividade semelhante e um (16,7%) não possui opinião formada; todavia, os especialistas salientam a inexistência de estudos clínicos avaliando essa comparação. Os especialistas sinalizaram potencial uso preferencial dos silenciadores de mRNA em pacientes em estágio II e estágio I tardio, pacientes em deterioração clínica em vigência de uso de tafamidis e em pacientes com rápida evolução clínica. Os seguintes critérios foram mencionados como importantes para considerar falha terapêutica com o tafamidis e início de terapia com silenciadores de mRNA: a progressão da neuropatia periférica, o surgimento ou a piora de sintomas desautônômicos e a piora do *status* nutricional.

Tabela 3. Prática terapêutica de acordo com estágio da doença, no sistema público e na saúde suplementar

| Estágio | Tratamento | Sistema público | Saúde suplementar |
|---------|--|-----------------|-------------------|
| | | N (%) | N (%) |
| 0 | Sem tratamento farmacológico específico | 6 (100) | 6 (100) |
| | Estabilizador de TTR (tafamidis) | 0 | 0 |
| | Silenciadores de mRNA (inotersena ou patisirana) | 0 | 0 |
| | Transplante hepático | 0 | 0 |
| I | Sem tratamento farmacológico específico | 0 | 0 |
| | Estabilizador de TTR (tafamidis) | 6 (100) | 6 (100) |
| | Silenciadores de mRNA (inotersena ou patisirana) | 0 | 1 (16,3) |
| | Transplante hepático | 1 (16,3) | 1 (16,3) |
| II | Sem tratamento farmacológico específico | 0 | 0 |
| | Estabilizador de TTR (tafamidis) | 4 (66,7) | 4 (66,7) |
| | Silenciadores de mRNA (inotersena ou patisirana) | 1 (16,3) | 3 (50) |
| | Transplante hepático | 2 (33,3) | 1 (16,3) |
| III | Sem tratamento farmacológico específico | 6 (100) | 5 (83,3) |
| | Estabilizador de TTR (tafamidis) | 0 | 0 |
| | Silenciadores de mRNA (inotersena ou patisirana) | 0 | 1 (16,7) |
| | Transplante hepático | 0 | 0 |

Acompanhamento clínico

Todos os especialistas entendem progressão da doença como sendo qualquer novo sintoma ou piora de sintomas preexistentes, não sendo necessária modificação no estágio da doença para caracterizar progressão. Na prática clínica, os participantes relataram avaliar a progressão da doença principalmente pela capacidade de locomoção (83,3%), pelos distúrbios sensitivos (83,3%) e pelos distúrbios autonômicos (83,3%). Outros aspectos incluem a avaliação do estado nutricional (16,6%), questionários de qualidade de vida (16,6%), piora dos parâmetros analisados por testes como o SUDOS-CAN, CHEPS, OST (16,6%) e avaliação por exames complementares, como eletroneuromiografia, biópsia tecidual, eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia, função renal, entre outros (16,6%).

Todos os especialistas consideraram que melhoria na qualidade de vida é um objetivo primário no tratamento de PAF-TTR no Brasil, com cinco deles (83,3%) considerando como um desfecho de eficácia terapêutica. Entre os instrumentos relevantes para a avaliação, foram citados o mNIS+7, a Norfolk QOL-DN e o SF-36.

Quatro (66,7%) dos especialistas entendem que há necessidade de uma diretriz que defina as características da progressão da doença em pacientes com diagnóstico de PAF-TTR. Características mencionadas para essa diretriz foram: ser sensível, definir um protocolo mínimo de seguimento, definir falha terapêutica a partir de critérios objetivos e contemplar os aspectos multissistêmicos da doença.

Discussão

A PAF-TTR é uma doença crônica, multissistêmica e progressiva, possuindo importante impacto em morbimortalidade e na qualidade de vida de pacientes e seus cuidadores (Adams *et al.*, 2016; Adams *et al.*, 2021; Coelho *et al.*, 2013). Nesse inquérito, realizado com seis especialistas em PAF-TTR com atuação no SUS e na saúde suplementar no Brasil, foram identificados aspectos importantes para auxiliar no entendimento da prática clínico-assistencial no país e das necessidades em saúde desses pacientes.

Alguns avanços relacionados à prática assistencial foram identificados. O maior acesso à testagem genética favorece a identificação de casos novos, reduzindo também a necessidade de testes mais invasivos, como biópsias de nervo. Documentos recentes, como o PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde e o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico, Manejo e Tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina, ambos publicados em 2018, auxiliam na disseminação de informações sobre a doença para os profissionais de saúde, assim como reduzem a variabilidade na prática clínica (Pinto *et al.*, 2018; Brasil, 2018b). Além disso, recentemente, outros documentos, frutos de colaborações internacionais, vêm sendo desenvolvidos com o mesmo propósito (Adams *et al.*, 2021).

Contudo, ainda se observa grande parcela dos pacientes sendo diagnosticados em estágios mais avançados da doença: conforme relatado em nosso inquérito, cerca de metade dos pacientes apresenta doença em estágios intermediários ou avançados, no qual a abordagem farmacológica disponível é menos eficiente (Brasil, 2018b; Benson *et al.*, 2018; Adams *et al.*, 2018; Coelho *et al.*, 2012).

Sobre a prática prescritiva, identificamos alguns aspectos interessantes. Apesar da ausência de estudos avaliando o uso do tafamidis em pacientes com estágio II da doença, 66,7% dos especialistas referem utilizar esse medicamento na sua prática clínica para esses pacientes, provavelmente por esse ser o único medicamento atualmente disponível com indicação para uso em PAF-TTR. Digno de nota, o principal acesso a esse tratamento é dado por via judicial, uma vez que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec) aprovou o uso no SUS exclusivamente para pacientes em estágio I, explicitando a ausência de evidência de benefício em pacientes em estágios intermediários ou avançados (Brasil, 2018a). É compreensível, do ponto de vista clínico, o uso compassivo de medicamentos sem evidência na ausência de alternativas terapêuticas, mas deve-se considerar que essa prática está associada a custos e riscos de eventos adversos, sem a certeza de benefício para o paciente.

No Brasil, a abordagem terapêutica, até então limitada ao uso do tafamidis e ao transplante hepático em situações pontuais, passa a contar com uma nova classe de medicamentos: os silenciadores de mRNA. Inotersena e patisirana receberam recentemente a aprovação regulatória da Anvisa e a aprovação para comercialização está prevista para o segundo semestre de 2021. Os silenciadores de mRNA mostraram-se efetivos no tratamento de pacientes em estágio II da doença, que apresentou, inclusive, regressão de sintomas (Benson *et al.*, 2018; Adams *et al.*, 2018). Além disso, esses medicamentos mostraram-se associados a ganhos na qualidade de vida, algo não evidenciado nos estudos avaliando o tafamidis em PAF-TTR (Coelho *et al.*, 2012). Entendemos que os silenciadores de mRNA passarão naturalmente a ser utilizados no tratamento de pacientes com PAF-TTR no estágio II, assim como atenderão a outras necessidades, como o tratamento de pacientes não respondedores ao tafamidis. Todavia, permanecerá, como sinalizado pelos especialistas, a ausência de alternativas efetivas para o manejo de pacientes em estágio mais avançado (estágio III) de PAF-TTR.

Outro ponto importante é a diferente prática prescritiva observada no SUS e na saúde suplementar. Dois especialistas (33,3%) consideraram o uso dos silenciadores de mRNA apenas na prática privada, não considerando seu uso no SUS. Entendemos que há uma diferença de acesso entre esses sistemas, em especial devido ao diferente financiamento desses dois modelos; contudo, é importante atentar para potenciais inequidades e desenvolver alternativas que permitam adequada assistência da população.

Apesar de os atuais sistemas de classificação da doença – seja o proposto por Coutinho, seja o proposto pelo consenso europeu, adotado pelo Ministério da Saúde – terem alta aceitabilidade e auxiliarem na definição terapêutica inicial, eles possuem limitado uso no acompanhamento dos pacientes devido à sua baixa sensibilidade, não devendo ser utilizados isoladamente para a definição de progressão da doença e/ou falha terapêutica. Foi identificada elevada variabilidade no acompanhamento desses pacientes e nas métricas utilizadas para avaliar resposta terapêutica e progressão. A inexistência de parâmetros objetivos dificulta o manejo terapêutico, uma vez que não proporciona padronização para decisões quanto à interrupção ou troca de terapias. É digno de nota que todos os especialistas consideraram importante a utilização de métricas relacionadas à qualidade de vida, em linha com a busca por desfechos importantes para os pacientes.

Como limitações, é importante salientar o caráter exploratório do presente inquérito, com a aplicação de questionário não validado e obtenção de taxa de resposta de apenas 40% em relação aos profissionais convidados. Todavia, tendo em vista a ausência de outros dados referentes à prática de vida real no Brasil, a característica ultrarrara da doença e a modificação na dinâmica assistencial devido ao surgimento de nova classe terapêutica, o presente estudo proporciona informações interessantes para o entendimento da prática clínico-assistencial no cenário nacional, destacando as necessidades não atendidas e as barreiras para adequada assistência à população.

Conclusões

Apesar de avanços diagnósticos recentes, com maior acesso à testagem genética e publicação de diretrizes clínicas, ainda se observa grande parcela de pacientes com diagnóstico tardio da doença. Identificamos também várias necessidades terapêuticas não atendidas para a população com PAF-TTR no Brasil, com o tafamidis sendo a única alternativa terapêutica no momento, também sendo utilizado no tratamento para o estágio II, a despeito da inexistência de evidências científicas. Espera-se que os silenciadores de mRNA venham a ocupar a lacuna assistencial em pacientes em estágio II da doença e em pacientes não respondedores ao tafamidis, permanecendo a ausência de terapia específica para pacientes em estágio avançado. A adoção dessas tecnologias tenderá a ser mais rápida na saúde suplementar do que no SUS, poden-

do resultar em inequidades. A existência de diferentes estratégias terapêuticas gera a necessidade de parâmetros para avaliar a progressão clínica e a resposta ao tratamento, para os quais, atualmente, não há uma padronização. Há necessidade de definição de métricas para avaliação de progressão e resposta, devendo-se levar em consideração aspectos multissistêmicos da doença, como neuropatia periférica, sintomas desautonômicos, estado nutricional e qualidade de vida.

Referências bibliográficas

- Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(6):2109-22.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21.
- Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al.; European Network for TTR-FAP (ATTReNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília: Ministério da Saúde; 2018a. 43p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 22, de 2 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Brasília: Ministério da Saúde; 2018b. 26p.
- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76.
- Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
- Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG, França MC Jr, Gondim FAA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(9):609-21.
- Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018;265(4):976-83.

Custo-efetividade da vacina contra influenza quadrivalente baseada em células comparada com a trivalente baseada em ovo do Programa Nacional de Imunizações brasileiro

Cost-effectiveness of cell-based quadrivalent versus egg-based trivalent influenza vaccination in the Brazilian National Immunization Program

Isabella Ballalai¹, João Toniolo¹, Renato Kfour², Glaucia Vespa³, Cecilia Magneres⁴, Joaquin Mould-Quevedo⁵, Bernardo Pires⁶, Rodrigo Angerami⁷

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p136-44

Palavras-chave:

vacinas, custo-efetividade, influenza

RESUMO

Objetivos: Este estudo teve como objetivo avaliar desfechos clínico-econômicos associados à vacina contra influenza quadrivalente baseada em células (QIVc) versus a vacina trivalente atualmente utilizada (TIVe) para prevenção sazonal de influenza no Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro. **Métodos:** Um modelo estático de árvore de decisão foi usado. Considerou-se um total de 54.071.642 indivíduos vacinados em 2019; a circulação de influenza por subtipo foi baseada em dados de vigilância epidemiológica. A efetividade da vacina (EV) TIVe foi extraída de metanálises publicadas; já a EV relativa da QIVc foi retirada de um estudo observacional retrospectivo. A incompatibilidade antigênica da vacina com vírus circulantes foi baseada em fontes retrospectivas internacionais. O uso de recursos baseou-se em estudos do mundo real. Custos unitários foram retirados de tabelas-padrão publicados em 2019 em reais (BRL). **Resultados:** Substituir a TIVe pela QIVc pode evitar, anualmente, casos sintomáticos (452.065) e reduzir visitas ambulatoriais (118.735), hospitalizações (15.466), mortes (2.753), custos médicos (-BRL 46.677.357) e custos indiretos (-BRL 59.962.135). O número anual de anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALYs) pode aumentar em 96.129. Resultados de base a partir da perspectiva do pagador mostram uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de BRL 17.293/QALY e, da perspectiva da sociedade, o RCEI obtido foi de um ganho de BRL 16.669/QALY. Usando o Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro como um limiar (BRL 34.533/QALY), trocar a TIVe pela QIVc no PNI pode ser uma estratégia altamente custo-efetiva. **Conclusões:** O uso da QIVc pelo PNI tem potencial para ser altamente custo-efetivo tanto da perspectiva do pagador quanto da sociedade.

Keywords:

vaccines, cost-effectiveness, influenza

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to estimate health and economic outcomes associated to cell-based quadrivalent influenza vaccine (QIVc) versus current trivalent influenza vaccines (TIVe) for seasonal influenza prevention in the Brazilian National Immunization Program (NIP), from the societal and public payer perspectives. **Methods:** A 1-year static decision-tree model based on literature was used. 54,071,642 total vaccinated individuals in 2019 were considered; influenza subtype circulation was based on Brazilian epidemiologic data (2009-2019). TIVe vaccine effectiveness (VE) was

Recebido em: 09/03/2021. Aprovado para publicação em: 21/07/2021.

1. Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

2. Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil.

3. Seqirus Vaccines Ltd., São Paulo, SP, Brasil.

4. Seqirus S.A., Buenos Aires, Argentina.

5. Seqirus Vaccines Ltd., New Jersey, NJ, EUA.

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

7. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Seqirus Vaccines Ltd., NJ, EUA

Instituição onde trabalho foi executado: Seqirus Vaccines Ltd. (São Paulo, Brasil) e Kantar Health Division (São Paulo, Brasil).

Autor correspondente: Joaquin Mould-Quevedo. Seqirus Vaccines Ltd. 25 Deforest Avenue, Summit, NJ 07901, Estados Unidos da América. Telefone: +1 (908) 739-0174. Celular: +1 (908) 517-6456. E-mail: Joaquin.Mould-Quevedo@seqirus.com

extracted from a published meta-analysis and QIVc relative VE from an international retrospective observational study. A/H3N2 egg-adaptation and B mismatch to recommended strain were gathered from international retrospective sources. Resource use was obtained from real-world studies. Inputs were adjusted to influenza subtype and multiple age groups with Brazilian literature. Unit costs were retrieved from published standard tables in 2019 Brazilian Reais (BRL). **Results:** Replacing TIVe with QIVc, can annually avert symptomatic cases (452,065) and reduce outpatient visits (118,735); hospitalizations (15,466), deaths (2,753), overall medical direct costs (-BRL 46,677,357) and indirect costs (-BRL 59,962,135). The annual number of quality-adjusted life-years (QALYs) could be increased by 96,129. Base case results from the payer perspective show an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of BRL 17,293/QALY gained and from the societal perspective the ICER obtained was BRL 16,669/QALY gained. Using the Brazilian Gross Domestic Product (GDP) as a threshold (BRL 34,533/QALY) switching TIVe with QIVc in the NIP can be a highly cost-effective strategy, leading to a high QALY increment and preventing medical and indirect costs. **Conclusions:** The use of QIVc by the NIP has the potential to be highly cost-effective in the payer and society perspective.

Introdução

A influenza sazonal é uma infecção respiratória aguda e estima-se que ela acarreta globalmente 650.000 mortes respiratórias e 5 milhões de casos severos por ano (Iuliano *et al.*, 2018). Agregada à carga respiratória da doença, a influenza também é potencialmente responsável pelo desenvolvimento de infecções secundárias, agravamento de doenças subjacentes (WHO, 2015) e várias complicações extrapulmonares, como insuficiência renal aguda, encefalopatia, síndrome de Guillain-Barré, infarto do miocárdio e miocardite (Rothberg & Haessler, 2010).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) distribui gratuitamente a vacina contra influenza para populações consideradas de risco desde 1999. Os grupos populacionais cobertos ampliaram-se continuamente ao longo dos anos para incluir crianças entre 6 meses e 6 anos, idosos (acima de 60 anos), mulheres grávidas e no pós-parto, populações indígenas, pacientes com doenças crônicas (incluindo pneumopatia, cardiopatia, nefropatia, hepatopatia, diabetes, doenças neurológicas, imunossupressão, obesidade e doenças hematológicas), trabalhadores do sistema de saúde e prisional, pessoas privadas de liberdade, professores e menores de idade em medidas educacionais (SVS, 2019c), tornando a vacinação contra influenza pelo PNI um programa de 54 milhões de doses (Monteiro, 2019). Para 2020, após uma nova ampliação da cobertura para incluir adultos a partir de 55 anos ou mais, espera-se a distribuição de 68 milhões de doses (Monteiro, 2019).

Apesar da contínua ampliação da cobertura da população, a vacina contra influenza distribuída pelo PNI vem sendo a mesma nos últimos 20 anos (Taveira *et al.*, 2019). Assim, o programa atualmente distribui vacinas contra influenza trivalentes baseadas em ovo (TIVe), fabricadas a partir de culturas monovalentes quimicamente inativadas de três vírus de influenza, incluindo A/H1N1, A/H3N2 e uma única linhagem de influenza B (Taveira *et al.*, 2019). Em relação à definição da cepa de influenza B recomendada para inclusão na vacina trivalente, trata-se de um evento complexo e sujeito a frequentes falhas: 45% das temporadas entre 2001 e 2013. Em

estudo retrospectivo brasileiro, foi sugerido que o uso da vacina quadrivalente contra influenza poderia ser altamente benéfico, levando-se em consideração a cocirculação. (Barros *et al.*, 2016).

Adicionalmente, o processo de produção baseado em ovo pode levar a mutações adaptativas do vírus influenza devido à seleção em células aviárias, sobretudo em vírus de influenza A/H3N2. Um estudo retrospectivo evidenciou que, em 55% das temporadas nos EUA entre 2002 e 2018, antígenos da influenza A/H3N2 em vacinas baseadas em ovo apresentaram < 25% de similaridade com os vírus circulantes. No mesmo período, tal reduzida similaridade antigênica foi encontrada em apenas 4% das temporadas com vacinas produzidas em células de mamíferos, sugerindo um potencial benefício elevado do uso da vacina baseada em célula (Rajaram *et al.*, 2020).

Preocupações com a adaptação do antígeno e outras questões de fabricação da vacina baseada em ovo, tais como limitações do aumento da produção da vacina devido ao estoque de ovos férteis, contaminação imprevisível de ovos com vírus aviários e limitação do crescimento de algumas cepas, levaram ao desenvolvimento das vacinas baseadas em célula, que mostraram ter imunogenicidade e reatogenicidade satisfatórias, ao mesmo tempo mantendo uma produção flexível (Audsley & Tannock, 2008; Rajaram *et al.*, 2020; Zost *et al.*, 2017).

Nesse contexto, o presente estudo visa estimar o custo-efetividade do uso da vacina contra influenza quadrivalente baseada em célula (QIVc) pelo PNI brasileiro, em comparação com o esquema atualmente vigente apenas com TIVe.

Métodos

Estrutura do modelo

Um modelo estático de árvore de decisão de um ano foi desenvolvido para estimar a vacinação, casos de influenza, complicações, o uso de recursos, ganhos de anos de vida ajustados por qualidade de vida (QALY), custos e óbitos. A estrutura do modelo foi baseada em um estudo de custo-efetividade publicado anteriormente no Brasil, que avaliou vários tipos de modelos econômicos (desde simples

modelos estáticos até complexos modelos vitalícios de cadeia de Markov), todos resultando em desfechos clínicos e de custos esperados e similares entre todos para o cenário brasileiro (Van Bellinghen *et al.*, 2018). Portanto, um modelo de árvore de decisão estático foi adotado em detrimento de um dinâmico. A estrutura do modelo é exibida na figura 1.

Dados demográficos

A população brasileira de 2020 de 211.755.692 foi adotada, conforme reportado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2018). A vacinação foi considerada para um total de 54.071.642 pessoas, cobrindo as populações no Brasil durante 2019 (SVS, 2019c). A população brasileira com comorbidades foi estimada em 21.995.255, baseada em dados do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2014 (Soespe, 2014).

Epidemiologia da influenza

A circulação sazonal de influenza no Brasil foi estimada com base em resultados de subtipos de cepa de pacientes com doenças similares a influenza reportados em relatórios epidemiológicos brasileiros entre 2009 e 2019 (SVS, 2019b). Apenas subtipos de influenza A foram reportados em relatórios oficiais; portanto, os dados de circulação da linhagem de influenza B foram baseados em dados epidemiológicos brasileiros entre 2001 e 2013, conforme publicados em um estudo retrospectivo (Barros *et al.*, 2016).

A probabilidade média para o período do nosso estudo para similaridade baixa ou sem antigênico entre a vacina baseada em ovo e os vírus influenza A/H3N2 circulante foi

obtida do Centro Mundial de Influenza para as temporadas 2002-2003 a 2017-2018 nos hemisférios norte e sul, conforme publicado em um estudo retrospectivo (Rajaram *et al.*, 2020).

Cobertura da vacinação

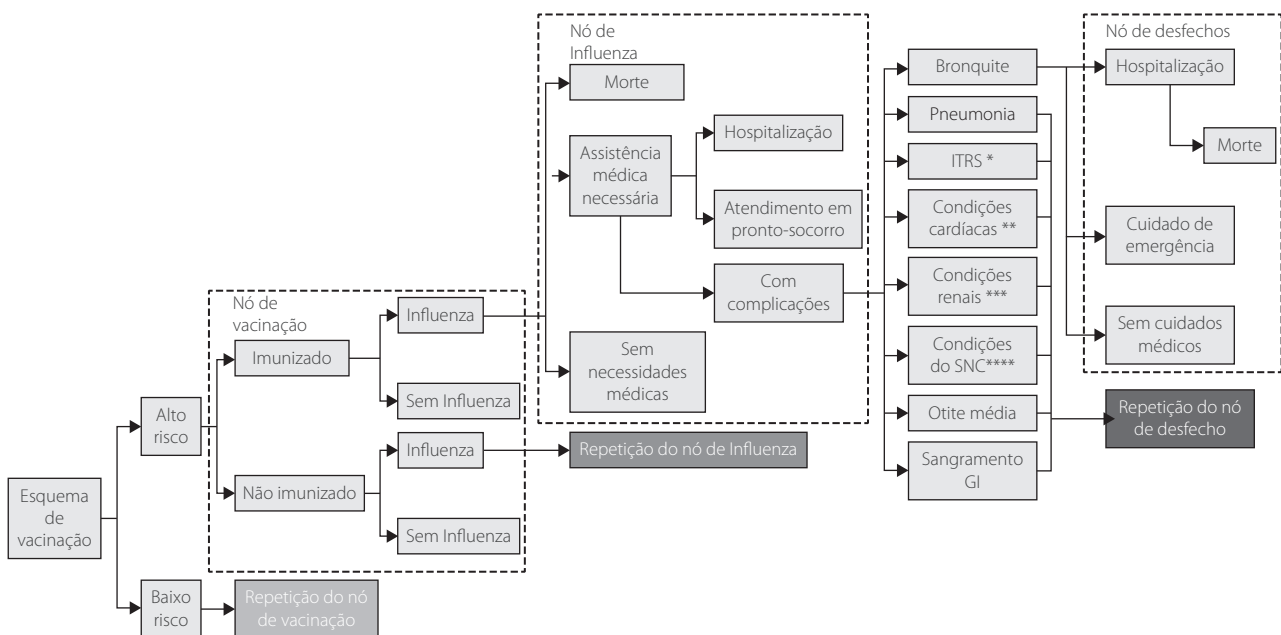
Apesar de a cobertura da vacinação de 2020 ter sido ampliada para incluir adultos mais velhos acima de 55 anos, não havia dados suficientes de taxas de cobertura para essa faixa etária. Portanto, a cobertura da vacina por idade foi baseada em dados reportados do PNI a partir de 2019 (SVS, 2019a), conforme exibido na tabela 1.

Taxas de ataque de influenza

As taxas de ataque de influenza em pacientes saudáveis não vacinados foram retiradas de um estudo de carga de doença nos EUA publicado em 2007. Assumiu-se que um total de

Tabela 1. População e cobertura da vacina no Brasil

| Faixa etária | População brasileira em 2020 | Doses de TIVe fornecidas pelo PNI em 2019 (cobertura da vacinação em 2019) |
|------------------|------------------------------|--|
| < 6 anos | 17 731 728 | 14 531 499 (81,9%) |
| 6 a 17 anos | 35 768 410 | 3 387 645 (9,4%) |
| 18 a 49 anos | 104 183 396 | 11 989 859 (11,5%) |
| 50 a 59 anos | 23 875 081 | 2 554 355 (10,9%) |
| 60 a 64 anos | 9 383 728 | 6 066 790 (66,7%) |
| 65 a 79 anos | 16 372 296 | 11 805 594 (75,0%) |
| acima de 80 anos | 4 441 053 | 2 890 366 (67,7%) |



* ITRS: infecção do trato respiratório superior.
 ** Condições cardíacas incluem infarto do miocárdio e miocardite.
 *** Condições renais incluem insuficiência renal, glomerulonefrite e síndrome nefrótica.
 **** Condições do SNC incluem acidente vascular cerebral, meningite, epilepsia, psicose e síndrome de Guillain-Barré.

Figura 1. Estrutura do modelo de árvore de decisão.

20,3% de crianças abaixo de 5 anos, 10,2% de crianças entre 5 e 17 anos, 6,6% de adultos (18 a 64 anos) e 9,0% de idosos (acima de 65 anos) contraíram influenza anualmente (Molinari *et al.*, 2007).

Efetividade da vacina

A absoluta efetividade da vacina (aEV) TIVe contra influenza A foi baseada em metanálises publicadas de vacinação pediátrica (Jefferson *et al.*, 2018), adulta (Demicheli *et al.*, 2018b) e idosa (Demicheli *et al.*, 2018a). A aEV da TIVe contra influenza A foi assumida como sendo de 64,0% em crianças, de 59,0% em adultos e de 58,0% em idosos. Similarmente, a aEV da TIVe contra linhagens pareadas da influenza B foi assumida como sendo de 77,0% em adultos, enquanto a proteção cruzada contra linhagens não pareadas foi assumida em 52,0% em adultos.

O não pareamento da influenza B foi assumido como inexistente para QIV, como previamente reportado em outros estudos econômicos (Van Bellinghen *et al.*, 2018).

A relativa efetividade da vacina (rEV) devido à similaridade baixa ou sem antigênico foi adotada para a influenza A/H3N2 com base em um estudo eletrônico de gráfico dos EUA. O estudo reportou uma rEV de 36,2% [intervalo de confiança (IC) de 95%: 26,1 a 44,9] em pessoas acima de 4 anos que receberam QIV baseada em célula ou em ovo durante a temporada de 2017-2018 (Boikos *et al.*, 2020). Incluímos esse desfecho porque é a melhor referência que reflete a população geral contida em nosso modelo econômico com QIVc. Como a antigenicidade depende da sazonalidade, tal rEV foi assumida apenas para temporadas com similaridade baixa ou sem antigênico entre o vírus QIVe e o vírus circulante (Rajaram *et al.*, 2020).

Complicações relacionadas à influenza

O risco de complicações em crianças e adultos devido à influenza foi baseado em estudos retrospectivos (Gums *et al.*, 2008; Karve *et al.*, 2013) e categorizado em sete grupos diferentes: bronquite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior (ITRS), condições cardíacas (infarto do miocárdio e miocardite), condições renais (insuficiência renal, glomerulonefrite e síndrome nefrótica), condições do SNC (acidente vascular cerebral, encefalopatias, epilepsia, psicose e síndrome de Guillain-Barré) e otite média aguda. A categorização foi baseada em estudos econômicos anteriores sobre influenza (Dolk *et al.*, 2016; Van Bellinghen *et al.*, 2018).

Desfechos clínicos

As taxas de hospitalização e mortalidade por causa e faixa etária foram baseadas em dados brasileiros de hospitalização do mundo real.

A razão de probabilidade de hospitalização e todas as causas de morte em pacientes com comorbidades foram obtidas de uma metanálise publicada (Mertz *et al.*, 2013).

Dados de qualidade de vida foram baseados em estudos populacionais nos EUA devido à falta de dados nacionais.

A expectativa de vida ajustada pela qualidade (QALE) em uma abordagem de idade de morte prematura foi adotada, conforme reportado em um estudo econômico anterior no Brasil para evitar uma simplificação excessiva dos benefícios vitalícios da vacinação contra influenza (Van Bellinghen *et al.*, 2018).

Custos da vacinação

O preço médio por dose pago pelo Ministério da Saúde foi adotado para a TIVe (BRL 15,12 em 2019) (Brasil, 2020a). Apenas preços de mercado estavam disponíveis para a QIVc (BRL 46,73); portanto, empregaram-se análises de sensibilidade de preço (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020).

Com base nos preços padronizados da área da saúde no Brasil, uma taxa administrativa de BRL 0,63 foi acrescentada a todos os preços de vacina por dose (Brasil, 2020b).

Custos de atendimento médico

Os custos ambulatoriais foram baseados nos preços padronizados da área da saúde no Brasil (Brasil, 2020b). Os custos de hospitalização e tempo de permanência foram baseados no custo médio de hospitalização por causa em 2019, conforme reportado por bancos de dados de hospitais (Brasil, 2019).

Custos indiretos

O absenteísmo foi considerado tanto para adultos em idade ativa doentes (homens entre 18 e 65 anos e mulheres entre 18 e 60 anos) precisando de atendimento médico quanto para adultos em idade ativa acompanhando menores de idade doentes ao atendimento médico (INSS, 2018). Um dia inteiro de absenteísmo foi adotado para cada dia de hospitalização e meio dia de absenteísmo foi adotado para cada visita ambulatorial. As durações das hospitalizações foram baseadas em tempos médios de hospitalização por influenza por faixa etária no Brasil em 2019 (Brasil, 2019).

Os custos de produção por morte prematura foram calculados com base na expectativa de vida na idade da morte prematura e idades ativas para homens e mulheres. O Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro *per capita* [BRL 34.533 em 2019 (IBGE, 2020)] foi assumido como perda de produção por ano de trabalho perdido.

Moeda

Os custos foram calculados em reais (BRL) em 2019, calculado a USD 0,186, de acordo com o Banco Central do Brasil (Bacen, 2020). Nenhum desconto foi empregado devido à curta duração da análise, de acordo com as diretrizes brasileiras (Brasil, 2014).

Análises de sensibilidade

Modelos matemáticos são inerentemente cheios de incertezas advindas tanto do uso de dados de fontes diferentes e da variabilidade dos próprios dados (Briggs *et al.*, 2006). Portan-

to, análises de sensibilidade foram empregadas para estimar o impacto das incertezas nos resultados reportados.

Parâmetros epidemiológicos clínicos e econômicos foram testados nas análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Nas análises de sensibilidade determinísticas, os resultados foram calculados com uma variação de 10% sobre cada valor de parâmetro por meio de simulações de Monte Carlo de segunda ordem. O impacto do parâmetro sobre o resultado foi posteriormente classificado.

Em relação às análises de sensibilidade probabilísticas, todos os parâmetros foram simultaneamente variados de acordo com uma abordagem estocástica. Distribuições paramétricas foram assumidas para os seguintes parâmetros múltiplos (Briggs *et al.*, 2006):

- Distribuição gama: apenas parâmetros positivos, como custos e qualidade de vida;
- Distribuição beta: parâmetros binomiais, como taxas, probabilidades e riscos;
- Distribuição normal: parâmetros grandes populacionais, como advindos de bancos de dados médicos e estudos de coorte;
- Distribuição lognormal: apenas parâmetros populacionais positivos, como risco relativo.

Um erro-padrão de 10% foi assumido para os parâmetros sem desvio reportado.

Todos os parâmetros, seus valores, erros-padrão e distribuições assumidas estão disponíveis no conteúdo suplementar (Suplementar 2).

Disposição em pagar (WTP)

Devido a uma falta de limiar oficial de custo-efetividade adotado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), o PIB *per capita* foi usado de acordo com a prática comum no país (Canuto, 2012).

Os resultados abaixo de um PIB *per capita* foram considerados como sendo altamente custo-efetivos (razão de custo-

-efetividade incremental – $RCEI \leq \text{BRL } 34.533$), os resultados entre uma e três vezes o PIB *per capita* foram considerados como sendo custo-efetivos ($\text{BRL } 34.533 < RCEI \leq \text{BRL } 103.599$) e todos os resultados acima de três vezes o PIB *per capita* foram considerados como não sendo custo-efetivos ($RCEI > \text{BRL } 103.599$).

Resultados

Base

Substituir o TIVE, disponível na campanha anual de vacinação contra influenza, pelo QIVc para a população brasileira pode evitar, por ano, 452.065 casos sintomáticos, 118.735 visitas ambulatoriais, 15.466 hospitalizações e 2.753 mortes, levando a uma economia de BRL 46.677.357 e BRL 59.962.135 em custos médicos diretos e indiretos, respectivamente.

O uso do QIVc pelo preço de mercado levaria a um aumento de BRL 1.709.062.532 em custos de vacinação ao público pagador.

Considerando todos os desfechos clínicos, o número anual de QALYs aumentaria em 96.129, resultando em uma razão incremental de custo-efetividade (RCEI) de BRL 17.293/QALY, obtida da perspectiva do pagador, e BRL 16.669/QALY, obtida da perspectiva da sociedade. Ambos os resultados de caso base ficam abaixo de 1 PIB *per capita* e, portanto, seriam considerados como altamente custo-efetivos.

Análises de sensibilidade

Ao considerar o preço relativo, o uso da QIVc é econômico até um aumento de preço de 6% da TIVE, na perspectiva do pagador, e um aumento de 13%, na perspectiva da sociedade. O uso do QIVc também é altamente custo-efetivo até um aumento de preço de 412% da TIVE, na perspectiva do pagador, e um aumento de 419%, na perspectiva da sociedade.

Apesar de o pareamento da influenza B ter baixo impacto nos resultados da QIVc, o pareamento da influenza A/H3N2 tem grande impacto. Como mostrado na figura 2, a vacinação por QIVc permanece como custo-efetiva até 90% do pareamento de A/H3N2.

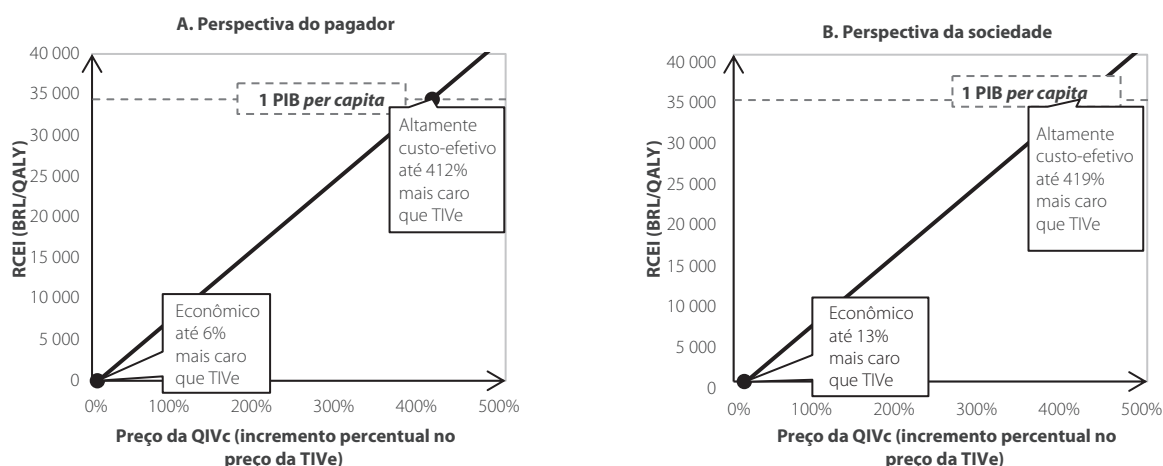


Figura 2. Análise do preço relativo da QIVc (incremento percentual no preço em relação ao preço de mercado da TIVE): (A) Perspectiva do pagador; (B) Perspectiva da sociedade.

Efetividade da vacina, preço da vacina e circulação de influenza foram correlacionados à alta incerteza nos resultados, como mostrado na figura 3.

Ao considerar todas as fontes de incerteza simultaneamente, as perspectivas tanto do pagador quanto da sociedade ficam aproximadas, como mostrado na figura 4. Em ambas as perspectivas, o uso da QIVC tem 85% de chance de ser custo-efetiva (≤ 3 PIB *per capita*).

Discussão

A influenza apresenta um desafio de saúde pública relevante no mundo inteiro, tanto pela morbidade quanto pela

mortalidade. Por esse motivo, estratégias e políticas de prevenção e controle devem ser continuamente reavaliadas quando confrontadas com novas evidências clínicas, epidemiológicas e econômicas. Nesse contexto, o modelo de decisão se tornou uma ferramenta importante para tomadores de decisão alcançarem os objetivos desejados no setor de saúde.

Resultados para o cenário apenas da TIVE foram comparados com dados do PNI do mundo real como uma validação para os resultados do modelo. As hospitalizações estimadas por influenza não complicada foram próximas aos dados reportados nos bancos de dados de hospitais brasileiros em 2018 (23.946 vs. 19.172) (Brasil, 2019). A taxa estimada de mor-

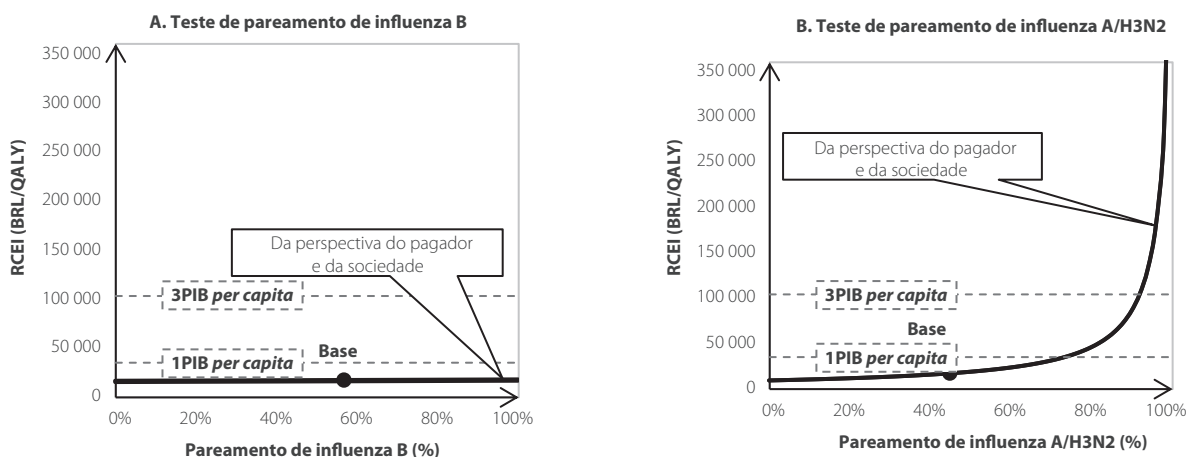


Figura 3. Análises de sensibilidade unidirecionais com cenários de pareamento: (A) Teste de pareamento de influenza B; (B) Teste de pareamento de influenza A/H3N2.

Diagrama de tornado (10 principais parâmetros de sensibilidade)

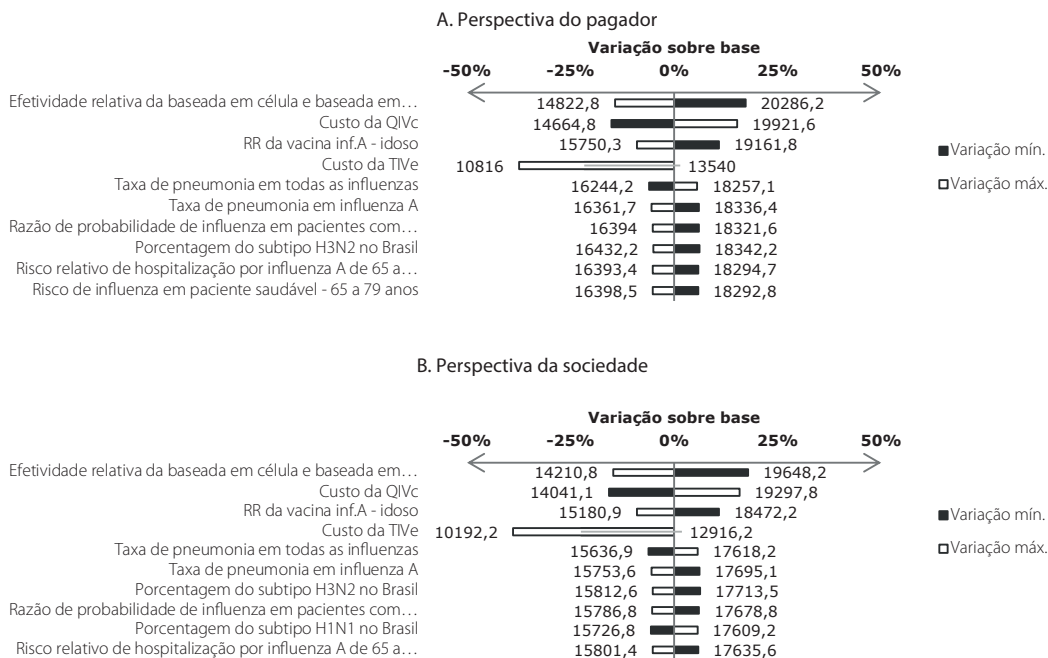


Figura 4. Diagrama de tornado dos resultados da análise de sensibilidade determinística: (A) Perspectiva do pagador; (B) Perspectiva da sociedade.

talidade por influenza não complicada foi próxima da taxa de mortalidade no Brasil entre 2009 e 2019, como reportado por boletins epidemiológicos (1,19/100.000 vs. 0,09-1,07/100.000) (SVS, 2019b). Pela falta de robustos dados brasileiros sobre complicações primárias e secundárias relacionadas à influenza, não foi possível comparar a mortalidade estimada total; porém, como as taxas de hospitalização e mortalidade foram baseadas em dados de hospital do mundo real no Brasil, a variação deve ser mínima.

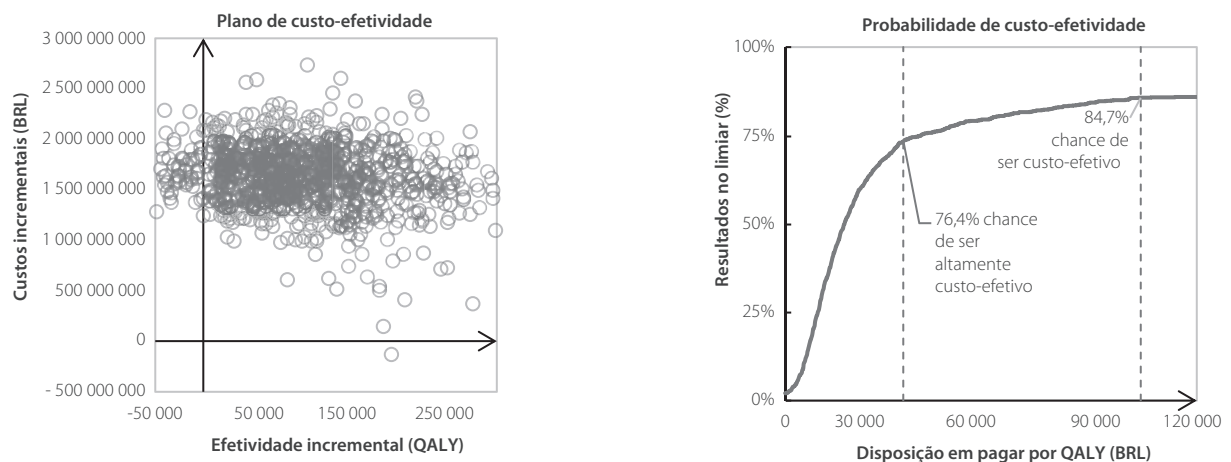
Apesar de o uso do QIVc pelo PNI ter sido previsto como custo-efetivo a preço de mercado, os preços do mundo real provavelmente são menores. Portanto, custos incrementais de vacinação reportados aqui empregando os preços máximos de mercado podem estar superestimados, devido ao impacto que tais parâmetros mostraram ter ao transmitir os resultados.

Análises econômicas internacionais publicadas anteriormente sobre a QIVc reportaram resultados similares de que o seu uso para a prevenção da influenza é potencialmente

custo-efetivo na Espanha e Alemanha (Cai *et al.*, 2020; Ruiz-Aragon *et al.*, 2020).

Algumas limitações desse estudo incluem outros aspectos conhecidos da influenza que não foram empregados no modelo devido à ausência de dados quantitativos, como a perda funcional por hospitalização prolongada, descompensação metabólica e algumas complicações de idade pediátrica. A duração da hospitalização de idosos por influenza pode levar a aceleradas perdas musculares e de capacidade aeróbica (Mcelhaney, 2005). Foi reportado que pacientes com doenças metabólicas, doenças crônicas renais ou insuficiência renal sofreram descompensação metabólica temporária ou prolongada durante as infecções pelo vírus (McGuire *et al.*, 2014). Por fim, a escassez de evidências nacionais em relação às taxas de ataque de influenza, efetividade da vacina e qualidade de vida na população brasileira representam um limite aos resultados reportados, já que os dados internacionais podem não ser consistentes com o cenário brasileiro.

A. Perspectiva do pagador



B. Perspectiva da sociedade

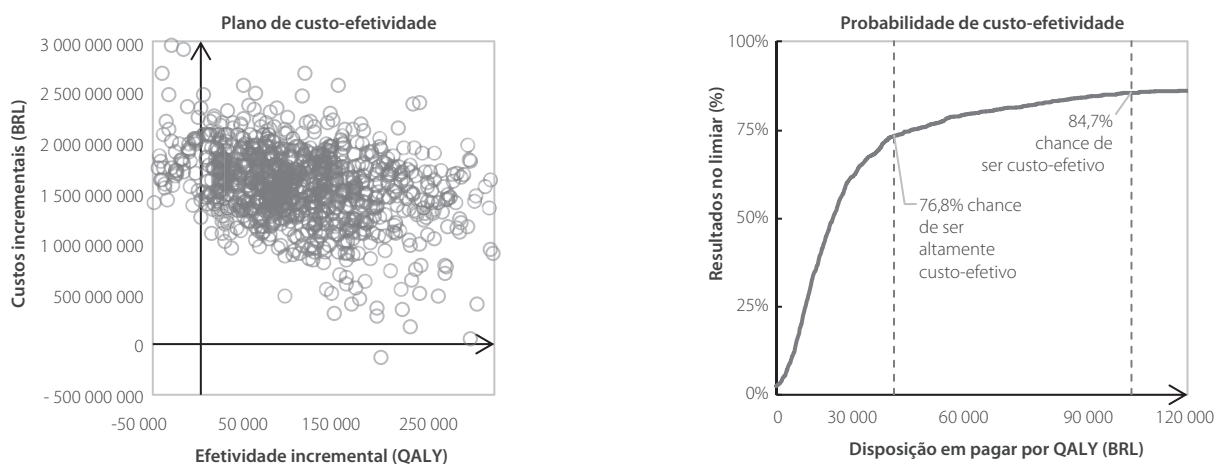


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações: (A) Plano de custo-efetividade e limiar de probabilidade na perspectiva do pagador; (B) Plano de custo-efetividade e limiar de probabilidade na perspectiva da sociedade.

Conclusão

Mesmo sem as ampliações de cobertura da população, o uso da QIVc pelo PNI tem potencial para ser altamente custo-efetivo tanto da perspectiva do pagador quanto da sociedade a preço de mercado, levando à prevenção de 118.735 visitas ambulatoriais, 15.466 hospitalizações e 2.753 mortes, resultando em um ganho de 96.129 QALY a BRL 17.293/QALY, da perspectiva do pagador, e BRL 16.669/QALY, da perspectiva da sociedade.

Ao considerar incertezas de parâmetro, os resultados da QIVc permanecem consistentes e até 86% das simulações probabilísticas foram custo-efetivas no limiar definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 3 PIB *per capita*.

Agradecimentos

A Mirian de Moura e Shanthi Krishnarajah, pelo suporte na avaliação do mercado de vacinas no Brasil e controle de qualidade do estudo.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo. Secretaria Executiva. Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED); 2020.
- Audsley JM, Tannock GA. Cell-based influenza vaccines: progress to date. *Drugs*. 2008;68(11):1483-91.
- Bacen. Cotações e boletins. Câmbio e capitais internacionais. 2020. Available from: <https://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpsq.asp?frame=1>
- Barros EN, Cintra O, Rossetto E, Freitas L, Colindres R. Patterns of influenza B circulation in Brazil and its relevance to seasonal vaccine composition. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):81-90.
- Boikos C, Sylvester GC, Sampalis JS, Mansi JA. Relative Effectiveness of the Cell-Cultured Quadrivalent Influenza Vaccine Compared to Standard, Egg-Derived Quadrivalent Influenza Vaccines in Preventing Influenza-Like Illness in 2017-2018. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):e665-71.
- Brasil. Análise de materiais – Vacina, Composição: Influenza Trivalente, Tipo: Fragmentada, Inativada, Forma farmacêutica: Suspensão injetável – Ano da compra: 2019 – Órgão: Ministério da Saúde. Painel de Preços, 08/05/2020. 2020a. Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. Accessed on: Jun 4, 2020.
- Brasil. BPS – Banco de Preços em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2020b. V-3.1.33.
- Brasil. Datasus – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. TABNET – Informações de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Cai R, Gerlier L, Eichner M, Schwehm M, Rajaram S, Mould-Quevedo J, et al. Cost-effectiveness of the cell-based quadrivalent versus the standard egg-based quadrivalent influenza vaccine in Germany. *J Med Econ*. 2021;24(1):490-501.
- Canuto V. Avaliação econômica de tecnologias em saúde e limite de custo-efetividade. 2012. p. 10, Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/AVE-LimiteCE_VaniaCristinaCanutoSantos.pdf
- Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018a;2(2):CD004876.
- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018b Feb 1;2(2):CD001269.
- Dolk C, Eichner M, Welte R, Anastassopoulou A, Van Bellinghen LA, Poulsen Nautrup B, et al. Cost-Utility of Quadrivalent Versus Trivalent Influenza Vaccine in Germany, Using an Individual-Based Dynamic Transmission Model. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(12):1299-308.
- Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(2):151-61.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Nacionais. PIB cresce 1,1% e fecha 2019 em R\$ 7,3 trilhões, Agência IBGE Notícias. 2020. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/27007-pib-cresce-1-1-e-fecha-2019-em-r-7-3-trilhoes>
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho – 2010/2060. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>
- INSS. Aposentadoria por Tempo de Contribuição inss.gov.br2018. Available from: <https://www.inss.gov.br/beneficios/aposentadoria-por-tempo-de-contribuicao/>.
- Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-300.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD004879.
- Karve S, Misurski D, Herrera-Taracena G, Davis KL. Annual all-cause healthcare costs among influenza patients with and without influenza-related complications: analysis of a United States managed care database. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(2):119-28.
- McElhaney JE. The unmet need in the elderly: designing new influenza vaccines for older adults. *Vaccine*. 2005;23 Suppl 1:S10-25.
- McGuire PJ, Tarasenko TN, Wang T, Levy E, Zerfas PM, Moran T, et al. Acute metabolic decompensation due to influenza in a mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency. *Dis Model Mech*. 2014;7(2):205-13.
- Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):5086-96.
- Monteiro N. Em 2020, Ministério da Saúde amplia público para vacinas contra febre amarela e gripe. 2019. Available from: <https://bvsm.sau.gov.br/em-2020-ministerio-da-saude-amplia-publico-para-vacinas-contrafebre-amarela-e-gripe/>
- Rajaram S, Suphaphiphat P, van Boxmeer J, Haag M, Leav B, Iheanacho I, et al. Retrospective Assessment of the Antigenic Similarity of Egg-Propagated and Cell Culture-Propagated Reference A/H3N2 Influenza Viruses Compared with Circulating A/H3N2 Viruses Across Influenza Seasons 2002-2003 to 2017-2018. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5433):1-13.
- Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e91-7.
- Ruiz-Aragón J, Gani R, Márquez S, Alvarez P. Estimated cost-effectiveness and burden of disease associated with quadrivalent cell-based and egg-based influenza vaccines in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(9):2238-44.

- Soespe – Sociedade Espiritossantense de Pediatria. Informe Técnico. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Brasília; 2014.
- SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde. Doses de vacina para influenza aplicadas em 2019. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações: SI-PNI; 2019a.
- SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico – Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52. Boletim Epidemiológico. 2019b. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>
- SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico – 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Ministério da Saúde. 2019c. p. 38.
- Taveira A, Ely E, Carvalho L, Abdullatif MTGV, et al. Exposição 20 anos de parceria contra a gripe. São Paulo: Instituto Butantan; 2019. p. 1-12.
- Van Bellinghen LA, Marijam A, Tannus Branco de Araujo G, Gomez J, Van Vlaenderen I. Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Brazil - comparison of outcomes from different static model types. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(1):1-10.
- WHO – World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals – Influenza. Immunization; 2015. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/influenza/en/>.
- Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(47):12578-83.

Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil

Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil

Ana Paula Beck da Silva Etges^{1,2,3}, Bruna Stella Zanotto¹,
Indara Carmanin Saccilotto⁴, Renata Salatti Ferrari⁴, Ana Lucia Portella Staub⁵,
Jonas Alex Morales Saute^{6,7,8,9}, Thiago Henrique Martins Marchesan¹⁰,
Priscilla Magalhães Loze¹⁰, Nayara da Silva Carlos¹⁰, Carisi Anne Polanczyk^{1,3,6}

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p145-59

Palavras-chave:

AME-5q, microcusteio, *Time-driven Activity-based Costing*, TDABC, custos em doenças raras

RESUMO

Objetivo: Este estudo estimou o custo individual de uma coorte brasileira de pacientes diagnosticados com atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) empregando a técnica de microcusteio considerando custos diretos e indiretos ao longo de um ano. **Métodos:** Foram avaliados custos hospitalares, de cuidados domiciliares e de transporte de uma coorte de pacientes em acompanhamento em 2019 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O método de custeio utilizado para a avaliação de custos hospitalares foi o *Time-driven Activity-based Costing* (TDABC). Para os custos com cuidados domiciliares, foram realizadas entrevistas com os familiares dos pacientes. Para a estimativa de custos com transporte, valores de referência de custo por quilômetro rodado foram considerados. Os custos anuais hospitalares, domiciliares e com transporte por paciente foram calculados e estratificados de acordo com o uso ou não do medicamento nusinersena, o tipo de AME-5q e a faixa etária dos pacientes. **Resultados:** Foram analisados dados de 43 pacientes; 5 deles fizeram uso de nusinersena. O custo médio dos 38 pacientes que não utilizaram o medicamento foi de R\$ 4.870 (mín. R\$ 190 – máx. R\$ 67.138), enquanto o custo médio dos 5 pacientes que fizeram uso de nusinersena foi de R\$ 600.347 (mín. R\$ 342.679 – máx. R\$ 813.513). No grupo de pacientes que usaram nusinersena, 91% do custo total foi devido ao medicamento. No que diz respeito ao transporte, foi observado um custo anual médio de R\$ 4.895 (mín. R\$ 18 – máx. R\$ 73.382), e o gasto médio anual familiar por paciente reportado foi de R\$ 32.262 (mín. R\$ 240 – máx. R\$ 110.952). Os pacientes com AME-5q tipos 1 ou 2 apresentaram, em média, maior custo do que aqueles com tipo 3 ou 4, bem como os pacientes menores de 6 anos de idade em relação aos demais. **Conclusões:** O custo do manejo de pacientes com AME-5q demonstra valores expressivos tanto na perspectiva do sistema de saúde quanto das suas famílias. Essas estimativas foram diretamente relacionadas ao tipo da doença e ao uso de terapia-alvo.

Keywords:

SMA-5q, microcosting, *Time-driven Activity-based Costing*, TDABC, rare disease costs

ABSTRACT

Objective: This study estimated the individual cost over a year of monitoring a Brazilian cohort of patients diagnosed with spinal muscular atrophy 5q (5q SMA) using a microcosting technique, including direct and indirect costs. **Methods:** The hospital, home care, and transportation costs of a cohort of patients monitored at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre were evaluated along 2019.

Recebido em: 25/03/2021. Aprovado para publicação em: 14/04/2021.

1. Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde/Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (IATS/INCT), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Escola Politécnica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
5. Neurogenética, Centro de Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
6. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
7. Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
8. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
9. Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
10. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Esta pesquisa foi financiada pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A do Brasil. O Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde foi responsável pela condução do estudo, escrita do manuscrito e revisão editorial.

Conflito de interesses: O estudo foi uma iniciativa da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A do Brasil. Os pesquisadores envolvidos no estudo tiveram plena autonomia na condução do estudo e responsabilizam-se pelos dados aqui apresentados.

Autor correspondente: Carisi Anne Polanczyk. Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde/Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (IATS/INCT), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Rua Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 21, sala 507, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90035-903. E-mail: cpolanczyk@hcpa.edu.br

The costing method used for the evaluation of hospital costs was the Time-driven Activity-based Costing (TDABC). For the costs of home care, interviews were conducted with family members. For the estimation of transportation costs, reference values of cost per kilometer traveled were considered. Annual hospital, home, and transportation costs per patient were calculated and stratified according to the use or not of the drug nusinersen, the type of 5q SMA and the patients' age group. **Results:** Data from 43 patients were analyzed, of which 5 were treated with nusinersen. The average cost of the 38 patients who did not use the medication was R\$ 4.870 (min R\$ 190 – max R\$ 67.138), while the average cost of the 5 patients who were treated with nusinersen was R\$ 600.347 (min R\$ 342.679 – max R\$ 813.513). In the group of patients who used nusinersen, 91% of the total cost was due to medication. Concerning transportation, an average annual cost of R\$ 4.895 (min R\$ 18 – max R\$ 73.382) was observed and the average annual family expenditure per patient reported was R\$ 32.262 (min R\$ 240 – max R\$ 110,952). Patients with 5q SMA type 1 or 2 on average had a higher cost than those with 5q SMA type 3 or 4, as well as patients under 6 years of age in comparison to the others. **Conclusions:** The cost of medical care for patients with 5q SMA is expressive from the health system's perspective and patients' families. These estimates are directly related to the type of disease and the therapy used.

Introdução

A atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica (Araújo *et al.*, 2005; Verhaart *et al.*, 2017). Trata-se de um distúrbio neuromuscular autossômico recessivo raro, grave, com diferentes graus de comprometimento da função muscular e da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela doença (Lunn & Wang, 2008). A fisiopatologia da doença é caracterizada pela disfunção e morte de neurônios motores inferiores, devido à diminuição da quantidade de proteína SMN funcional, que resulta em fraqueza e atrofia muscular progressiva (Verhaart *et al.*, 2017; Lunn & Wang, 2008).

Sendo uma condição neurodegenerativa progressiva, a AME-5q requer cuidados multidisciplinares e medidas de suporte e acompanhamento médicos especializados (Brasil, 2019). Recentemente foram desenvolvidas terapias avançadas específicas para o manejo da doença, e a primeira delas a ser incorporada na prática clínica nos diferentes países foi o medicamento nusinersen (aprovado em 2016 pelo *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos). O nusinersen é um oligonucleotídeo antissentido que atua no processamento do ácido ribonucleico, mensageiro do principal gene modificador da doença, o SMN2, levando a um aumento na produção da proteína SMN. Em ensaios clínicos randomizados, o uso de nusinersen demonstrou melhora da função motora, funcional e redução da necessidade de suporte ventilatório. No Brasil, o medicamento é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde o início de 2019, apenas para os pacientes com diagnóstico de AME-5q tipo 1 e que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença (Brasil, 2019). Apesar de haver discussões na literatura sobre os elevados custos dos medicamentos, não há estudos que avaliaram o real custo por paciente com AME-5q contemplando o consumo de recursos do sistema de saúde e da família, sendo encontrados apenas estudos que avaliaram despesas do sistema de saúde

(Armstrong *et al.*, 2016; Klug *et al.*, 2016) ou contas hospitalares (Darbà & Marsà, 2019; Liewluck & Saperstein, 2015).

Acredita-se que os melhores resultados clínicos possam ser obtidos com a combinação dos novos agentes terapêuticos específicos para AME-5q com medidas não farmacológicas (Mercuri *et al.*, 2018). As recomendações na linha de base incluem avaliações de necessidades nutricionais e alimentares, função respiratória, sono, atividades da vida diária e *status* ortopédico (Arnold *et al.*, 2015; Darras, 2015; Farrar *et al.*, 2018). Por isso, indivíduos com AME-5q são avaliados clinicamente pelo menos a cada seis meses, o que implica custos diretos e indiretos com o manejo da doença.

Compreendem-se como custos diretos os equipamentos e dispositivos relacionados a terapias, dietas especializadas, gastos com adaptação do lar, consultas médicas de rotina e hospitalizações, e como custos indiretos, por exemplo, o planejamento e a readequação que ocorrem nas famílias para atender essas necessidades. Estima-se que os custos indiretos suportados pelas famílias que cuidam de pacientes com AME-5q são altos, mas esses valores não são conhecidos pelo Estado ou sociedade (Farrar *et al.*, 2018; Jeppesen, 2013).

Entende-se que compreender o custo da linha de cuidado de pacientes brasileiros com AME-5q é uma maneira de buscar oportunidades de aprimorar o uso dos recursos de saúde requeridos pelos pacientes. E, dessa forma, identificar formas de melhor distribuir os recursos e subsidiar os cuidados de saúde para a parcela da população portadora da doença. Além disso, considerando os elevados valores relacionados ao manejo farmacológico, estudos econômicos no contexto da AME-5q contribuem também para a literatura científica, além de subsidiarem a gestão de saúde com informações inéditas.

A mensuração de como recursos são consumidos pelos pacientes pode ser feita utilizando-se técnicas de macrocusteio (*gross-costing*) e microcusteio (*micro-costing*), sendo as de microcusteio reconhecidas como “padrão-ouro” para valoração de custos, uma vez que permitem analisar os custos dos recursos relativamente ao paciente (Tan *et al.*, 2009; Etges *et al.*,

2019b, Etges *et al.*, 2020). Por isso, o Ministério da Saúde lançou a Diretriz de Microcusteio como uma forma de padronizar a avaliação de custos para análises econômicas de saúde no Brasil (Etges *et al.*, 2019a); entre os métodos recomendados está o método de custeio baseado em atividades e tempo (TDABC). O TDABC é um método mais preciso para avaliar os custos de cuidados em saúde e, também, para contribuir com as iniciativas de gestão de sistemas de saúde por valor (Etges *et al.*, 2020).

Este estudo teve como objetivo estimar o custo individual ao longo de um ano de acompanhamento de uma coorte brasileira de pacientes diagnosticados com AME-5q, empregando a técnica de microcusteio considerando custos diretos e indiretos.

Métodos

O estudo caracteriza-se pela análise de uma coorte de pacientes de um centro de referência no tratamento de AME-5q, com coleta retrospectiva de dados para valoração do custo relacionado ao consumo de recursos pelos pacientes. Na amostra, foram incluídos todos os pacientes com AME-5q, provenientes da lista de atendimentos do SUS realizados no ano de 2019, atendidos pelo Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esse estudo econômico foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 280806720.7.0000.5327) como um objetivo adicional ao projeto de pesquisa “Criação do Centro de Referência (CR) Estadual para Avaliação, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal Tipo 1 (CR AME) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre”.

Para a medição de custos por paciente, as etapas do TDABC foram seguidas (Keel *et al.*, 2017; Etges *et al.*, 2019b), sendo elas: mapeamento do fluxo de cuidado com as atividades principais às quais o paciente é submetido; identificação de todos os recursos e departamentos que são consumidos pelo paciente; estimativa do gasto total de cada recurso identificado no fluxo de cuidado; estimativa da capacidade horária de cada recurso ou departamento e cálculo da taxa de custo unitário (TCU); análise do tempo utilizado de cada recurso pelo paciente e estruturação das equações de tempo e custos; cálculo do custo por paciente; e análises estatísticas.

Mapeamento do fluxo de cuidado com as atividades principais

O mapeamento do fluxo de cuidado foi realizado por uma equipe multidisciplinar, incluindo profissionais dos serviços de genética médica, neurologia adulto e infantil, pneumologia, fisioterapia e fisioterapia e pesquisadores da área de avaliação de tecnologias em saúde. A sequência de etapas detalhada também considerou os protocolos de cuidado dos pacientes com AME-5q. Os fluxos foram inicialmente desenhados manualmente e, após rodadas de discussão com a equipe, foram documentados, utilizando a plataforma miro.com.

Identificação dos recursos e departamentos consumidos pelo paciente

Esta etapa foi conduzida a partir da revisão dos registros clínicos em prontuário eletrônico dos pacientes, para identificação das atividades ao longo da rotina de cuidados. A partir dos dados de texto livre registrados pelos profissionais de saúde, foi possível identificar os locais do hospital, equipamentos e profissionais envolvidos nas atividades às quais os pacientes foram submetidos. Para cada atividade, foi identificado o tipo de recurso consumido, sendo esses classificados em: estrutura física da instituição, de profissionais e/ou de uso de equipamentos, exames, medicamentos e materiais. As análises estatísticas foram feitas com a base de dados anonimizados, respeitando a privacidade dos pacientes.

Estimativa do custo total de cada recurso identificado no fluxo de cuidado

Para cada recurso identificado, foi feito o levantamento de gastos médios anuais com o recurso. Para a estrutura física do hospital, dados dos centros de custos dos departamentos em que o paciente recebeu cuidado foram levantados com a gestão financeira do hospital, sendo considerados custos fixos de depreciação, energia, materiais de apoio, impostos e licenças de sistemas. Para o custo com profissionais, foi utilizada a base salarial do ano de 2019 acrescida de encargos por classe profissional média da instituição.

Estimativa da capacidade horária de cada recurso ou departamento e cálculo da taxa de custo unitário

Para cada departamento, foi calculada a capacidade de atendimento ao longo de um mês. Para as unidades de internação, o número de leitos disponíveis ao longo de 30 dias por mês, 24 horas por dia, foi considerado. Para os departamentos que estão associados à disponibilidade de sala e equipes, como as salas de ambulatório, foram consideradas as alocações dos profissionais para o cálculo de capacidade. Por exemplo, para o bloco cirúrgico, foram considerados as salas disponíveis por dia e o tempo disponível por dia de cada sala para estimar a capacidade horária de salas cirúrgicas disponíveis ao longo de um mês. Para os profissionais, foram utilizadas as cargas horárias contratadas ao longo de um mês. Com as informações de custo por recursos e capacidade, foi possível calcular as taxas de custo por unidade (TCU) de tempo de cada recurso.

Análise do tempo utilizado de cada recurso pelo paciente e estruturação das equações de tempo e custos

Para a coleta e a análise de tempos utilizados pelos pacientes em cada atividade, os profissionais envolvidos na linha de cuidado foram questionados sobre o tempo médio de dedicação diária a um paciente com AME-5q. Foram consultados médicos geneticistas, neurologistas adultos e infantis, pneumologistas, pediatras, enfermeiros, psicólogos, fonoaudiólogos e nutricionistas.

Para estruturar as equações de tempo, a partir da revisão e da análise das evoluções dos pacientes, mapas de consumo dos pacientes foram construídos em planilhas eletrônicas. Para cada paciente, foi construído um mapa, com o cruzamento de informações: “o que e quando aconteceu, por quem foi feito e tempo dedicado”. Essas tabelas individuais representam a principal fonte de dados para os cálculos de custos por atividade e recursos por paciente e foram construídas para as análises do custo anual de paciente com AME-5q.

Cálculo do custo por paciente

Para avaliar o custo individual por paciente, multiplicou-se o tempo utilizado de cada recurso pela TCU de tempo e, na sequência, foram somados os custos diretos identificados em cada atividade, como medicamentos, materiais, exames dentro e fora do hospital, considerando o custo de aquisição do hospital (não incluindo qualquer margem de lucro). Para o custo do nusinersena, foi considerado o valor de R\$ 159.000 por frasco fornecido pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

Além disso, foi estimado o custo com transporte para os deslocamentos com as consultas e internações hospitalares. Para os pacientes que residem fora de Porto Alegre, o cálculo de custo com transporte considerou a quilometragem entre o município e a cidade de Porto Alegre, um parâmetro de custo de R\$ 1,20 por quilômetro rodado e a necessidade da realização de duas viagens (ida e volta). Para os pacientes que residem em Porto Alegre, foi considerado o custo de uma passagem urbana do município de Porto Alegre de R\$ 4,55 para o paciente e um acompanhante.

Estimativa do gasto familiar com o manejo da doença

Entendendo que o espectro da doença AME-5q é crônico e acarreta custos e despesas aos familiares, foram estimados os custos anuais que os familiares e pacientes tiveram no decorrer do ano de 2019. Para isso, entrevistas telefônicas com os familiares foram conduzidas com perguntas que objetivam estimar o gasto mensal relacionado à doença pela família do paciente (Anexo I).

Para a análise do custo de oportunidade relacionado à parada com as atividades profissionais de algum dos familiares, foi considerada a última referência salarial do familiar para estimar a redução de renda anual da família por causa da doença.

Análise dos dados

Com a informação de custo calculada por atividade e recursos consumidos, foram conduzidas análises descritivas da informação de custos por paciente estratificadas em: custo anual hospitalar e ambulatorial por paciente com uso ou não do nusinersena; custo hospitalar anual por paciente por tipo de AME-5q; custo hospitalar anual por paciente por faixa etária (0-<2; 2-<6; 6-11; 12-17; 18-25; mais de 26 anos); custo anual por paciente com transporte para consultas e

hospitalizações; custo anual com cuidados domiciliares ou terapia de suporte em casa; e, por fim, custo anual por paciente com os cuidados da doença estratificado em custos hospitalares, de transporte e da família. Para essa última, a divisão de custos buscou respeitar a perspectiva da informação de custos e origem dos recursos. Os custos hospitalares nesse caso receberam fomento público do município de Porto Alegre, Ministérios da Saúde e da Educação; quando o paciente é residente no município de Porto Alegre, os municípios de origem de cada paciente ou a família arcam com os custos com transporte, e as próprias famílias arcam com os custos domiciliares.

Todas as informações de custos foram coletadas e estão expressas em moeda brasileira (reais) no ano de 2019.

Resultados

Foram analisados os custos de 43 pacientes que registraram algum tratamento para AME-5q no HCPA no ano de 2019. A Tabela 1 apresenta a caracterização clínica da amostra estudada.

Mapeamento do fluxo de cuidado com as atividades principais às quais o paciente é submetido

O mapeamento do fluxo de cuidado hospitalar ou ambulatorial buscou representar as possibilidades de manejo de cuidado adotadas com os pacientes com AME-5q desde a chegada à instituição até a alta deles. A Figura 1 apresenta o macrofluxo de cuidados desses pacientes.

A partir do detalhamento do fluxo dos pacientes, para cada um dos recursos de profissionais e estrutura física da instituição utilizados ao longo do tratamento dos pacientes, foi calculada a TCU em reais por hora (R\$/h), respeitando as características financeiras da instituição estudada. A Tabela 2 apresenta os valores de TCU de cada um dos recursos identificados.

Tempo de dedicação dos profissionais no cuidado dos pacientes com AME-5q e estruturação das equações de tempo e custos

Para as atividades de cuidado dos pacientes, foi estimado o tempo médio de envolvimento dos profissionais de saúde a partir do relato e validação dos próprios profissionais. Essa informação foi utilizada para estimar o custo para cada um dos pacientes ao ser cruzada com o número de vezes que foi realizada alguma atividade de cada profissional com os pacientes. O Anexo II apresenta o tempo unitário de atividades de rotina dos profissionais com cuidados assistenciais dedicados aos pacientes com AME-5q. Para o custo com estrutura física, o tempo que cada paciente ficou em cada uma das unidades foi multiplicado pelas respectivas TCUs de cada unidade. Para o custo com consumo de profissionais de saúde, o tempo de dedicação dos profissionais ao longo das internações dos pacientes foi multiplicado pela TCU de cada um dos profissionais.

Tabela 1. Caracterização da amostra

| | N | Pacientes com internações hospitalares | Pacientes sem internações hospitalares (apenas ambulatoriais) | Pacientes em uso de nusinersena* |
|--------------------------------|-----------|--|---|----------------------------------|
| Total de pacientes | 43 (100%) | 9 (21%) | 34 (79%) | 5 (12%) |
| Classificação da doença | | | | |
| AME 1 | 11 (25%) | 5 (12%) | 6 (14%) | 3 (7%) |
| AME 2 | 15 (35%) | 3 (7%) | 12 (28%) | 2 (5%) |
| AME 3 | 15 (35%) | 1 (2%) | 14 (32%) | - |
| AME 4 | 2 (5%) | - | 2 (5%) | - |
| Faixa etária | | | | |
| 0-<2 anos | 6 (14%) | 3 (7%) | 3 (7%) | 3 (7%) |
| 2-<6 anos | 6 (14%) | 3 (7%) | 3 (7%) | 1 (2%) |
| 6-11 anos | 4 (9%) | 1 (2%) | 3 (7%) | 1 (2%) |
| 12-17 anos | 4 (9%) | - | 4 (9%) | - |
| 18-25 anos | 9 (21%) | 2 (5%) | 7 (16%) | - |
| + de 26 anos | 14 (33%) | - | 14 (33%) | - |

* Em 2019.

Custos hospitalares e ambulatoriais

O custo médio dos 38 pacientes que não fizeram uso do nusinersena foi de R\$ 4.870 (mín. R\$ 190 – máx. R\$ 67.138), enquanto o custo médio dos cinco pacientes que fizeram uso do medicamento foi de R\$ 600.347 (mín. R\$ 342.679 – máx. R\$ 813.513), e neste último grupo o medicamento representou 91% do valor. Para esses pacientes, o custo com o procedimento intratecal para o uso do medicamento foi em média de R\$ 2.046 para pacientes AME tipo 1 e R\$ 3.175 para pacientes AME tipo 2. Para os demais fenótipos da doença, não foi possível identificar na amostra estudada pacientes que utilizaram o medicamento. Ao ser avaliada a composição de custos hospitalares para o grupo de pacientes que não receberam o nusinersena, o custo com profissionais médicos e equipe multidisciplinar de cuidado excede 50% do custo, independentemente do tipo de AME-5q. A Figura 2 apresenta a composição dos custos por tipo de AME-5q para esse grupo de pacientes. No que diz respeito às consultas ambulatoriais, os pacientes com AME tipo 1 foram os que realizaram mais consultas, em média seis ao ano; os pacientes com AME tipo 2 realizaram quatro consultas, os com AME tipo 3, três consultas e os com AME tipo 4, quatro consultas. A amostra de pacientes com AME-5q tipo 4 ficou restrita às consultas ambulatoriais, por isso não teve influência dos custos de exames e medicamentos.

Também foi possível observar que os pacientes mais jovens apresentaram maior custo hospitalar com o tratamento da doença no grupo de pacientes que não utilizaram nusinersena, com custo médio de R\$ 23.254 entre os pacientes

menores de 2 anos de idade e demais resultados apresentados na Tabela 3.

Para o grupo de pacientes que utilizaram o medicamento nusinersena, três pacientes pertencem à faixa etária de 0-2 anos, um paciente, à faixa etária de 2-6 anos e um paciente, à faixa etária entre 6-11 anos. Os custos médios por faixa etária foram, respectivamente, de R\$ 514.937 (mín. R\$ 318.074 – máx. R\$ 802.566), R\$ 646.550 e R\$ 806.069. O fator que contribuiu para as diferenças de custos observadas foi o período de acompanhamento dos pacientes. Os pacientes seguem um mesmo ciclo de uso do medicamento, mas, ao longo do ano de acompanhamento, alguns receberam mais doses do que outros por terem iniciado o tratamento em datas diferentes.

Custos com transporte

No que diz respeito ao transporte, foi observado um custo anual médio de R\$ 4.895 (mín. R\$ 18 – máx. R\$ 73.382). Os pacientes com AME-5q tipo 1 e os pacientes mais jovens (0-2 anos) foram os que registraram maior custo médio com transporte, respectivamente, de R\$ 10.129 (mín. R\$ 54 – máx. R\$ 73.382) e R\$ 16.085 (mín. R\$ 293 – máx. R\$ 73). O Anexo III apresenta a informação detalhada do custo com transporte. Para a maioria dos pacientes, esse custo é subsidiado pelos municípios, exceto para os cinco pacientes de Porto Alegre (P10, P12, P16, P36 e P37), para os quais se considerou a referência passagem de ônibus urbana, aferindo-se um custo médio de R\$ 200 por ano.

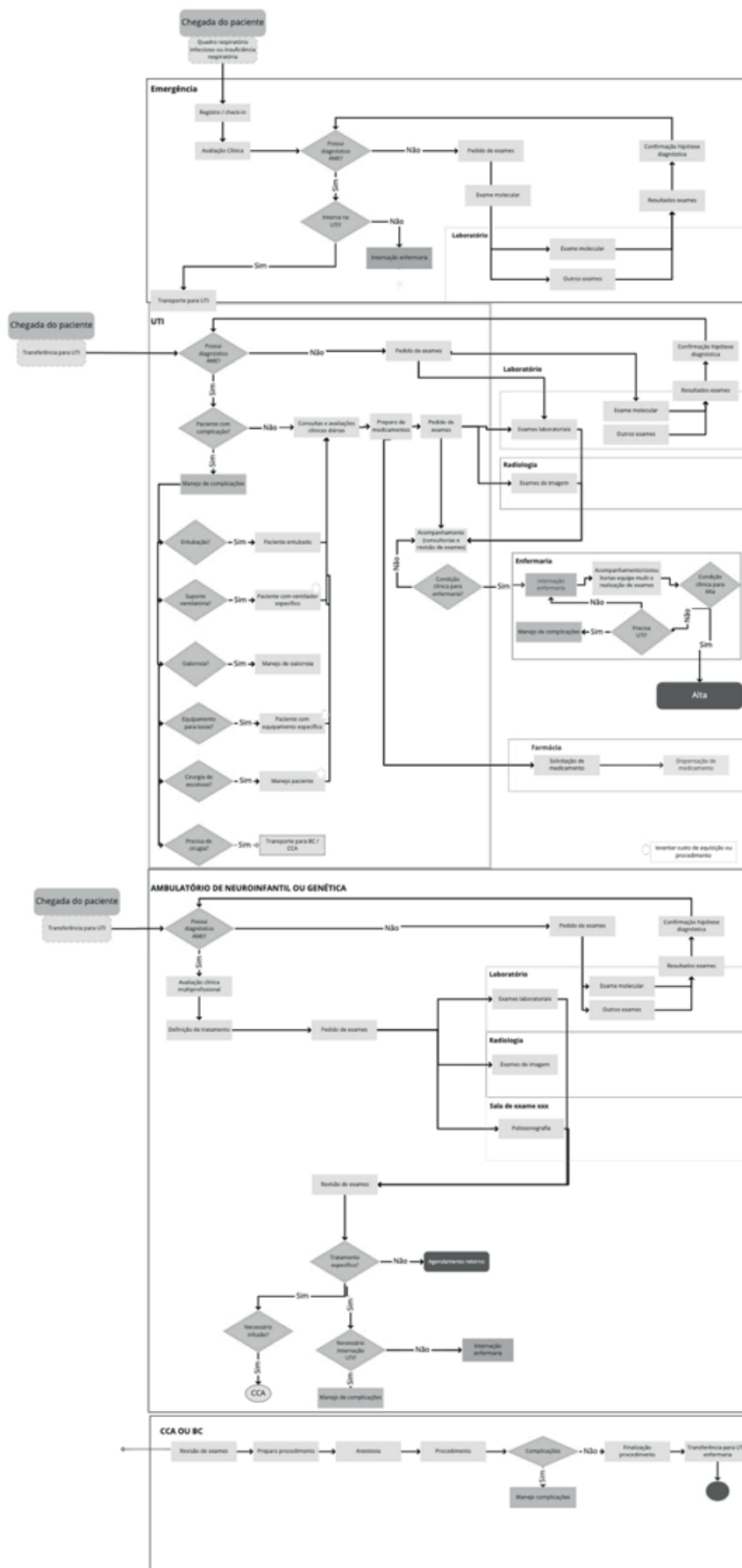


Figura 1. Macrofluxo de cuidados de pacientes.

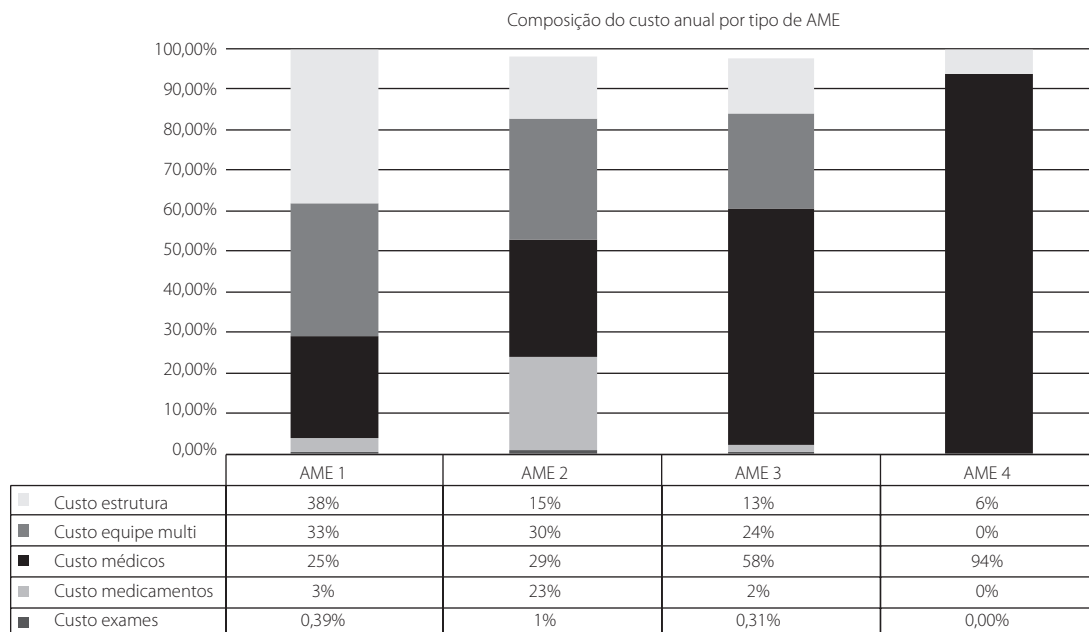
Tabela 2. Taxas de custo por unidade de tempo

| Profissionais | TCU Profissionais (R\$/h)* |
|-------------------------|----------------------------|
| Médico | R\$ 113 |
| Enfermeiro | R\$ 59 |
| Técnico de Enfermagem | R\$ 35 |
| Psicólogo | R\$ 56 |
| Nutricionista | R\$ 58 |
| Fisioterapeuta | R\$ 59 |
| Fonoaudiólogo | R\$ 58 |
| Técnico de Radiologia | R\$ 51 |
| Farmacêutico | R\$ 71 |
| Professores/preceptores | R\$ 154 |
| Residente médico | R\$ 18 |

| Estrutura Física | TCU Estruturas hospitalares (R\$/h)** |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| Emergência | R\$ 5 |
| Internação pediátrica | R\$ 6 |
| Centro de terapia intensiva | R\$ 39 |
| Ambulatório | R\$ 9 |
| Centro cirúrgico | R\$ 248 |
| Sala de recuperação | R\$ 14 |
| Farmácia | R\$ 31 |

* Foi calculada considerando salários e encargos por classe de profissionais.

** Não contempla custos com profissionais de saúde, materiais e medicamentos. Inclui custos alocados ao departamento, por exemplo, mas não restritos a depreciação, energia, licenças e materiais de apoio.

**Figura 2.** Composição de custos para pacientes que não fizeram uso do medicamento nusinersena.

Os medicamentos representados por classes terapêuticas de analgésicos, antitérmicos, laxantes osmóticos, anticolinérgicos, expectorantes mucolíticos, corticosteroides e antiepiléticos representam aproximadamente 80% do uso total de medicamentos durante a internação. Os medicamentos mais caros, porém pouco frequentes, são da classe de imunossuppressores, antibióticos (cefalosporinas de segunda geração, penicilinas) e vitamina D. Materiais dizem respeito a nota de sala de procedimentos realizados durante a internação. Exames contêm os exames bioquímicos de rotina e de imagem. A tabela com os valores em reais da composição de custos por tipo de AME está no Anexo V.

Tabela 3. Custo hospitalar por faixa etária

| Faixa de idade | N | Custo ambulatorial | Custo de internação | Custo de exames | Custo de materiais e medicamentos | Custo anual |
|----------------|----|---|---|---------------------------------------|--|---|
| 0-<2 anos | 3 | Média R\$ 2.982 (1.103-6.323) Med R\$ 1.521 | Média R\$ 19.229 (0-57.689) Med R\$ 0 | Média R\$ 110 (0-330) Med R\$ 0 | Média R\$ 931 (0-2.794) Med R\$ 0 | Média R\$ 23.254 (1.103-67.138) Med R\$ 1.521 |
| 2-<6 anos | 5 | Média R\$ 915 (437-1.267) Med R\$ 943 | Média R\$ 1.938 (0-7.576) Med R\$ 0 | - | Média R\$ 13 (0-66) Med R\$ 0 | Média R\$ 2.867 (437-8.910) Med R\$ 943 |
| 6-11 anos | 3 | Média R\$ 1.321 (945-1.525) Med R\$ 1.493 | Média R\$ 82,39 (0-247) Med R\$ 0 | - | - | Média R\$ 1.403 (945-1.772) Med R\$ 1.493 |
| 12-17 anos | 4 | Média R\$ 826 (190-1.751) Med R\$ 682 | - | - | - | Média R\$ 826 (190 – 1.751) Med R\$ 682 |
| 18-25 anos | 9 | Média R\$ 1.501 (304-5.842) Med R\$ 1.146 | Média R\$ 5.313 (0-40.119) Med R\$ 0 | Média R\$ 103 (0-866) Med R\$ 0 | Média R\$ 2.049 (0-18.026) Med R\$ 0 | Média R\$ 8.968 (304-64.854) Med R\$ 1.146 |
| + de 26 anos | 14 | Média R\$ 909 (304-2.296) Med R\$ 794 | - | - | - | Média R\$ 909 (304-2.296) Med R\$ 794 |

Dados expressos em média (mínimo e máximo) e mediana (med). Os medicamentos representados por classes terapêuticas de analgésicos, antitérmicos, laxantes osmóticos, anticolinérgicos, expectorantes mucolíticos, corticosteroides e anti-epiléticos representam aproximadamente 80% do uso total de medicamentos durante a internação. Os medicamentos mais caros, porém pouco frequentes, são da classe de imunossuppressores, antibióticos (cefalosporinas de segunda geração, penicilinas) e vitamina D. Materiais dizem respeito a nota de sala de procedimentos realizados durante a internação.

Quando considerado o transporte ao custo hospitalar dos pacientes, o custo com transporte tem representatividade de 52% do custo anual hospitalar e ambulatorial (excluindo o gasto familiar adicional) para pacientes que não fizeram uso de nusinersena (n = 38); para os pacientes que fizeram uso do medicamento (n = 5), tendo em vista o alto custo deste, o custo com transporte representa em torno de 1%.

Custo anual com cuidados domiciliares ou terapia de suporte familiar

Os familiares de 30 pacientes foram entrevistados (Anexo I), e o gasto médio anual familiar por paciente reportado foi de R\$ 32.262 (mín. R\$ 240 – máx. R\$ 110.952). Essa informação contempla gastos com consultas particulares e convênios (média anual de R\$ 10.763 – 33%), medicamentos (média anual de R\$ 1.600 – 5%), cuidadores (média anual de R\$ 2.629 – 8%) e outros (média anual de R\$ 3.511 – 11%) e a necessidade de os familiares terem deixado de trabalhar por causa dos cuidados necessários pelo portador da doença (média anual de R\$ 14.232 – 43%). Para esse último, reitera-se que essa informação contempla apenas a renda que deixou de ser gerada com base no último salário que o familiar registrou antes de parar suas atividades, deixando-se de fora demais custos indiretos e sociais relacionados. Para o item outros, o relato mais frequentemente recebido foi o gasto com fraldas e alimentação especializada.

Ao ser estratificada a informação de gasto anual da família com os cuidados da doença, foi observado um gasto maior

com os pacientes com AME-5q tipo 1 (média de R\$ 34.298, mín. R\$ 0 – máx. R\$ 163.480) e no grupo etário mais jovem, respectivamente, nas faixas de idade 2-6 anos (média de R\$ 46.821) seguidas da faixa de idade 0-2 anos (média de R\$ 41.818). A Tabela 4 apresenta os gastos médios por tipo de AME-5q e por idade e indica que os gastos mais representativos são em relação ao familiar que deixou de trabalhar e às consultas particulares.

Custo anual total com os cuidados de pacientes com AME-5q

Considerando-se os custos hospitalares e ambulatoriais, de transporte e de cuidados domiciliares, foi consolidada a estimativa do custo médio anual por paciente com AME-5q por fenótipo da doença e faixa etária do paciente (Anexo IV), independentemente do manejo de tratamento. Pacientes com AME-5q tipos 1 e 2 e pacientes mais jovens apresentaram o maior custo total com os cuidados da doença, sendo a maioria justificada por custos hospitalares e ambulatoriais, seguidos dos gastos com cuidados domiciliares.

Em relação ao tipo de fenótipo da doença, os pacientes com AME-5q tipos 1 e 2 apresentam maior custo anual total, especialmente porque fazem parte dessa população os pacientes em uso de nusinersena e os pacientes que registraram mais consultas e internações, fazendo com que o custo anual hospitalar (sujeito ao uso de nusinersena) represente 72% e 75%, respectivamente, do custo total de pacientes com AME-5q tipos 1 e 2 (Figura 3).

Tabela 4. Composição do gasto familiar por ano por tipo de AME-5q e por faixa de idade

| Cuidados domiciliares por tipo de AME-5q | | | | | | | | |
|--|--------|---|---|--|---|--|--|--|
| Tipo/Faixa etária | N | Medicamentos | Consultas com convênio | Consultas particulares | Familiar que deixou de trabalhar | Cuidador | Outros | Custo anual |
| AME 1 | 11 37% | Média R\$ 567 (0-3.600) Med R\$0 | Média R\$ 1.090 (0-5.880) Med R\$0 | Média R\$ 6.452 (0-40.000) Med R\$ 0 | Média R\$ 19.338 (0-60.000) Med R\$ 16.200 | Média R\$ 1.636 (0-18.000) Med R\$ 0 | Média R\$ 5.215 (0-36.000) Med R\$ 0 | Média R\$ 34.298 (0-163.480) Med R\$ 18.000 |
| AME 2 | 11 37% | Média R\$ 2.956 (0-14.400) Med R\$600 | Média R\$ 1.974 (0-7.200) Med R\$ 1.800 | Média R\$ 13.525 (0-86.400) Med R\$ 1.200 | Média R\$ 19.338 (0-60.000) Med R\$ 11.976 | Média R\$ 1.636 (0-18.000) Med R\$ 1.500 | Média R\$ 2.005 (0-11.976) Med R\$ 0 | Média R\$ 42.261 (0-193.176) Med R\$ 8.004 |
| AME 3 | 7 7% | Média R\$ 463 (0-1.800) Med R\$ 6.000 DP 611 | Média R\$ 3.012 (0-13.800) Med R\$ 504 | Média R\$ 5.709 (0-11.040) Med R\$ 6.000 | Média R\$ 1.711 (0-11.976) Med R\$ 0 | Média R\$ 1.500 (0-6.000) Med R\$ 0 | Média R\$ 3.703 (0-25.080) Med R\$ 0 | Média R\$ 16.098 (0- 69.696) Med R\$ 32.364 |
| AME 4 | 1 3% | Média R\$ 6.000 Med R\$ 6.000) | - | Média R\$ 8.400 Med R\$ 8.400 | Média 17.964 Med R\$ 17.964 | - | - | Média R\$ 32.364 Med R\$ 32.364 |
| Cuidados domiciliares por faixa etária | | | | | | | | |
| 0-2 anos | 6 20% | Média R\$ 440 (0-1.200) Med R\$ 120 | Média R\$ 1.232 (0-5.880) Med R\$ 0 | Média R\$ 11.761 (0-40.000) Med R\$ 285 | Média R\$ 12.996 (0-26.004) Med R\$ 11.876 | - | Média R\$ 8.960 (0-36.000) Med R\$ 2.525 | Média R\$ 35.389 (0-109.084) Med R\$ 14.901 |
| 2-6 anos | 5 17% | Média R\$ 480 (0-2.400) Med R\$ 0 | Média R\$ 1.375 (0-3.516) Med R\$ 0 | Média R\$ 320 (0-1.200) Med R\$ 0 | Média R\$ 24.955 (11.976-60.000) Med R\$ 16.800 | Média R\$ 3.600 (0-18.000) Med R\$ 0 | Média R\$ 504 (0-1.320) Med R\$ 0 | Média R\$ 31.234 (11.976-86.436) Med R\$ 16.800 |
| 6-11 anos | 4 13% | Média R\$ 1.500 (0-3.600) Med R\$ 1.200 | Média R\$ 3.030 (0-7.200) Med R\$ 0 | Média R\$ 12.275 (0-43.700) Med R\$ 2.700 | Média R\$ 30.300 (15.600-54.000) Med R\$ 25.800 | Média R\$ 4.800 (0-13.200) Med R\$ 3.000 | Média R\$ 600 (0-2.400) Med R\$ 0 | Média R\$ 52.505 (15.600-124.100) Med R\$ 35.160 |
| 12-17 anos | 1 3% | Média R\$ 12.000 (12.000-12.000) Med R\$12.000 | Média R\$ 2.570 (2.570-7.200) Med R\$ 2.570 | - | - | Média R\$ 19.200 (0-19.200) Med R\$ 19.200 | - | Média R\$ 33.770 (33.700-124.100) Med R\$ 33.770 |
| 18-25 anos | 6 20% | Média R\$ 220 (0-720) Med R\$ 0 | Média R\$ 514 (0-1.800) Med R\$ 0 | Média R\$ 16.240 (0-86.400) Med R\$ 0 | R\$ 3.992 (0-23.952) Med R\$ 0 | Média R\$ - Med R\$ 0 | Média R\$ 4.356 (0-25.080) Med R\$ 50 | Média R\$ 25.322 (0-137.952) Med R\$ 440 |
| + de 26 anos | 8 27% | Média R\$ 2.955 (0-14.400) Med R\$ 0 | Média R\$ 2.842 (0-13.800) Med R\$ 0 | Média R\$ 6.175 (2.000-10.080) Med R\$ 6.600 | R\$ 9.730 (0-47.904) Med R\$ | Média R\$ 2.809 (0-11.976) Med R\$ 1.500 | Média R\$ 2.564 (0-11.976) Med R\$ 0 | Média R\$ 27.077 (2.000-110.136) Med R\$ 9.810 |

Em relação à faixa etária, pacientes mais jovens apresentaram um custo total maior do que os demais (Figura 4), também justificado pelo maior consumo de recursos hospitalares e por

concentrarem os pacientes que fizeram uso de nusinersena (três pacientes menores de 2 anos de idade, um paciente com menos de 6 anos de idade e um com menos de 11 anos de idade).

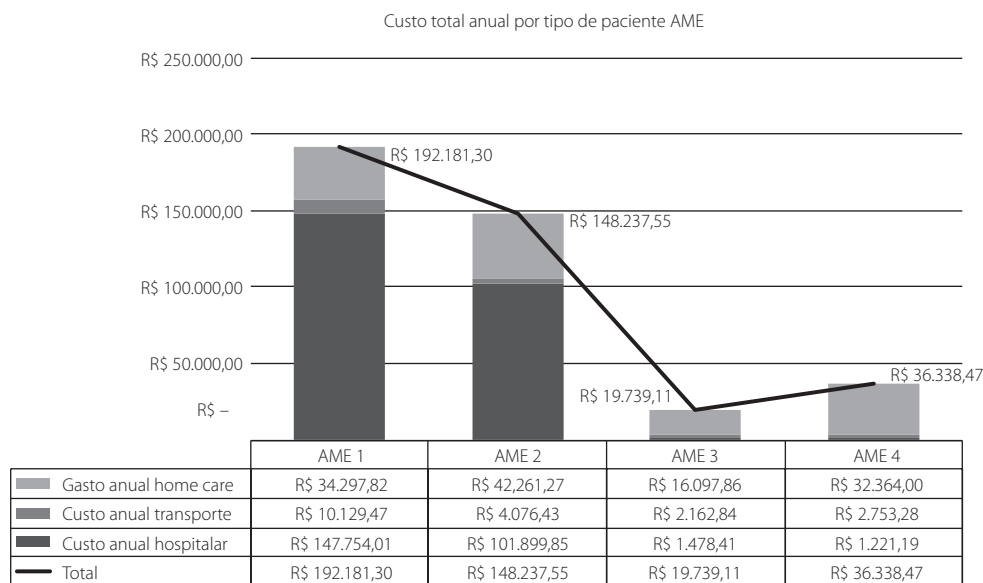


Figura 3. Custo total por tipo de paciente.

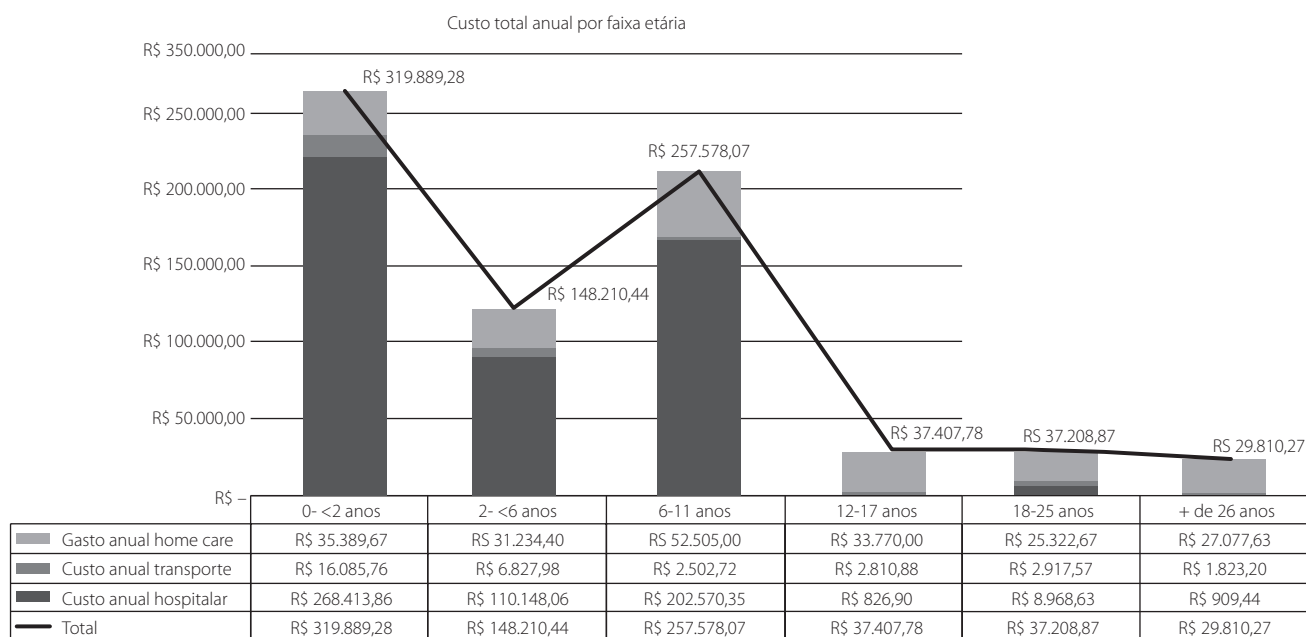


Figura 4. Custo total por faixa de idade.

Discussão

Estudos de microcusteio que avaliaram o custo do tratamento de pacientes com AME-5q são desconhecidos, de modo que a análise apresentada possui uma contribuição científica que pode subsidiar a tomada de decisão e planejamento da gestão de recursos de saúde, especialmente para o Brasil. Foi possível retratar um maior custo com pacientes nas faixas etárias de 0-2 anos e com AME-5q tipo 1 ou 2 e, também, um gasto importante com cuidados domiciliares, principalmente relacionados com a perda de produtividade de algum membro da família.

O custo hospitalar elevado com pacientes mais jovens portadores de AME-5q tipo 1 também foi reportado por um estudo que estimou o gasto anual com o tratamento da AME-5q por paciente a partir de relatórios de operadoras de saúde dos Estados Unidos. Internações hospitalares foram a maior parcela de custos na coorte de bebês (0-2 anos), enquanto custos com medicamentos contribuíram mais para custos totais na coorte de início na infância (Tan *et al.*, 2019). Estudo também realizado nos Estados Unidos e que considerou a base de dados de pagamentos do sistema de saúde das forças militares norte-americanas identificou que a maior

parcela das despesas em uma coorte de 239 pacientes diagnosticados com AME-5q era justificada por cuidados ambulatoriais (Armstrong *et al.*, 2016). O estudo também avaliou que a mediana das despesas anuais com os cuidados da doença dos pacientes diagnosticados com menos de 1 ano ($n = 45$) é duas vezes superior à mediana da amostra estudada, que contempla pacientes com diagnóstico após 1 ano de idade ($n = 194$) (Armstrong *et al.*, 2016).

Os resultados de custos hospitalares maiores do que aqueles incorridos pelas famílias em nosso estudo divergem do que foi apresentado em um estudo espanhol que também estimou o custo anual com o tratamento da doença, mas utilizou somente entrevistas com os familiares para a avaliação de custos associados ao tratamento da AME-5q. Na amostra espanhola, os entrevistados reportaram que 32,2% dos custos são atribuídos a custos hospitalares, e os custos de cuidados familiares representaram 62,7% do custo total de doença (López-Bastida *et al.*, 2017). As diferenças metodológicas entre os estudos (o estudo espanhol utilizou apenas entrevistas com as famílias) e as diferenças entre a renda média familiar entre os países limitam a comparação entre os estudos.

As despesas anuais por paciente reportadas na literatura, coletadas com sistemas de remuneração e ou contas hospitalares, variam de € 6.274, na Espanha (Darbà & Marsà, 2019), US\$ 29.988 e US\$ 306.204 (Tan *et al.*, 2019), nos Estados Unidos, e € 70.4600, na Alemanha (Klug *et al.*, 2016). No presente estudo, a média global de custos medidos, independentemente da terapia utilizada ou da idade, foi de R\$ 101.516 (€ 23.071 ou US\$ 25.765)¹; desses, 32% representam gastos domiciliares. Entretanto, é importante destacar que a comparação dos resultados entre o estudo apresentado nesse artigo, o estudo espanhol e o estudo norte-americano não pode ser feita de forma direta, na medida em que a metodologia de custeio foi heterogênea entre os estudos.

Apesar de os estudos usarem diferentes métodos para avaliar a carga econômica da doença, é ponto comum a elevada variabilidade de custos ou despesas entre os pacientes analisados. O presente estudo apresentou variabilidade importante mesmo dentro dos grupos e entre os fenótipos da doença e faixas de idade. A possível justificativa para essa variabilidade pode estar relacionada à gravidade da doença e às diferentes estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento dos pacientes (Darbà & Marsà, 2019). No presente estudo, para o grupo de pacientes em uso de nusinersena, o que contribuiu para a variabilidade foi o número de doses que cada paciente recebeu em função das diferentes datas de início do uso do medicamento.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas para a interpretação dos resultados. Trata-se de análise de uma coorte de pacientes com AME-5q acompanhados em um único hospital-escola público brasileiro, por isso a generalização dos resultados é limitada. A coleta dos dados de consumo e recursos hospitalares deste estudo foi realizada de forma retrospectiva, a partir da revisão de prontuários eletrônicos, de forma que a qualidade dos dados é dependente do registro dos profissionais sobre os recursos utilizados. Para a estimativa de custos das famílias com os cuidados da doença, assume-se que pode haver viés de memória do entrevistado sobre o gasto decorrente da doença, e não foram considerados auxílios que o governo brasileiro concede para algumas famílias como suporte aos cuidados de doenças raras. Por fim, no que diz respeito ao gasto com transporte, foi estimado o mínimo que se entende ser gasto, baseado em um custo por quilômetro rodado e passagens urbanas municipais. Sabe-se que, na realidade do sistema de saúde brasileiro, esse gasto pode ser mais expressivo quando, por exemplo, municípios trazem os pacientes com motorista ao centro de referência.

Conclusões

O custo do manejo de pacientes com AME-5q no Brasil demonstra valores expressivos tanto na perspectiva do sistema de saúde quanto na das famílias dos pacientes. O estudo demonstrou que essas estimativas são diretamente relacionadas ao tipo da doença e ao uso de terapia específica. Cabe ressaltar que o estudo não fez análises relacionadas à eficácia ou ao benefício das terapias específicas e, dessa forma, não faz nenhuma menção ao custo-efetividade de tais intervenções.

Na abordagem única de microcusteio utilizada, foram identificadas algumas oportunidades para buscar reduzir o impacto dessa doença, bem como para aumentar a economicidade da terapia. Os custos com deslocamentos para as terapias e acompanhamento não são desprezíveis, tendo sido provavelmente subestimados na perspectiva da família e sociedade como um todo. A busca por estratégias que proporcionem levar o cuidado multidisciplinar ao paciente, de forma presencial ou remota, poderia ser perseguida.

Além disso, o impacto econômico da improdutividade, podendo também ser acrescida a essa análise a descontinuidade do trabalho dos familiares ao longo da vida, é bastante substancial. Quaisquer estimativas de custo-efetividade de terapias que melhorem a funcionalidade desses pacientes e reduzam o seu grau de dependência devem considerar esse custo indireto.

Por fim, a ampliação da amostra estudada, principalmente de pacientes que fizeram uso do nusinersena e que iniciarão o uso de novas terapias específicas recentemente aprovadas para tratamento da AME-5q, permitirá o alcance

1 Cotação média anual entre as moedas real (R\$) e dólar americano (US\$) em 2019 (3,94) e entre real (R\$) e euro (€) em 2019 (4,40), de acordo com os dados do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea).

de estimativas mais robustas de custos com o cuidado da doença no Brasil e seu impacto na vida das famílias. Esses resultados, se somados aos desfechos clínicos esperados para as terapias, publicados na literatura, podem ser utilizados para o desenvolvimento de estudos de custo-efetividade que retratem a realidade econômica brasileira para subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação das tecnologias em saúde.

Agradecimentos

Agradecemos a pesquisadora Renata Ruschel, pelo trabalho de apoio à coleta de dados e, a pesquisadora Fabiana Casarin, pela colaboração com a revisão do conteúdo gerado.

Referências bibliográficas

- Araújo AP, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005;63(1):145-9.
- Armstrong EP, Malone DC, Yeh WS, Dahl GJ, Lee RL, Sicignano N. The economic burden of spinal muscular atrophy. *J Med Econ*. 2016;19(8):822-6.
- Arnold WD, Kassir D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era: Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-67.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019.
- Darbà J, Marsà A. Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: a retrospective multicentre database analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031271.
- Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):743-66.
- Etges APBS, Cruz LN, Notti RK, Neyeloff JL, Schlatter RP, Astigarraga CC, et al. An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ*. 2019b;20(8):1133-45.
- Etges APBS, Ruschel KB, Polanczyk CA, Urman RD. Advances in Value-Based Healthcare by the Application of Time-Driven Activity-Based Costing for Inpatient Management: A Systematic Review. *Value Health*. 2020;23(6):812-23.
- Etges APBS, Schlatter R, Neyeloff J, Araújo DV, Bahia L, Vruz L, et al. Estudos de Microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. *J Bras Econom Saúde*. 2019a;11(1).
- Farrar MA, Carey KA, Paguinto SG, Chambers G, Kasparian NA. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: an exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ Open*. 2018;8(5):e020907.
- Jeppesen J, Madsen A, Marquardt J, Rahbek J. Living and ageing with spinal muscular atrophy type 2: Observations among an unexplored patient population. *Dev Neurorehabil*. 2010;13(1):10-8.
- Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy*. 2017;121(7):755-63.
- Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):58.
- Liewluck T, Saperstein DS. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):761-73.
- López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):141.
- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-15.
- Tan H, Gu T, Chen E, Puneekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Health Econ Outcomes Res*. 2019;6(3):185-95.
- Tan SS, Rutten FFH, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur J Health Econ*. 2009;10(1):39-45.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124.

Anexos

Anexo I. Entrevistas com familiares para estimativa do custo domiciliar

Questionário para estimar o gasto mensal familiar com a doença:

Este questionário pode ser respondido pelo portador da doença ou responsável pelo paciente portador da doença.

As respostas objetivam estimar o gasto mensal relacionado à doença da família do paciente.

Sob hipótese alguma as respostas serão compartilhadas com qualquer identificação.

1 – Em razão da AME, qual o seu gasto mensal com medicamentos?

2 – O paciente com AME possui rotina de consultas com profissionais da saúde? Se sim, qual a frequência e o gasto mensal em consultas em razão da AME? (Listar todos os profissionais. Abaixo alguns exemplos.)

Fisioterapia

Número de consultas mensais:

Gasto mensal (R\$):

Nutricionista

Número de consultas mensais

Gasto mensal (R\$):

Psicólogo

Número de consultas mensais

Gasto mensal (R\$):

3 – Algum familiar deixou de trabalhar para dedicar cuidados ao filho com AME? Se sim, qual era a renda mensal aproximada desse familiar?

4 – A família arca com algum tipo de cuidador para auxiliar nos cuidados com o paciente com AME? Se sim, qual valor mensal (em reais)?

5 – A família precisou fazer algum investimento na infraestrutura da moradia para atender às necessidades do paciente com AME? Se sim, qual? Quanto (em reais)?

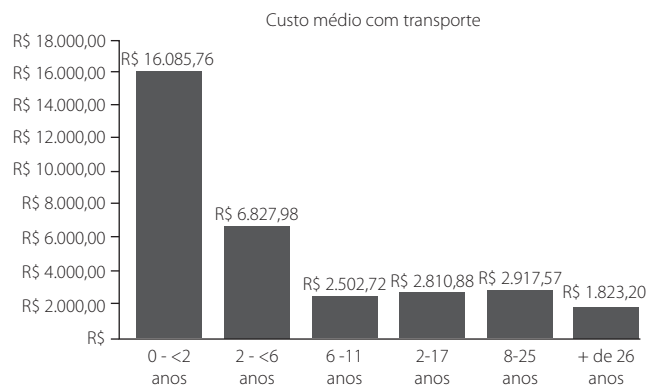
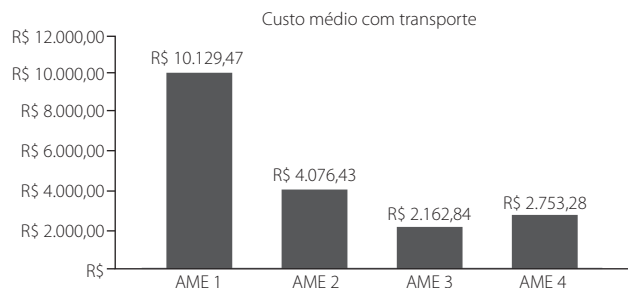
(Por exemplo, cama especial, cadeira de rodas, equipamento para auxiliar na alimentação etc.)

Anexo II. Tempo de dedicação dos profissionais com o cuidado de pacientes com AME-5q

| Profissional | Consulta em ambulatório (min) | Cuidados na rotina de internação (min) | Acompanhamento de residente da especialidade |
|-----------------------|-------------------------------|---|--|
| Médico pediatra | 60 min | 30 min por dia (se paciente internado na UI) 60 min por dia (se paciente internado na UTI) | Em todos os atendimentos |
| Médico geneticista | 60 min | 1ª, 2ª consultorias 60 min Demais consultorias 15 min | Em todos os atendimentos |
| Fisioterapeuta | Na fisioterapia: 120 min | 45 min por atendimento | Na primeira semana de internação |
| Terapeuta ocupacional | Na fisioterapia: 120 min | - | - |
| Médico fisiatra | 60 min | - | Em todos os atendimentos |
| Enfermagem | 30 min | 120 min por dia sem intercorrência | Independente para atendimento |
| Técnico de enfermagem | - | 5 horas por dia | - |
| Médico pneumologista | 60 min | 1ª consultoria 120 min Demais consultorias 20 min | Em todos os atendimentos |
| Fonoaudiólogo | - | 1ª consultoria 60 min Demais consultorias 40 min por atendimento | Em todos os atendimentos |
| Nutricionista | - | 1ª consultoria 90 min Demais consultorias 40 min por atendimento Orientação alta 60 min | Em todos os atendimentos |
| Psicólogo | - | 30 min discussão de caso com residente | 50 a 60 min por atendimento 30 min discussão de caso uma vez por semana com preceptor Orientação alta 20 min |
| Médico intensivista | - | 60 min por dia | Em todos os atendimentos |
| Demais médicos | - | 30 min por dia | Em todos os atendimentos |

UI: unidade de internação; UTI: unidade de tratamento intensivo.

Anexo III. Detalhamento do custo com transporte, estratificado por tipo de AME e faixa etária



Anexo IV. Custo total por paciente por tipo de fenótipo da doença e faixa etária

| Tipo ou faixa etária | Custo anual hospitalar | Custo anual com transporte | Gasto anual com cuidados domiciliares |
|----------------------|---|---|--|
| AME 1 | Média R\$ 147.754 (0-802.566) Med R\$ 1.350 | Média R\$ 10.129 (54-73.382) Med R\$ 2.828 | Média R\$ 34.298 (0-163.480) Med R\$ 18.000 |
| AME 2 | Média R\$ 101.899 (190-845.629) Med R\$ 1.152 | Média R\$ 4.076 (36-23.846) Med R\$ 2.476 | Média R\$ 42.261 (0-193.176) Med R\$ 8.004 |
| AME 3 | Média R\$ 1.478 (304-10.485) Med R\$ 914 | Média R\$ 2.162 (18-9.331) Med R\$ 1.497 | Média R\$ 16.098 (0-69.696) Med R\$ 32.364 |
| AME 4 | Média R\$ 1.221 (1.161-1.280) Med R\$ 1.221 | Média R\$ 2.753 (18-9.331) Med R\$ 2.753 | Média R\$ 32.364 (32.364-32.364) Med R\$ 32.364 |
| 0-<2 anos | Média R\$ 268.413 (0-802.566) Med R\$ 190.757 | Média R\$ 16.085 (293-73.846) Med R\$ 4.392 | Média R\$ 35.389 (0-109.084) Med R\$ 14.901 |
| 2-<6 anos | Média R\$ 110.148 (437-649.194) Med R\$ 2.158 | Média R\$ 6.827 (54-23.846) Med R\$ 3.090 | Média R\$ 31.234 (11.976-86.436) Med R\$ 16.800 |
| 6-11 anos | Média R\$ 202.570 (945-806.069) Med R\$ 1.633 | Média R\$ 2.502 (622-4.651) Med R\$ 2.413 | Média R\$ 52.505 (15.600-124.100) Med R\$ 35.160 |
| 12-17 anos | Média R\$ 826 (190-1.751) Med R\$ 682 | Média R\$ 2.810 (380-5.656) Med R\$ 2.603 | Média R\$ 33.770 (33.700-124.100) Med R\$ 33.770 |
| 18-25 anos | Média R\$ 8.968 (304-64.854) Med R\$ 1.146 | Média R\$ 2.917 (36-10.857) Med R\$ 1.641 | Média R\$ 25.322 (0-137.952) Med R\$ 440 |
| + de 26 anos | Média R\$ 909 (304-2.296) Med R\$ 794 | Média R\$ 1.823 (18-9.331) Med R\$ 593 | Média R\$ 27.077 (2.000-110.136) Med R\$ 9.810 |

Dados apresentados como média, valores mínimos e máximos e mediana.

Anexo V. Custo anual hospitalar por fenótipo AME-5q para pacientes que não fizeram uso do medicamento

| Tipo | N | Custo ambulatorial | Custo internação | Custos exames | Custo materiais e medicamentos | Custo anual |
|-------|----|---|--|---------------------------------------|--|---|
| AME 1 | 8 | Média R\$ 1.719 (437-6.323) Med R\$ 1.181 | Média R\$ 8.453 (0-57.689) Med R\$ 123 | Média R\$ 41 (0-330) Med R\$ 66 | Média R\$ 357 (0-2.794) Med R\$ – | Média R\$ 10.571 (437-67.138) Med R\$ 1.304 |
| AME 2 | 13 | Média R\$ 1.297 (190-5.842) Med R\$ 945 | Média R\$ 3.343 (0-40.119) Med R\$ – | Média R\$ 66 (0-866) Med R\$ – | Média R\$ 1.386 (0-18.026) Med R\$ – | Média R\$ 6.093 (190-64.854) Med R\$ 945 |
| AME 3 | 15 | Média R\$ 932 (304-2.296) Med R\$ 914 | Média R\$ 550 (0-7.703) Med R\$ 0 | Média R\$ 4 (0-69) Med R\$ 0 | Média R\$ 0 (0-416) Med R\$ 0 | Média R\$ 1.515 (304-10.485) Med R\$ 914 |
| AME 4 | 2 | Média R\$ 1.221 (1.161-1.280) Med R\$ 1.221 | R\$ – | R\$ – | R\$ – R\$ – | Média R\$ 1.221 (1.161-1.280) Med R\$ 1.221 |

A tabela apresenta os valores médios (intervalo mínimo e máximo) e medianas por item de custo e tipo de AME-5q. Med: mediana.

Análise da efetividade das políticas de restrição social para COVID-19 no município de Fortaleza-CE

Analysis of the effectiveness of social restriction policies for COVID-19 in the city of Fortaleza-CE

Luiz Alexandre Moreira Barros¹, Raphael Douglas de Freitas Lucena²,
Georgia de Melo Castro Gondim³

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p160-5

Palavras-chave

Infecções por coronavírus, políticas públicas, isolamento social

Keywords

coronavirus infections, public policies, social isolation

RESUMO

Objetivo: Diante da problemática da COVID-19, o município de Fortaleza – CE se destaca pela alta taxa de letalidade verificada até o momento. Para inibir a propagação da doença, os gestores implementaram medidas restritivas para a sua contenção, para, com isso, diminuir as chances de sobrecarregar os leitos hospitalares disponíveis para o tratamento. Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo analisar a efetividade das políticas de isolamento social no município de Fortaleza-CE. **Métodos:** Para tanto, foi utilizado, como suporte empírico, o modelo SIR (*Susceptible, Infectious, or Recovered*) proposto por Kermack e McKendrick (1927), para doenças de infecção primária. Os dados para o estudo foram coletados em Cota (2020), no período de 16/03/2020 a 31/05/2020. **Resultados:** Os resultados mostram que, com o início do isolamento social, a taxa média de transmissão passou de 0,4427 para 0,0945, uma redução de cerca de -75,59%. Após a implementação do *lockdown*, a taxa média foi alterada para 0,0349, o que representa uma redução de -88,69% na taxa de transmissão do vírus. **Conclusão:** Concluiu-se, portanto, que as implementações de políticas restritivas reduziram a taxa de transmissão e o número de casos da doença.

ABSTRACT

Objective: Due to the problem of COVID-19, the city of Fortaleza-CE stands out for the high lethality rate observed so far. In order to inhibit the spread of the disease, managers had to implement restrictive measures to contain it, and thereby reduce the chances of overloading the hospital beds available for treatment. In this regard, this article aims to analyze the effectiveness of social isolation policies in the city of Fortaleza-CE. **Methods:** For this, the SIR model (*Susceptible, Infectious, or Recovered*) proposed by Kermack and McKendrick (1927) was used as empirical support for diseases of primary infection. The data for the study were collected in Cota (2020), between the period from 16/03/2020 to 05/31/2020. **Results:** The results show that, with the beginning of the quarantine, the average transmission rate went from 0.4427 to 0.0945, a reduction of about -75.59%. After the implementation of the *lockdown*, the average rate was 0.0349, which represents a -88.69% reduction in the virus transmission rate. **Conclusion:** It is concluded, therefore, that the implementation of restrictive policies reduced the transmission rate and the number of cases of the disease.

Recebido em: 06/06/2020. Aprovado para publicação em: 17/10/2020.

1. Mestrando em Economia no Centro de Aperfeiçoamento de Economistas do Nordeste da Universidade Federal do Ceará (CAEN/UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

2. Doutorando em Economia no Centro de Aperfeiçoamento de Economistas do Nordeste da Universidade Federal do Ceará (CAEN/UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

3. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia e Funcionalidade da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Universidade Federal do Ceará.

Financiamento: Não houve financiamento para a realização da pesquisa.

Apresentação em congresso: Não houve apresentação do trabalho em congresso.

Autor correspondente: Luiz Alexandre Moreira Barros. Centro de Aperfeiçoamento de Economistas do Nordeste da Universidade Federal do Ceará (CAEN/UFC). Av. da Universidade, 2.762, Benfica, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60020-181.

E-mail: luizalexandremoreira21@outlook.com

Introdução

O novo coronavírus, o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2, em inglês), apresenta diferentes quadros clínicos e, conseqüentemente, desfechos variáveis, que passam desde a afecção assintomática até o óbito por disfunção orgânica múltipla. Entre esses casos, as condições assintomáticas e sintomáticas leves representam a maioria dos indivíduos infectados, porém 15% dos casos podem revelar necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (UTIs). O desenvolvimento dessa enfermidade foi denominado de COVID-19 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Nascimento *et al.*, 2020; Caetano *et al.*, 2020).

Devido ao alto nível de contágio e mortalidade por essa doença, em escala global, a OMS declarou, em janeiro de 2020, que a COVID-19 seria Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), e, em março, atingiu a classificação de pandemia (Caetano *et al.*, 2020).

De fato, o contágio por COVID-19 levou a óbito mais de 350.000 pessoas em todo o mundo e houve, pelo menos, 30.000 mortes no Brasil, até o momento. Dentre os municípios brasileiros, Fortaleza-CE se destaca pelo alto nível de letalidade da doença – o número de óbitos já ultrapassa 2.000 – e pelo número de casos confirmados, que somam mais de 24.000 até o momento. Em consequência disso, os agentes governamentais lançaram estratégias para conter a propagação do vírus, utilizando-se, para isso, da reestruturação dos espaços sociais e das diversas atividades econômicas.

Uma das estratégias mais utilizadas pelos países com grande número de casos da doença foi a política de restrição social e o *lockdown*. No estado do Ceará, isso se concretizou por meio do Decreto nº 33.519, de 19/03/2020, que visa evitar a contaminação e a propagação da doença por meio do isolamento social e da quarentena. Ficou definida, portanto, a suspensão de diversas atividades econômicas, como as industriais (com exceção das essenciais), e as de transporte rodoviário intermunicipal e metropolitano de passageiros, e essas entraram em vigor a partir do dia 23/03/2020. Além disso, houve também o Decreto municipal nº 14.663, de 05/05/2020, em Fortaleza, que dispôs sobre medidas de contenção mais rígidas de isolamento social, que entrou em vigência no dia 08/05/2020.

Ocorre, entretanto, que os efeitos dessa reestruturação social são responsáveis por afetar o lado real da economia, levando a uma redução da atividade econômica. Com isso, percebe-se a importância de equilibrar os danos econômicos causados pela COVID-19 e a necessidade de reduzir a transmissão viral, de forma que haja uma política de isolamento mais adequada para a realidade de cada município brasileiro, como em Fortaleza-CE.

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a efetividade das políticas de isolamento social (restrição do comércio e *lockdown*) no município de Fortaleza-CE,

durante a pandemia da COVID-19. Para tanto, essa abordagem seguirá a estratégia empírica proposta por Kermack & McKendrick (1927) para infecções primárias, como evidenciado por Bao *et al.* (2020) para COVID-19.

Métodos

Com o objetivo de analisar a efetividade das políticas de isolamento social (restrição do comércio e *lockdown*) no município de Fortaleza-CE, optou-se por dividir as ações em dois momentos. No primeiro, são calculadas as taxas de velocidade transmissão da COVID-19 (β) desde o começo da série, no dia 15 de março de 2020, até o dia 30 de maio de 2020; com isso, obtendo-se taxas de transmissão diária. No segundo, será utilizado o modelo SIR (*Susceptible, Infectious, or Recovered*), largamente utilizado na simulação epidêmica em uma determinada população. Por meio da utilização desse modelo, será possível obter os cenários de transmissão da doença, após a aplicação das medidas de contenção social.

Modelo SIR

O modelo SIR, proposto por Kermack & McKendrick (1927), descreve um cenário no qual o sujeito pode passar por três estágios durante o período de contágio: o indivíduo inicialmente é suscetível à doença, depois se infecta com a doença e, por fim, pode se recuperar ou falecer. Define-se o sistema de equações diferenciais do modelo SIR, sendo S a população suscetível à COVID-19, I a parte da população infectada, R a população recuperada, N o tamanho da população, β a taxa de transmissão da COVID-19 e γ a taxa de recuperação:

$$\frac{dS}{dt} = \beta \frac{SI}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \frac{SI}{N} - \gamma I \quad (3)$$

A equação (1) mostra a quantidade de pessoas suscetíveis a se infectar com COVID-19 ao longo do tempo, uma equação simétrica e que evidencia o número de casos acumulados de infecções. Já a equação (2) apresenta a quantidade de pessoas que se recuperam da doença ao longo do tempo, sendo calculada por meio da taxa de média de recuperação (γ) vezes o número de indivíduos infectados.

Além disso, a equação (3) mostra a dinâmica do número de casos de COVID-19 ao longo do tempo em uma população. A equação (3) é composta pelo módulo da equação (1), que é o número total de casos de pessoas infectadas por COVID-19, subtraído da equação (2), que apresenta o número de pessoas infectadas. Então, define-se a taxa de casos totais da doença como:

$$\frac{dI_t}{dt} = \beta \frac{SI}{N} \quad (4)$$

Na equação (5), a variável β indica a velocidade de crescimento e a magnitude no número de novos casos totais da doença na população. Assim, um valor alto para β indicaria

uma alta velocidade no número de casos e um grande número de casos registrados de COVID-19, e um valor baixo para β apresentaria o efeito contrário. Como apresenta Kirkeby *et al.* (2017), o β pode ser calculado da seguinte forma, sendo I_N o número de casos diários:

$$\beta = \frac{-\ln(1 - I_N/I)}{TS/N} \tag{5}$$

Ademais, para encontrar o número acumulado de casos de COVID-19, é utilizada a seguinte equação, que se configura como uma função cumulativa da taxa de crescimento do número de casos:

$$\int_{t_0}^t \frac{dI_t}{dt} dt = I_T \tag{6}$$

Para verificar a eficiência da simulação, o presente trabalho utilizou o teste t de Student para ambos os grupos (simulado e real), de forma a identificar se eles são estatisticamente diferentes ou não. Para testar o desempenho da simulação nos períodos de pré-intervenção, foram utilizadas as seguintes hipóteses, sendo I_m^{pr} a média dos números de casos do modelo simulados e I_r^{pr} a média dos dados reais, ambos no período de pré-intervenção:

$$\begin{aligned} H_0: I_m^{pr} &= I_r^{pr} \\ H_0: I_m^{po} &\neq I_r^{po} \end{aligned} \tag{7}$$

Para verificar o ajuste do modelo aos resultados reais, não se deve rejeitar a hipótese nula, para que os dados possam ser estatisticamente iguais.

Para testar o desempenho da simulação nos períodos pós-intervenção, também foram utilizadas, por meio do teste t de Student, as seguintes hipóteses, sendo I_m^{po} a média dos números de casos do modelo simulados e I_r^{po} a média dos números de casos reais, ambos no períodos pós-intervenção:

$$\begin{aligned} H_0: I_m^{po} &= I_r^{po} \\ H_0: I_m^{po} &\neq I_r^{po} \end{aligned} \tag{8}$$

Para aferir se houve impacto da política de restrição, deve ocorrer uma rejeição da hipótese nula.

Coleta de dados

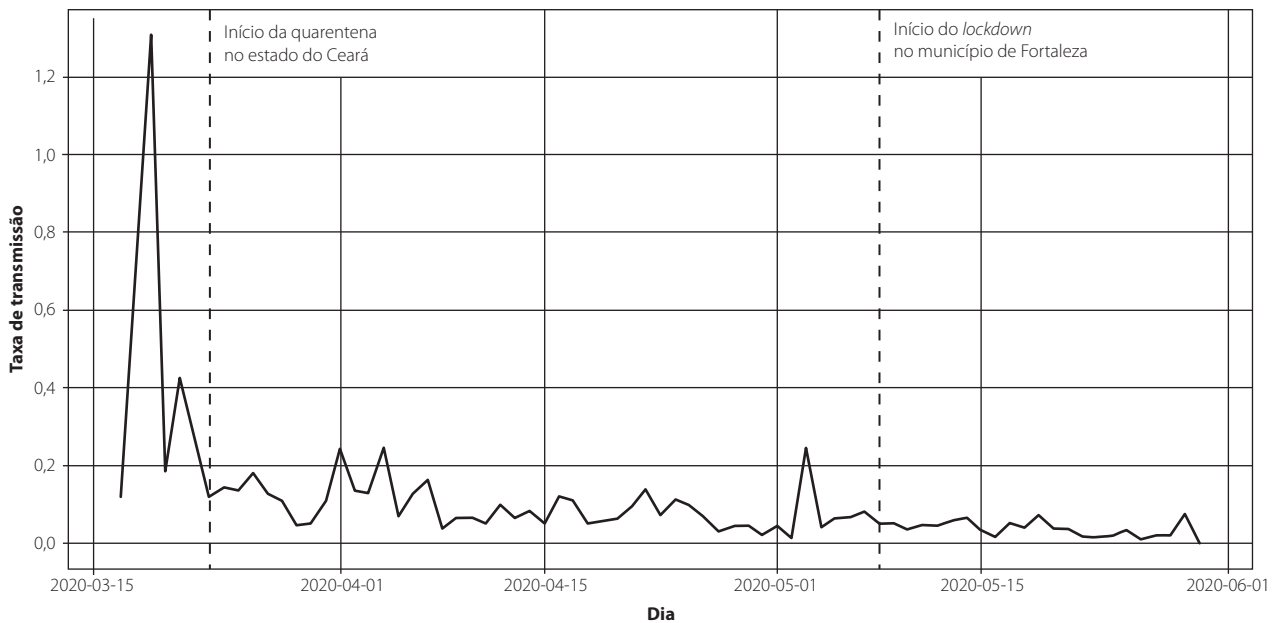
Foi necessário estimar as taxas de transmissão e simular modelos SIR, de forma que houve a coleta do número de casos diários e do tamanho da população da cidade de Fortaleza-CE.

Para o número de casos diários, os dados foram obtidos por meio dos boletins epidemiológicos diários, disponíveis nas Secretária de Saúde do Estado do Ceará (SES-CE) e na plataforma oficial do Ministério da Saúde durante o período de 16/03/2020 a 31/05/2020, assim organizados e disponibilizados por Cota (2020). O número da população é uma previsão fornecida pelo Instituto de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2019.

Resultados

Nesta seção, apresenta-se um conjunto de informações a respeito do impacto da política de restrição social no número de casos de COVID-19 no município de Fortaleza-CE. Além de fornecer um panorama a respeito das taxas de transmissão diárias do vírus, busca-se também verificar aspectos relacionados à dinâmica dos diferentes cenários sem os efeitos das políticas de restrições ao longo do tempo.

A análise da dinâmica das taxas de transmissão, antes e após a quarentena, pode ser vista na Figura 1. É possível notar que, em média, a taxa de transmissão antes da quarentena é de 0,4427, com um desvio-padrão de 0,4040. Com o início da quarentena, a taxa média passou para 0,0945, uma redução



Fonte: Elaboração dos autores, a partir dos dados da pesquisa.

Figura 1. Taxa de transmissão no município de Fortaleza.

de aproximadamente -75,59% nas taxas de transmissão, com um desvio-padrão de 0,0611. Assim, caracteriza-se como uma transição para uma menor volatilidade, quando comparada ao período pré-quarentena.

Após o decreto da política de *lockdown*, no dia 08/05/2020, foi possível identificar uma maior suavização da volatilidade na taxa de transmissão da COVID-19, juntamente com uma queda mais acentuada do número de casos, com uma taxa média de 0,0349 e um desvio-padrão de 0,0173. Quando comparado ao período pré-*lockdown*, constatou-se uma redução de -88,69% na taxa de transmissão do vírus.

Na Tabela 1, pode-se verificar uma redução da velocidade e uma maior estabilidade das taxas de transmissão diária, após a adoção de políticas de restrição social. Vê-se, durante o período pré-quarentena, que a taxa de transmissão chegou a 1,3099, ou seja, a quantidade de casos em Fortaleza-CE mais do que duplicou durante os dias 19/03/2020 e 20/03/2020. Por outro lado, após a adoção das políticas de restrição, os valores máximos das taxas de transmissão da doença chegaram a 0,263 durante a quarentena e a 0,0804 após o *lockdown*.

Após o cálculo das taxas de transmissão da COVID-19, foi importante verificar como as curvas de contágio se comportariam sem os efeitos das políticas de restrições. Para isso, foram utilizadas as taxas médias de transmissão β_0 , β_1 , β_2 , calculadas na Tabela 1, de forma a utilizar o modelo SIR para prever os diferentes cenários, como é apresentado na Figura 2.

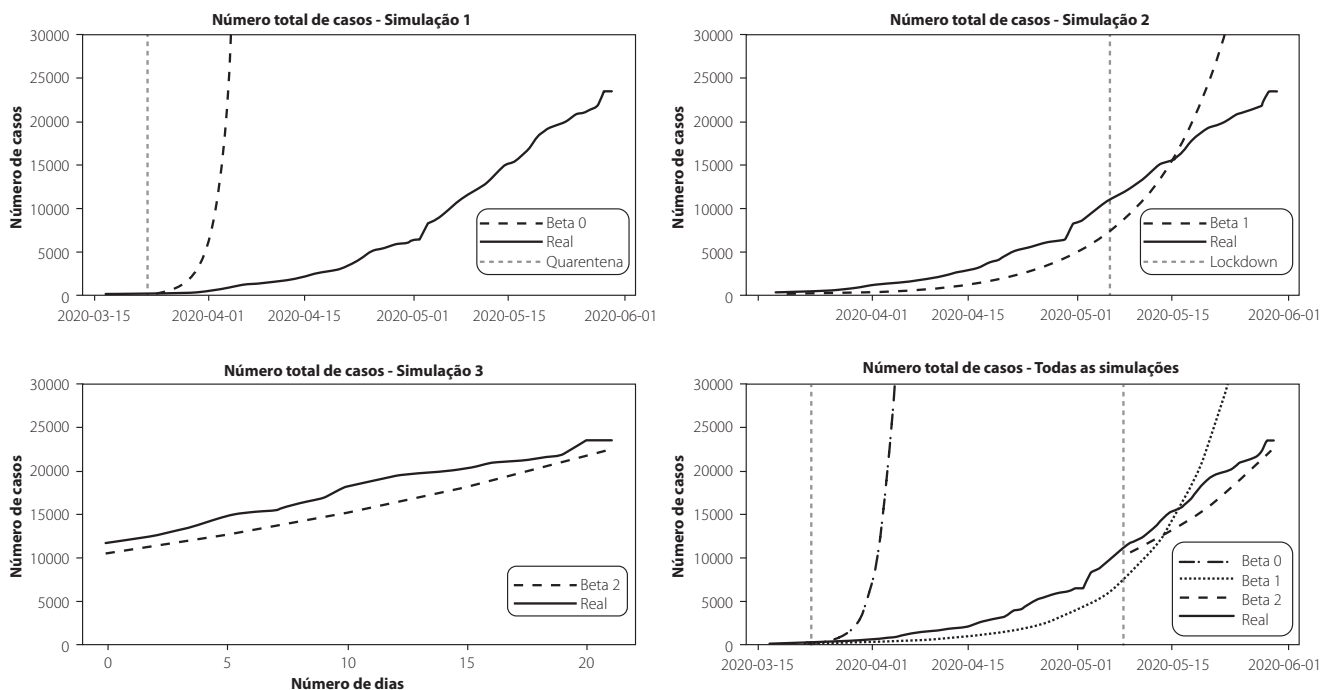
Tabela 1. Estatística descritiva para as taxas de crescimento

| Período | Estatística | Valor |
|----------------|------------------------------|--------|
| Pré-quarentena | Média (β_0) | 0,4427 |
| | Desvio-padrão (σ_0) | 0,4040 |
| | Máximo | 1,3099 |
| | Mínimo | 0,1177 |
| Quarentena | Média (β_1) | 0,0945 |
| | Desvio-padrão (σ_1) | 0,0611 |
| | Máximo | 0,2637 |
| | Mínimo | 0,0100 |
| Lockdown | Média (β_2) | 0,0349 |
| | Desvio-padrão (σ_2) | 0,0201 |
| | Máximo | 0,0804 |
| | Mínimo | 0,0137 |

Fonte: Elaboração dos autores, a partir dos dados da pesquisa.

Legenda – β_0 , β_1 e β_2 referem-se às taxas de transmissão sob as condições de cada modelo simulado.

Ao analisar a Figura 2, pode-se inferir que durante o período de pré-intervenção existiu uma ótima sobreposição entre as curvas simuladas e a curva de dados reais. Inicialmente, foi possível notar que, após 20 dias da primeira notificação, a curva simulada com a média das taxas de transmissão pré-quarentena (β_0) apresenta uma tendência exponencial,



Legenda – β_0 , β_1 e β_2 referem-se às taxas de transmissão sob as condições de cada modelo simulado.

Fonte: Elaboração dos autores, a partir dos dados da pesquisa.

Figura 2. Simulações do modelo SIR para Fortaleza.

prevendo uma total de 2.669.280 números de casos totais para o dia 20/05, enquanto na curva real se observa uma tendência de crescimento, porém com uma menor inclinação.

Com o início do *lockdown*, após 55 dias da primeira notificação da doença, a curva simulada com a média das taxas de transmissão durante a quarentena (β_2) apresentou uma tendência exponencial, o que difere da curva real, gerando um total de 54.853 casos de COVID-19, diferente dos 23.378 casos oficiais registrados para o dia 30/05.

Durante o período do *lockdown*, obteve-se uma menor variabilidade da taxa de transmissão do vírus em torno da sua média. Na curva simulada com as taxas pós-*lockdown*, foi possível verificar uma ótima sobreposição da curva real com a curva simulada.

Na Tabela 2, foi apresentado o desempenho das simulações em relação aos períodos de pré-tratamento e pós-tratamento. É possível verificar que existiu um bom ajuste dos dados obtidos na simulação 1, 2 e 3, em relação aos dados reais, antes do início das políticas avaliadas. Após o período de pós-intervenção, nota-se que existe um descolamento entre os dados reais e os dados obtidos nas simulações 1 e 2, o que evidencia que as políticas de restrição social geram efeitos estatisticamente significantes no retardo da evolução do número de casos de COVID-19, no município de Fortaleza-CE, durante o período.

Discussão

O presente estudo analisou a efetividade das políticas de isolamento social no município de Fortaleza-CE, durante a pandemia da COVID-19. Com isso, buscou-se compreender a dinâmica da taxa de transmissão em situações na qual não existem restrições, nas de quarentena e *lockdown*, identificando a efetividade em cada uma delas. A estratégia empírica seguiu o modelo SIR proposto por Kermack & McKendrick, em 1927.

Em relação aos resultados simulados nos diferentes cenários, observou-se que, com a redução da flexibilidade, convergindo para uma situação de *lockdown*, as taxas de transmissão diminuíram ao longo dos períodos, ou seja, o número de casos previstos foi menor, quando comparado aos diferentes cenários pré-*lockdown*. Esses resultados corroboram os encontrados em Lau *et al.* (2020), que apresentaram

uma redução significativa das taxas de transmissão após a adoção das políticas de restrição em Wuhan.

Desse modo, em uma situação em que os gestores optam por uma estratégia de um curto período de quarentena, Singh & Adhikari (2020) chamam a atenção para a ineficácia da natureza dessas políticas, pois a taxa de infectados muda de sinal, mas não é o suficiente para evitar a retomada do aumento no número de casos no futuro. Em contrapartida, uma política de longos períodos restritivos pode ser bem-sucedida para diminuir o número de infectados, além de prevenir uma possível volta do aumento da taxa de transmissão. Alvarez *et al.* (2020) discutem sobre a eficácia do bloqueio, indicando que a elasticidade da taxa de mortalidade em relação ao número de infectados é um determinante essencial da política ideal. A ideia é a de que, à medida que a curva da taxa de mortalidade fosse ficando mais plana, menor seria o tamanho do bloqueio.

Portanto, os resultados sugerem que, na crise causada pela COVID-19, os gestores precisam agir de maneira rápida para implementar estratégias que sejam as mais efetivas para a realidade de sua cidade. A tomada de decisão a respeito do distanciamento social se mostrou relevante para a redução da taxa de transmissão, e a ação de estender essa política para uma situação de *lockdown* deixou Fortaleza, *ceteris paribus*, em um estado de natureza mais favorável.

Outro resultado encontrado chama atenção para a importância do controle do tempo e a intensidade das políticas de restrição social, como foi discutido por Toda (2020). O fato de que, na ausência de medidas restritivas, a taxa de transmissão do vírus é potencializada, podendo atingir toda a população em um intervalo de 70 dias. Caso exista uma política de mitigação, os casos podem ser reduzidos para 6,2% de infectados, em um mesmo intervalo de tempo.

Sendo assim, a ausência de detecção do vírus pode levar a uma avaliação equivocada sobre a real situação, fazendo com que os governos antecipem as medidas de flexibilização e, com isso, contribuam ainda mais para uma retomada do aumento da taxa de contágio da doença, como é discutido em Li *et al.* (2020).

Como limitações deste estudo, podemos destacar que o baixo número de testagem dificulta o monitoramento dos casos por COVID-19, potencializando os possíveis problemas

Tabela 2. Testes de significância entre os dados simulados e os dados reais

| Simulações | Antes da Intervenção | | Após a Intervenção | |
|----------------|----------------------|---------|--------------------|-------------|
| | Teste-T | P-Valor | Teste-T | P-valor |
| Pré-quarentena | 0,7540 | 0,4662 | -12,7200 | 5,780e-25** |
| Quarentena | -0,4255 | 0,6714 | -5,3640 | 5,782e-6** |
| Lockdown | 1,6801 | 0,1003 | - | - |

Fonte: Resultados dos autores, a partir dos dados da pesquisa.

Legenda – ** Hipótese nula rejeitada a 5%.

de subnotificações. O problema da não detecção do vírus pode levar a uma avaliação equivocada sobre a real situação, fazendo com que os governos antecipem as medidas de flexibilização e, com isso, contribuindo ainda mais para uma retomada do aumento da taxa de contágio da doença, como é discutido em Li *et al.* (2020). Além disso, a presente análise é limitada pela inexistência de cenários contrafactuais, já que as medidas de restrição são observadas em todo o estado do Ceará, impossibilitando a formação de grupos tratados e não tratados pela política.

Ainda, por se tratar de um modelo determinístico, o SIR apresenta algumas limitações operacionais, de modo que outros fatores como o tamanho da população, acesso a saneamento básico, faixa etária da população, renda, são alguns exemplos de variáveis que também podem estar associadas à redução da taxa de transmissão da doença. Porém, a simulação a partir do modelo SIR nos permite replicá-lo para as informações disponíveis no momento da pesquisa, enquanto os modelos do tipo estocástico não nos dariam condições de fornecer resultados prévios sobre as medidas tomadas para o combate ao vírus, em razão da indisponibilidade de dados de controle atualizados para o mesmo período de tempo da doença.

Conclusão

Observou-se que, à medida que houve uma redução da flexibilidade, convergindo para uma situação de *lockdown*, as taxas de transmissão reduziram em um montante de -88,69%. Além disso, constatou-se que o número de casos previstos é menor (redução de 2.669.280 para 23.378 no número de casos totais), quando comparado aos diferentes cenários pré-*lockdown*, o que evidenciou uma maior efetividade das políticas de isolamento social.

Portanto, as evidências encontradas até o momento sugerem que políticas restritivas, quais sejam a quarentena e o *lockdown*, foram positivas na redução da taxa de transmissão da COVID-19 no município de Fortaleza.

Referências bibliográficas

- Alvarez FE, Argente D, Lippi F. A simple planning problem for covid-19 *lockdown*. Cambridge: National Bureau of Economic Research; 2020.
- Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, *et al.* Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020.
- Caetano R, Silva AB, Guedes ACCM, Paiva CCN, Ribeiro GR, Santos DL, *et al.* Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela COVID-19: uma reflexão sobre os espaços e iniciativas no contexto brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2020;36:e00088920.
- Cota W. Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level. *SciELOPreprints*. 2020.
- Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*. 1927;115(772):700-21.
- Kirkeby C, Halasa T, Gussmann M, Tolf N, Graesboll K. Methods for estimating disease transmission rates: Evaluating the precision of Poisson regression and two novel methods. *Sci Rep*. 2017;7:9496.
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, Mikolajczyk A, Schubert J, Bania J, *et al.* The positive impact of *lockdown* in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. *J Travel Med*. 2020;27(3):taaa037.
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, *et al.* Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-93.
- Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Júnior PR, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, *et al.* COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):829-33.
- Singh R, Adhikari R. Age-structured impact of social distancing on the COVID-19 epidemic in India. *arXiv preprint arXiv:200312055*. 2020.
- Toda AA. Susceptible-infected-recovered (SIR) dynamics of Covid-19 and economic impact. *arXiv preprint arXiv:2003.11221*. 2020.

The use of micro-costing in an economic analysis of allogeneic HSCT in Brazil

O uso do microcusteio na análise econômica do TCTH alogênico no Brasil

Dora Fraga Vargas¹, Caroline Nespolo de David¹, Jaqueline Driemeyer Correia Horvath¹, Tatiana Schnorr Silva¹, Mariana Pinto Pereira¹, Lisandra Della Costa Rigoni^{1,2,3}, Ivaine Tais Sauthier Sartor¹, Gabriela Oliveira Zavaglia¹, Luciane Beatriz Kern¹, Thainá Dias Luft¹, Fernanda Lutz Tolves¹, Fernanda Fetter Scherer^{1,3,4}, Jaina da Costa Pereira¹, Fabiano Barrionuevo¹, Ana Paula Beck da Silva Etges⁵, Bruna Stella Zanotto⁵, Liane Esteves Daudt^{3,4,6}, Luciane Nascimento Cruz^{1,5}, Carisi Anne Polanczyk^{5,6}, Claudia Caceres Astigarraga^{2,3,6}

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p166-74

Palavras-chave:

microcusteio, TDABC, análise de custos, transplante de células-tronco hematopoéticas

Keywords:

micro-costing, TDABC, cost analysis, hematopoietic stem cell transplantation

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi estimar os custos do tratamento do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em um centro de referência no Brasil. **Métodos:** A população do estudo foi composta por pacientes provenientes da lista de TCTH do Sistema Único de Saúde submetidos ao TCTH em um hospital do sul do Brasil, entre 2016 e 2019. A avaliação de custos foi realizada por meio de um estudo de microcusteio, baseado no *Time-Driven Activity-based Costing* (TDABC) adaptado para estudos econômicos em saúde e incluiu as seguintes etapas: definição da questão de pesquisa, coleta de dados estruturada e análise estatística dos resultados. **Resultados:** O custo total do TCTH foi de \$ 155.110 (\$ 92.794 – \$ 249.146 USD). O TCTH de doador não aparentado compatível foi mais caro do que o TCTH de doador aparentado compatível. Os principais fatores de custo envolvem complicações pós-transplante, principalmente a ocorrência de infecções. Em relação à composição dos custos, exames e procedimentos representam o maior custo em TCTH (45%). **Conclusão:** Essas estimativas podem ser aplicáveis a novas avaliações de custo-efetividade do TCTH e ajudar os gestores na tomada de decisão em saúde, especialmente em países de média renda.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to estimate treatment costs of Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at a reference center in Brazil. **Methods:** The study population consisted of patients from the Unified Health System HSCT who underwent HSCT in southern Brazil between 2016 and 2019. Costs were measured using a micro-costing approach, based on Time-Driven Activity-based Costing (TDABC) adapted for economic studies in health and included the following steps: definition of the research question, structured data collection, and statistical analysis of results. **Results:** The total cost of HSCT was \$155,110 (\$92,794 – \$249,146 USD). Matched unrelated donor HSCT was more expensive than matched related donor HSCT. The major cost factors involve post-transplant complications, mainly the occurrence of infections. Concerning cost composition, exams and procedures represent the largest expense in HSCT (45%). **Conclusion:** These estimates could be applicable to further evaluations for HSCT cost-effectiveness and help healthcare decision-makers in middle-income countries.

Received on: 06/25/21. Approved for publication on: 07/10/2021.

1. Social Responsibility PROADI-SUS, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

2. Oncology Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

3. Hematology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

4. Pediatric Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

5. National Health Technology Assessment Institute, CNPq, Porto Alegre, RS, Brazil.

6. School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Study institution: Hospital Moinhos de Vento.

Funding: The data were obtained in partnership with the General Coordination Office to the National Transplant System-Brazilian Ministry of Health (CGSNT-MS) through the Institutional Development Support Program of the Brazilian Unified Health System (PROADI-SUS).

Congresses where the study was presented: ISPOR 2020 – Orlando.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Corresponding author: Dora Fraga Vargas. Rua Ramiro Barcelos, 6030/1015. Phone: +55 (51) 35378573. Email: dorafv@gmail.com

Introduction

Health system costs have been rising worldwide (Kaplan & Porter, 2011; Porter & Lee, 2013), which is at least partially due to the increasing complexity of some medical treatments. A premise of the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde* – SUS) is the integrality and equality of health care at all complexity levels (BRASIL, 1990). In this context, economic evaluation studies are essential for decision-making about prioritizing and planning health interventions and programs (Clarke-Deelder *et al.*, 2019). In addition to macroeconomics, economic evaluation studies can also support local decisions in health organizations, allowing greater efficiency in services provided and improving the results (Donovan *et al.*, 2014; Porter, 2010).

Little evidence is available about treatment costs for patients who require hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), especially in developing countries (Rivera-Franco *et al.*, 2017). HSCT is a potentially curative treatment, highly complex and costly, indicated for some malignant and nonmalignant hematologic diseases, genetic and immunodeficiency disorders, although it involves many early and late complications (Ashfaq *et al.*, 2010; Preussler *et al.*, 2012; Wingard *et al.*, 2011).

Determining the HSCT cost depends mainly on the chosen cost estimator since it differs in inference quality. Thus, the analysis method can influence the study results and subsequent economic analyses based on that information (Clarke-Deelder *et al.*, 2019).

Micro-costing is the more accurate cost estimation method for evaluating health interventions (Xu *et al.*, 2014), contributing to management (Etges *et al.*, 2020). Time-driven activity-based costing (TDABC) aims to measure resources cost consumed by each patient. In addition to being more precise, it requires fewer resources to accomplish its task since it is based on only two parameters – activity and time (Kaplan & Anderson, 2004). TDABC can more accurately determine the cost of healthcare and, thus, assist in controlling such costs, generating value for healthcare (Keel *et al.*, 2017).

Studies assessing HSCT cost in low and middle-income countries are incipient. The few published have significant limitations, such as only evaluating the admission phase cost (Leelahavarong *et al.*, 2010; Razgallah Khrouf *et al.*, 2017) or the use of simple cost analysis (Jaime-Pérez *et al.*, 2015). This study aimed to present a micro-costing assessment of HSCT in Brazil using the TDABC method, describing the main costs in each phase of HSCT and some clinical features that may be involved in these costs.

Methods

This is a prospective, longitudinal follow-up of patients who underwent HSCT between 2016 and 2019 in a hospital in southern Brazil to assess the clinical and economic aspects.

The sample consisted of 27 patients on the list for HSCT at a public institution treated at Hospital Moinhos de Vento, a private philanthropic hospital, through the Institutional Development Support Program of the Brazilian Unified Health System. During the study, patients eligible for allogeneic HSCT were followed in three phases: (1) the pre-HSCT phase – examinations and consultations with the multidisciplinary team to assess whether the patient can undergo the transplant; (2) the admission phase – between transplant and hospital discharge; (3) the immediate post-HSCT phase – between discharge and 100 days after transplant (D + 100). For patients who required readmission close to D + 100, the follow-up was extended until hospital discharge. Donor expenditures were considered in the pre-HSCT phase (tests and consultations to assess health status and compatibility) and the admission phase (considering all costs involved with collecting stem cells, drugs, materials, human resources, and physical structure).

The cost assessment was based on TDABC adapted for economic studies in healthcare. It included the following steps: defining the research question, structured data collection, and statistical analysis of results (Etges *et al.*, 2019). The care pathway for each phase of HSCT treatment, which identifies the main activities the patient undergoes, and all resources and physical structures involved, was mapped by a multidisciplinary team consisting of health technology assessment researchers and a technical staff specialized in HSCT. A starting point and an end-point for follow-up were defined for each patient (Etges *et al.*, 2019) (Figure 1). The first patients (P1 to P12) underwent pre- and post-HSCT at another institution, performing only the admission phase at our center, which caused a difference in the sample size between phases. Data was collected through interviews with healthcare workers, time analysis, and from electronic medical records.

Data on fixed depreciation costs, energy, supporting materials, taxes, and system licenses were collected for estimating the total hospital structural costs; such data were collected at the cost centers of each department identified in the care pathway. In addition, the monthly service capacity of each department was calculated based on the number of beds and opening hours or the availability of teams essential to the activities. The mean base salary plus professional and institutional charges were used for estimating the total cost of healthcare worker wages. Time analysis and interviews with the professionals involved in the care of included patients were used to estimate the time required for each phase of the mapped care pathway.

The unit cost rate (Karabatsou *et al.*, 2016; Leelahavarong *et al.*, 2010; Nunes *et al.*, 2010), the cost estimate of each resource divided by the estimated time capacity of each resource, was calculated using cost and capacity information according to resources. Regarding the physicians and dentists, it should be noted that they are considered self-employed; thus, the

total cost per fee was used, and a unit cost rate could not be calculated. Monetary appreciation was based on 2019 prices in Brazil. Costs are presented in United States Dollars (USD), considering a conversion rate of 1 BRL = 0.25 USD according to Central Bank of Brazil rates on 12/31/2019.

Activities of each phase of HSCT were identified by electronic medical record consultation, and all resources consumed were extracted and described. To assess the individual cost per patient, the time each patient used in each hospital department and the professional resources they required were multiplied by their unit cost rate. The costs of drugs and materials were added to this, considering the hospital's acquisition costs (excluding the institutional profit margin). For exams and other procedures (such as interventions in dermatology, urology, otorhinolaryngology, surgery and anesthesiology), the unit costs incurred by the hospital were considered.

Two known pre-transplant risk scores developed to estimate the mortality risk according to pre-HSCT clinical characteristics were calculated for each patient (Au *et al.*, 2015; Gratwohl *et al.*, 2009). The Pretransplant Assessment of Mortality (PAM) score includes patient age (<65 or >65 years), donor type, disease risk, forced respiratory volume and patient/donor cytomegalovirus serology (Au *et al.*, 2015). The EBMT risk score includes patient age (<20, 20-40 and >20 years), disease stage, the time between diagnosis and HSCT (<12 or >12 months), donor type (related or unrelated), and donor-recipient gender combination (female donor to a male recipient or other combinations) (Gratwohl, 2012).

The data were compiled in an Excel® spreadsheet. The results are mean and standard deviation, median and interquartile range (IQR) or minimum and maximum, or absolute number and percentage (%). The total cost of the care pathway was calculated for each patient and the entire sample of patients. The patient's global cost was estimated from the sum of medians of each phase. The cost information was presented considering the care pathway phases: pre-transplant, admission, and post-transplant. The risk score, the transplant type, the identification of infections, and the length of time waiting for the transplant were used as drivers for the cost analysis.

We used SPSS software, version 22, for statistical analyses. A univariate analysis was conducted to identify if the cost was associated with survival. For survival analysis, patients were categorized into low and high cost using the median as a cut-off point. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test and Tarone-Ware test. The variables were compared with nonparametric tests, and the chi-square test analyzed differences between proportions. Time on the waiting list for HSCT (counted from finding a compatible donor to the transplant procedure) was categorized into <200 days or ≥ 200 days. This study was approved by the Institutional Review Board of the involved institutions (IRB Nº 63004716.6.1001.5330 and 02898218.0.3001.5327).

Results

Characterization of patients and transplants

Twenty-seven patients were included, and it was possible to perform the data collection for 15, 26, and 7 patients in the pre-HSCT phase, the admission phase, and the immediate post-HSCT phase, respectively. Certain clinical complications during HSCT caused a reduction in the number of patients between the phases. Some of these complications are described hereafter: a) P20, for example, follow-up was interrupted in the pre-transplant phase due to the underlying disease relapse, making transplantation impossible at that time; the patient then died due to disease progression without having undergone HSCT; b) P1 to P12 did not undergo pre- or post-HSCT assessment at our institution and were admitted only for the HSCT procedure; c) P18 and P23, had a prolonged period of admission (exceeding D+100); d) Other patients died during the admission phase (P14, P15, P16, P19, and P22), which made a post-HSCT micro-costing evaluation unfeasible. Figure 1 shows the follow-up time for micro-cost data collection for each patient at each phase of HSCT treatment. The mean follow-up time was 132.6 (± 44.72) days.

Of the included patients, 19 were men and 8 were women, 85.2% (n = 23) were adults (≥18 years old), two were adolescents (P1 and P7 were 17 years old) and two were children (P23 and P25 were 4 and 11 years old, respectively). Most cases were malignant diseases such as leukemia (acute and chronic). There was one case of myelodysplastic syndrome; only one case of non-malignant disease (aplasia) was included in this sample. The most frequent type of transplant was human leukocyte antigen (HLA) identical sibling donors/ matched related donor (MRD) (n=14, 48.2%), followed by HLA-haploidentical (n = 7, 33.3%) and matched unrelated donor (MUD) (n=5, 18.5%). The most widely used hematopoietic stem cell source was peripheral blood (70.4%); bone marrow was used in only eight patients.

This sample had a pre-transplant risk score intermediate and high by the EBMT score (65.4% and 26.9%, respectively) and PAM score (42.3% and 15.4, respectively). Seven patients (26.9%) were classified as low risk (P1, P2, P3, P17, P19, P25, P26) by PAM score, while only two patients (7.7%) were classified as low risk by EBMT score (P1 e P25).

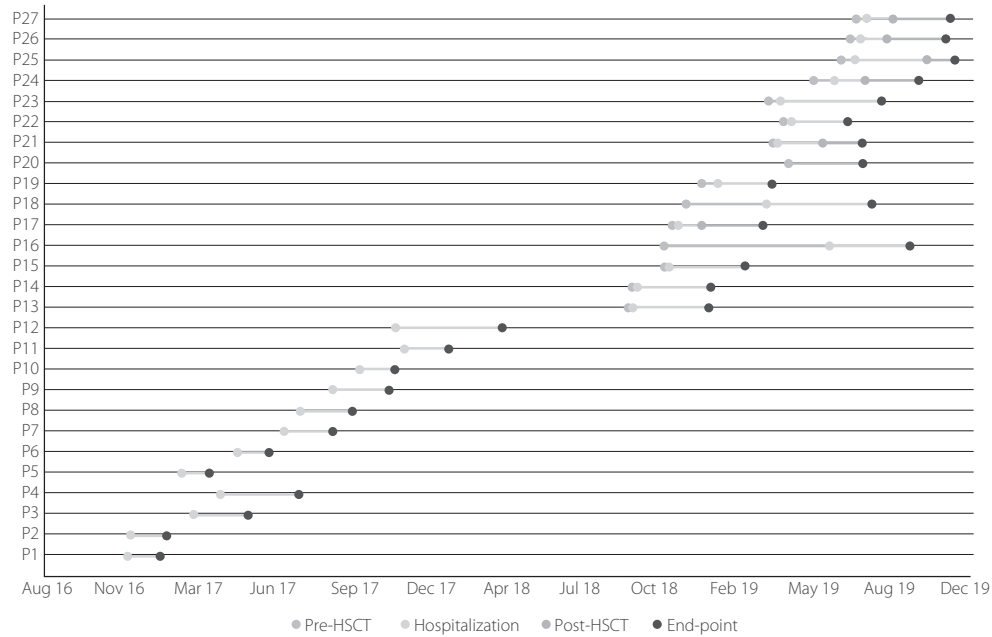
Pre-HSCT costs

The median cost was 742 USD (IQR 25,75: 429 – 1,497 USD). The highest cost was related to medical exams and dental procedures, with the latter accounting for 23% of the total cost. Medical materials and medications represented an almost negligible part of the cost in this phase (0.47%). The median cost of donor evaluation in the pre-transplant phase was 282 USD (IQR 25,75: 230 - 824 USD), and most of the cost was laboratory examinations.

Admission phase costs

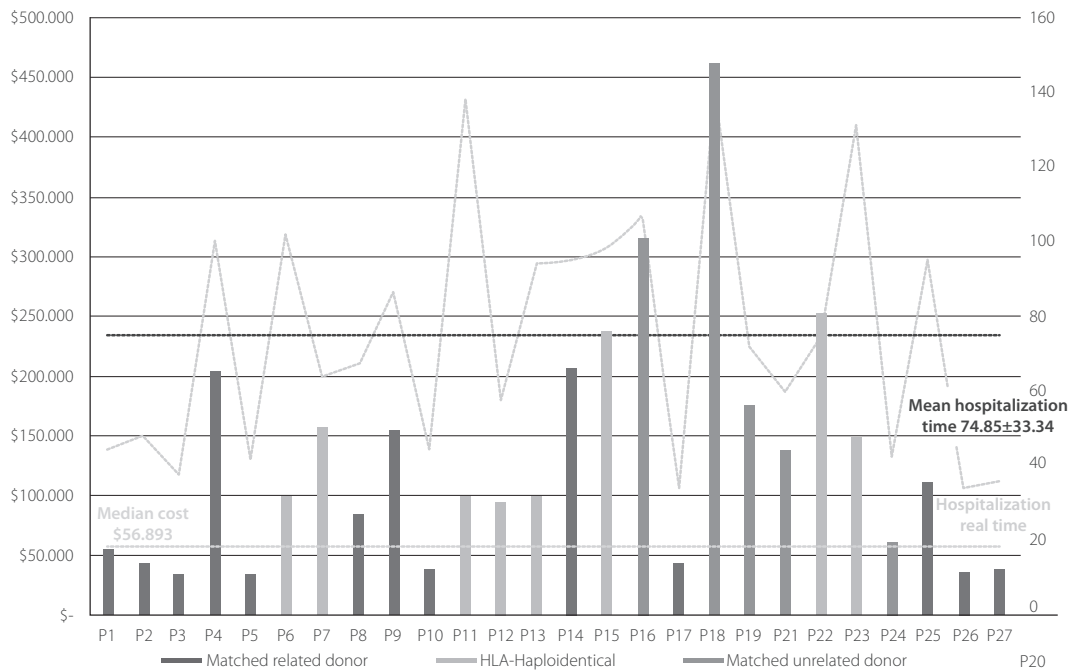
The median cost of the admission phase was 56,893 USD (IQR 25,75: 32,165 – 193,714 USD). This phase was subdivided into patient admission, conditioning, transplant day, aplasia period (from the first day after graft

infusion until bone marrow engraftment), observation, preparation for discharge, and discharge. Admission costs varied considerably between patients from 34,084 to 461,873 USD, as did admission phase time (from 34 to 141 days) (Figure 2).



HSCT: hematopoietic stem cell transplantation. Data presented as date.

Figure 1. Patient monitoring during each phase of HSCT treatment.



TDABC: time-driven activity-based costing

Figure 2. Admission costs per patient vs. median TDABC cost.

The aplasia period was the most expensive part of the admission phase, with a median daily cost of 1,431 USD. It should be pointed out that the mean aplasia period was 18 days (11 to 63 days), which partially explains its high median cost that was more than 25,000 USD. The aplasia period incurs high costs due to the required materials, drugs, and hospital structure.

Patients who spent a more extended period on the waiting list for HSCT (>200 days; n = 13) had higher admission phase cost compared to patients who stayed <200 days (n = 13) (p = 0.047). Although the pre-transplant risk score did not seem to be associated with the cost in this sample (data not shown; p>0.005), we noticed that patients with higher costs had lower survival rates (Figure 3).

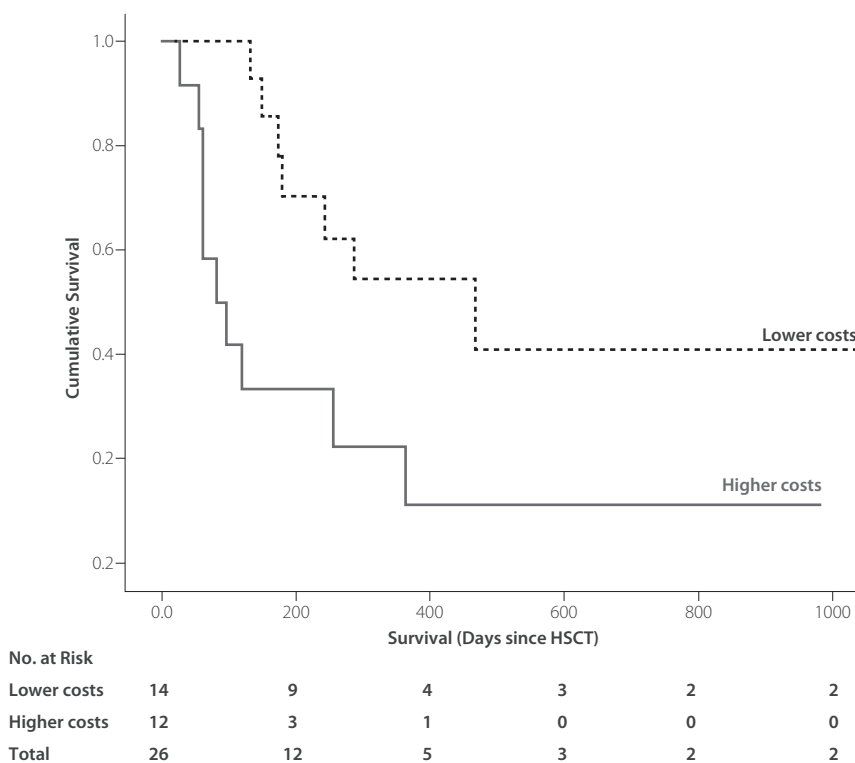
Among our patients, 26.9% needed antifungals, 38.5% required antibiotics against multidrug-resistant bacteria, and 53.8% required antivirals for infection treatment. In addition, drug costs for patients with these types of infections during the admission phase were 40% higher (P14, P15, P16, P18, P19, and P22). The higher median cost was observed in patients diagnosed with fungal infection (236,765 USD) during the admission phase, probably related to medication cost and prolonged treatment time (minimum six weeks). For patients diagnosed with multidrug-resistant bacteria infection, the median cost was 204,547 USD and for patients with viral infection was 172,252 USD (Table 1). Nutritional therapy

(enteral or parenteral) was necessary for 48.2% of patients, while 29.7% required mechanical ventilation and 22.2% dialysis, complications which added costs.

Regarding donors, the median cost of admission for hematopoietic stem cell collection was 2,856 USD (2,481 – 4,004 USD). The variation was mainly related to the graft collection source: bone marrow was more costly than peripheral blood, requiring surgical room, staff, medications, and specific materials.

Post-HSCT costs

The median cost of the post-HSCT phase was 11,469 USD, but it was a heterogeneous sample. In the post-HSCT phase, 7 patients were followed up. One patient (P17) did not present any complications in the post-HSCT and had a cost of 1,004 USD. Four patients (P21, P25, P26, P27) with mild to moderate complications (readmission for infection or acute graft-versus-host disease) cost between 8,550 to 14,321 USD. The P13 relapsed after HSCT, requiring frequent transfusion support and specific treatment with FLT3 inhibitors, which is a medication of high cost, increasing the price of this phase by 46,407 USD. At last, the most expensive patient of the post-HSCT phase cost analysis (P24) presented multiple infections and severe pulmonary GVHD resistance to first-line treatment, requiring extended intensive care, ending up with a total cost of 597,302 USD.



HSCT: hematopoietic stem cell transplantation.

Figure 3. Kaplan-Meier Survival Plot.

Table 1. Estimated costs for infections during HSCT admission

| ID | HSCT | DRCG | Age (years) | Fungal infection | Viral infection | MRG infection | USD |
|-----|-------|------|-------------|------------------|-----------------|---------------|-----------|
| P3 | MRD | M/M | 31 | | | | \$34,084 |
| P5 | MRD | M/F | 33 | | | | \$34,983 |
| P26 | MRD | M/M | 41 | | | | \$36,508 |
| P10 | MRD | M/M | 23 | | Present | | \$37,656 |
| P27 | MRD | M/M | 53 | | | | \$37,927 |
| P2 | MRD | M/F | 18 | | | Present | \$43,342 |
| P17 | MRD | M/M | 23 | | | | \$43,387 |
| P1 | MRD | M/F | 18 | | | Present | \$54,915 |
| P24 | MUD | M/F | 30 | | Present | | \$60,280 |
| P8 | MRD | F/F | 45 | | | | \$84,167 |
| P12 | HAPLO | F/F | 25 | | | Present | \$94,450 |
| P13 | HAPLO | F/M | 45 | | Present | | \$99,065 |
| P6 | HAPLO | M/F | 58 | | Present | | \$99,999 |
| P11 | HAPLO | F/M | 39 | | Present | | \$100,050 |
| P25 | MRD | M/M | 11 | Present | Present | | \$110,996 |
| P21 | MUD | F/M | 25 | Present | | | \$137,870 |
| P23 | MRD | M/F | 4 | | Present | | \$148,303 |
| P9 | MRD | F/F | 55 | | Present | | \$154,522 |
| P7 | HAPLO | M/F | 18 | | | | \$156,485 |
| P19 | MUD | M/M | 44 | Present | Present | Present | \$175,385 |
| P4 | MRD | F/F | 19 | Present | Present | Present | \$204,118 |
| P14 | MRD | M/F | 31 | | Present | Present | \$207,396 |
| P15 | HAPLO | M/M | 34 | | Present | Present | \$236,880 |
| P22 | HAPLO | M/M | 35 | Present | | Present | \$252,107 |
| P16 | MUD | F/M | 25 | Present | Present | Present | \$315,008 |
| P18 | MUD | M/M | 32 | Present | Present | Present | \$461,873 |

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; DRGC: donor recipient gender combination; MRD: matched related donor; MUD: matched unrelated donor; HAPLO: Haploidentical donor; MRG: multidrug-resistant germ; M: Male; F: female; Value in US dollars (conversion rate 1 BRL = 0.25 USD according to the Central Bank of Brazil rates on 12/31/2019).

The costs of the post-HSCT phase are primarily due to staff and input costs (especially medications). There was a need for evaluation/intervention of medical specialties such as dermatology, urology, otolaryngology, general surgery, thoracic surgery, and anesthesiology.

Global HSCT costs and considerations according to transplant type

When assessing the overall composition of HSCT costs, it is clear that the most significant expense is related to exams and procedures (45%). The hospital staff cost increased in each phase (7%; 11%; 22%, pre-HSCT, admission, and immediate post-HSCT, respectively). The hospital's physical structure, on the other hand, has the most negligible impact on the final overall cost (12%) and was most relevant in the admission phase (30%). Table 2 shows the total cost estimates for each HSCT phase according to transplant type.

The patient global cost estimate considering the sum of median in the pre-transplant, transplant, and post-transplant phases was 69,104 USD, with all costs involved such as drugs, materials, human resources, multidisciplinary team care activities – including physician's fees, and physical structure. It was observed that the total cost for each type of transplant was heterogeneous. The total cost of MUD HSCT seemed higher than both MRD and HLA-haploidentical donor HSCT (Table 2).

Discussion

This study presented data on the micro-costing of allogeneic HSCT in Brazil using the TDABC method, describing the main costs in each phase of the transplantation. In the pre-HSCT phase, the median cost was 742 USD (IQR 25,75: 429 – 1,497 USD), the highest cost being related to medical exams and dental procedures (23%). The median cost of the admission

Table 2. Median global costs and for each HSCT phase according to the transplant type

| HSCT type | Patient | | | Total* |
|-----------|----------|-----------|-----------|---------|
| | Pre-HSCT | Admission | Post-HSCT | |
| MRD | 1,193 | 43,387 | 10,010 | 54,590 |
| HAPLO | 653 | 124,177 | 46,407 | 171,236 |
| MUD | 690 | 479,885 | 303,810 | 479,885 |

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation. MRD = matched related donor; MUD: matched unrelated donor; HAPLO= Haploidentical donor; *Total value in US dollars (conversion rate 1 BRL = 0.25 USD according to the Central Bank of Brazil rates on 12/31/2019).

phase was 56,893 USD (IQR 25,75: 32,165 – 193,714 USD), in which the aplasia period was the most expensive, with a median daily cost of 1,431 USD. In the post-HSCT phase, the cost ranged from 1,004 to 597,302 USD, in which 5 of 7 patients required readmission for infection or acute graft-versus-host disease. The median global cost varied among the MRD, Haplo and MUD (54,590 vs. 171,236 vs. 479,885 USD, respectively). The patient’s estimated global cost was 69,104 USD.

The cost of HSCT, regardless of type, is high and heterogeneous, varying according to risk factors and needs of highly complex medical procedures for each individual (Karabatsou *et al.*, 2016). Costs of transplantation will vary depending on each region or country’s health management policies and models, causing variations in how the price is analyzed in micro-costing studies and values that are not fully comparable between centers (Debals-Gonthier *et al.*, 2018; Rivera-Franco *et al.*, 2017).

In Brazil, the Unified Health System reimburses public transplantation centers through a funding package for each HSCT performed (Brazil, 2012). Another reimbursement value table is used for allogeneic transplant procedures, such as total body irradiation (TBI) and post-transplant complications. Daily ICU is an exception and is not foreseen during the post-HSCT phase, which is not reimbursed by the health system. In addition to the heterogeneity of patient costs, these factors show the complexity of establishing a single collection package.

Regarding the characteristics of HSCT, it has been described that the mean cost may depend on the patient’s procedure-related mortality risk, with reported mean costs for high, intermediate, and low-risk groups of 281,000 USD, 73,300 USD, and 54,400 USD, respectively (Kerbaui *et al.*, 2012). Although we didn’t find a significant association between cost and risk score, we speculate that our high cost can be related to the mortality risk of our population since most patients were intermediate and high risk by EBMT and PAM score. Besides that, our high cost is due to our longer hospitalization stay (74.85 ± 33.34 days) than to the mean time of 30 days reported in other studies (AHRQ, 2011; Rivera-Franco, 2017), which can reach 40 days for patients >55 years old (Debals-Gonthier, 2018).

Other studies from the same public institution where our patients came from also reported long hospitalization time

and long time between diagnosis and HSCT (>12 months) for patients with low socioeconomic status (Paz *et al.*, 2018; Pitombeira *et al.*, 2013; Silla *et al.*, 2009). Since the limitation in the number of hospital beds for performing HSCT in Brazil, patients with indications for transplantation and with a donor located remain on a waiting list until bed availability (Rodrigues *et al.*, 2020). Besides the order of arrival, this list considers prioritization criteria such as age and disease type (Brazil, 2017). In this study, there was a significant increase in the cost of admission phase for patients who remained >200 days on the waiting list. In addition to the high cost of such a complex treatment as the allogeneic HSCT, maintenance and support treatment of the patient waiting for the HSCT adds costs to the health system, reinforcing the importance of investing in structure focused on HSCT with proper capacity.

Regarding the type of transplant, MRD HSCT seemed to cost less than MUD HSCT in this sample. MRD and HLA-haploidentical HSCT cost 3.5 and 2.2 times less than MUD HSCT, respectively. MUD HSCT also involves costs of searching for a donor in the Brazilian Bone Marrow Donor Registry (REDOME) and the National Marrow Donor Program (Rivera-Franco *et al.*, 2017) when an international donor is indicated, all of which is covered by the Brazilian Unified Health System. The greater complexity and complication risks (especially infections) involved in MUD HSCT are reflected in its high cost. Since it also has higher mortality and shorter survival time (Debals-Gonthier *et al.*, 2018), MUD HSCT is the last therapeutic alternative among transplant-type options.

Our study demonstrated that the cost composition for each phase of HSCT treatment differs due to the specific procedures involved. Medications are one of the main components of the total cost, especially in patients that needed infection treatment drugs. Generally, patients diagnosed with fungal infection due to prolonged neutropenia will also present viral and multidrug-resistant bacterial infections during admission, increasing the costs, as was shown in our sample. Considering that we observed that infectious processes can increase the cost of treatment, therapeutic strategies evaluated, such as prophylaxis with certain drugs in specific scenarios, can reduce the total cost of transplantation. However, cost-effectiveness studies are not available for all types of drugs used in HSCT.

We sought to carry out a detailed and accurate cost assessment to support our results and present a reliable estimate of HSCT cost in our region. However, this study has some limitations, especially regarding the sample size and data collection from a single center. It should also be mentioned that a complete economic evaluation could not be carried out since we did not perform a cost-effectiveness assessment. In Brazil, immunosuppressant drugs used in the post-HSCT phase are regulated by the health department, and the state government makes their payment; thus, it was not possible to include their cost in this study. Although we removed the hospital's profit margin from the costs presented in this paper for more accurate results, caution should be used when extrapolating these results to other centers.

Health economic studies are still uncommon. In other countries, substantial inconsistencies in costing methods and reporting standards have been described in financial analyses, resulting in low acceptance and a lack of interest in economic evaluation (Clarke-Deelder *et al.*, 2019).

Future studies to explore these results to design reimbursement strategies considering the real-world cost evidence (e.g., transport, temporary housing close to the transplant center, loss of production, etc.) may assess alternatives based on the care-pathway phase, outcomes, and the risk score. While strategies that contribute to accelerating the waiting time in the list for a transplant, it may include in its effectiveness analyses the cost-saving opportunity associated with anticipating the transplant. The cost information with the granularity level presented on this research is essential for those scientific and health policy advances. Our results can be used to subsidize economic evaluation studies, adding value to guide decision-making actions of health resources management.

Conclusion

The cost of HSCT is high and variable for a sample of patients undergoing HSCT at an institution in southern Brazil. MUD HSCT was 3.5 and 2.2 times more costly than MRD and HLA-haploidentical HSCT, respectively. The cost variability was identified in all the care pathway phases, affirming that it is affected by patients' length of time spent on the waiting list, length of hospitalization stay, and infection identification.

Acknowledgments

The study staff would like to thank the General Coordination Office of the Brazilian National Transplant System (CGSNT-MS) staff; the Department of Specialized and Thematic Care; the Specialized Health Care Office; and the Brazilian Ministry of Health.

References

- Agency for healthcare research and quality (AHRQ). Healthcare cost and utilization project (HCUP) - community-level statistics. Disponível em: <<http://www.ahrq.gov/data/hcup/index.html>>. Acesso em: 25 jun. 2021.
- Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2010;14(54):iii-iv, ix-xi, 1-141.
- Au BK, Gooley TA, Armand P, Fang M, Madtes DK, Sorror ML, et al. Reevaluation of the pretransplant assessment of mortality score after allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(5):848-54.
- Brasil. Lei nº 8.080. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde. 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de consolidação nº 4. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. 2017.
- Brasil. Portaria no 845. estabelece estratégia de qualificação e ampliação do acesso aos transplante. 2012.
- Clarke-Deelder E, Vassall A, Menzies NA. Estimators used in multisite health-care costing studies in low- and middle-income countries: a systematic review and simulation study. *Value Health.* 2019;22(10):1146-53.
- de Melo Rodrigues AL, Bonfim C, Seber A, Colturato VAR, Zecchin VG, Nichele S, Daudt LE, Fernandes JF, Vieira AK, Darrigo Junior LG, Gomes AA, Arcuri L, Lenzi L, Picharski GL, Ribeiro RC, de Figueiredo BC. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents with Acute Myeloid Leukemia in Brazil: A Multicentric Retrospective Study. *Cell Transplant.* 2020;29:963689720949175.
- Debals-Gonthier M, Siani C, Faucher C, Touzani R, Lemarié-Basset C, Chabannon C, Furst S, Devillier R, Harbi S, Castagna L, Caymaris L, Blaise D, Le Corroller Soriano AG. Cost-effectiveness analysis of haploidentical vs matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in patients older than 55 years. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1096-104.
- Donovan CJ, Hopkins M, Kimmel BM, Koberna S, Montie CA. How Cleveland Clinic used TDABC to improve value. *Healthc Financ Manage.* 2014;68(6):84-8.
- da Silva Etges APB, Cruz LN, Notti RK, Neyeloff JL, Schlatter RP, Astigarraga CC, et al. An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ.* 2019;20(8):1133-45.
- Etges APBDS, Ruschel KB, Polanczyk CA, Urman RD. Advances in Value-Based Healthcare by the Application of Time-Driven Activity-Based Costing for Inpatient Management: A Systematic Review. *Value Health.* 2020;23(6):812-23.
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer.* 2009;115(20):4715-26.
- Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):749-56.
- Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. *Oncologist.* 2015;20(4):386-92.
- Kaplan RS, Anderson SR. Time-driven activity-based costing. *Harv Bus Rev.* 2004;82(11):131-8, 150.

- Kaplan RS, Porter ME. The big idea: how to solve the cost crisis in health care. 2011. Available from: <<https://hbr.org/2011/09/how-to-solve-the-cost-crisis-in-health-care>>. Access on: May 4, 2021.
- Karabatsou D, Tsironi M, Tsigou E, Boutzouka E, Katsoulas T, Baltopoulos G. Variable cost of ICU care, a micro-costing analysis. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016;35:66-73.
- Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy.* 2017;121(7):755-763.
- Kerbauy FR, Morelli LR, de Andrade CT, Lisboa LF, Cendoroglo Neto M, Hammerschlag N. Predicting mortality and cost of hematopoietic stem-cell transplantation. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(1):82-5.
- Razgallah Khrouf M, Achour L, Thabti A, Soussi MA, Abdejelil N, Lazreg O, et al. Direct cost analysis of the second year post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the Bone Marrow Transplant Centre of Tunisia. *J Mark Access Health Policy.* 2017;5(1):1335161.
- Leelahavarong P, Chaikledkaew U, Hongeng S, Kasemsup V, Lubell Y, Tee-rawattananon Y. A cost-utility and budget impact analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemic patients in Thailand. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:209.
- Nunes LN, Klück MM, Fachel JMG. Comparação de métodos de imputação única e múltipla usando como exemplo um modelo de risco para mortalidade cirúrgica. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13:596-606.
- Paz A, Rigoni L, Fischer G, Schittler M, Pezzi A, Valim V, et al. Donor characteristics and hematopoietic stem cell transplantation outcome: experience of a single center in Southern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(2):136-42.
- Pitombeira BS, Paz A, Pezzi A, Amorin B, Valim V, Laureano A, et al. Validation of the EBMT Risk Score for South Brazilian Patients Submitted to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res.* 2013;2013:565824.
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363(26):2477-81.
- Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. *Harvard business review.* 2013. Available from: <https://hbr.org/2013/10/the-strategy-that-will-fix-health-care>.
- Preussler JM, Denzen EM, Majhail NS. Costs and cost-effectiveness of hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1620-8.
- Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E, Castro-Saldaña HL. Costs of hematopoietic stem cell transplantation in a developing country. *Int J Hematol.* 2017;106(4):573-80.
- Silla L, Fischer GB, Paz A, Daudt LE, Mitto I, Katz B, et al. Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(7):571-7.
- Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-9.
- Xu X, Grossetta Nardini HK, Ruger JP. Micro-costing studies in the health and medical literature: protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2014 May 21;3:47.

Judicialização do cinacalcete no estado do Rio de Janeiro

Judicialization of cinacalcet in Rio de Janeiro estate

Karla Spinoza Coelho Mota¹

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p175-85

Palavras-chave:

judicialização da saúde, cinacalcete, gastos em saúde, impacto orçamentário

Keywords:

health judicialization, cinacalcet, health care spent, budget cost of illness

RESUMO

Objetivo: Analisar a judicialização do cinacalcete no estado do Rio de Janeiro e estimar o seu impacto no orçamento do estado do Rio de Janeiro no ano de 2015. **Métodos:** Estudo transversal descritivo que analisou os pareceres técnicos emitidos pelo Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro entre 2009 e 2016. Realizou-se uma busca no banco de licitações da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro para encontrar o valor pago por esse medicamento em 2015. **Resultados:** Entre 2009 e 2015, esse núcleo elaborou 23.852 pareceres, com 1.553 relacionados ao cinacalcete, sendo 359 em 2015. Entre os autores, 88% residiam na capital deste estado, 50,4% eram mulheres, 46% tinham renda entre 1 e 3 salários mínimos. A decisão judicial foi favorável ao autor em 100% dos processos. **Conclusão:** Em 2015, foram gastos cerca de 3,7 milhões de reais para compra desse medicamento, o que equivale a 2,5% dos recursos destinados à assistência farmacêutica do estado do Rio de Janeiro neste ano, caracterizando um elevado impacto no orçamento da saúde.

ABSTRACT

Objective: Analyze the judicialization of cinacalcet in Rio de Janeiro and estimate its impact on the budget of Rio de Janeiro State in 2015. **Methods:** It is a cross sectional study that analyzed the technical reports issued by the Technical Advisory Core of the Court of Justice in Rio de Janeiro between 2009 and 2016. It was realized a search in the bids database of Health Secretary of Rio de Janeiro state to define the value spent for this drug in 2015. **Results:** Between 2009 and 2015, the Core Technical Advisory prepared 23,852 reports, 1,553 of them related to cinacalcet, 359 in 2015. Among the authors, 88% were living in the capital of Rio de Janeiro, 50.4% were women, 46% with income between 1 and 3 minimum wages. The court decision was favorable to the author in 100% of the processes. **Conclusion:** In 2015, about R\$ 3.7 million were spent, which is equivalent to 2.5% of the resources destined to pharmaceutical assistance in Rio de Janeiro at that year, causing a high impact in the health's budget.

Recebido em: 15/12/2020. Aprovado para publicação em: 01/08/2021.

1. Mestre pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesses: Este material se refere a uma produção técnica do Instituto Nacional de Cardiologia e não há conflito de interesses. Karla Spinoza Coelho Mota não apresenta conflito de interesses.

Autor correspondente: Karla Spinoza Coelho Mota. Avenida General Felicíssimo Cardoso, 835, bloco 2, apto. 503, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22631-360. E-mail: karlaspinoza@gmail.com

Introdução

O direito à “assistência e serviços médicos em caso de enfermidades” e de “desfrutar do progresso científico e suas aplicações” é reconhecido como um aspecto fundamental para assegurar a dignidade humana, nos Pactos Internacionais de Direitos Humanos (WHO, 2000).

No Brasil, esse direito foi estabelecido pelo artigo 196 da Constituição Federal de 1988. Garantir a saúde à população é um dever do Estado “mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Partindo da premissa da saúde como um direito social, incluindo o acesso às novas tecnologias como um meio indispensável na prevenção e no tratamento de doenças e superação de deficiências, milhares de pessoas no Brasil apelam à justiça quando necessitam de medicamentos, insumos ou procedimentos médicos (Brasil, 1998; Silva, 2012).

No estado do Rio de Janeiro (RJ) iniciaram-se, em 1991, os registros de mandados judiciais, pela Secretaria de Estado de Saúde (SES-RJ). Segundo dados do Conselho Nacional de Justiça (CNJ), entre 2007 e 2015, aproximadamente 148.000 pessoas procuraram a justiça no RJ em busca de medicamentos, transferências, leitos e outros tratamentos prescritos. O aumento dessas ações levou o governo do estado do RJ a criar estrutura própria dentro da SES-RJ para melhor atender a essa demanda, buscando mais agilidade e otimização de recursos (Messeder *et al.*, 2005; Fernandes, 2005).

Com o objetivo de auxiliar os magistrados na tomada de decisões acerca do tema, a SES-RJ firmou termo de cooperação técnica com o Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro (TJ-RJ), em agosto de 2009, com a criação o Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde (NAT) para análise dos pedidos judiciais contra entes públicos (TJ-RJ, 2009).

Observa-se que, em aproximadamente 70% dos casos de judicialização da saúde no RJ, são solicitados medicamentos. Em muitos casos, os medicamentos solicitados são de alto custo, incluindo alguns que ainda não foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e outros importados, que ainda não obtiveram o registro sanitário pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para venda e consumo no país. Entre os medicamentos mais requisitados no RJ, está o cinacalcete, usado no tratamento de doenças renais crônicas (DRC), foco deste trabalho (Fernandes, 2005).

O cinacalcete é um agente calcimimético, isto é, pertence ao grupo farmacológico que estimula os receptores sensores de cálcio na paratireoide, aumentando a sensibilidade ao cálcio. Esse medicamento está indicado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário a doença renal (HPTS) em pacientes em estágio final da doença e tratamento dialítico de manutenção. Representando mais uma ferramenta terapêutica para o tratamento do HPTS, geralmente é utilizado em associação com outros fármacos, principalmente

análogos da vitamina D, para prevenção ou correção da hipocalcemia (Custódio *et al.*, 2003).

Esse medicamento, na ocasião do presente estudo, era um dos itens mais pleiteados nas ações judiciais que envolviam pedidos de medicamentos. Diante disso, conhecer o perfil do demandante dessas ações, bem como as suas características, poderá contribuir para que medidas que evitem, ou diminuam os gastos com a judicialização desse medicamento possam ser adotadas.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, o qual utilizou como fonte a base de dados de pareceres emitidos pelo NAT-RJ entre os anos de 2009 e 2016, em resposta à solicitação de informações técnicas, dos Juizados Especiais Fazendários e Varas Cíveis da Comarca da Capital do RJ, das Varas Cíveis das Comarcas do Interior e das Varas Federais do RJ. Neste estudo, foram incluídos todos os documentos que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. Utilizou-se ainda os portais eletrônicos do Tribunal de Justiça do Estado do RJ (<http://www4.tjrj.jus.br/ConsultaUnificada/consulta.do>) e do Tribunal Federal do Rio de Janeiro (<https://www.jfrj.jus.br/consultas-e-servicos/consulta-processual>) para consultar as decisões judiciais.

Para elaboração de pareceres, o NAT-RJ considera os documentos de identificação e residência dos autores, os documentos médicos que discorram sobre a condição clínica deles, o pedido advocatício e outros documentos jurídicos acostados aos autos do processo.

A seleção dos pareceres foi realizada a partir das planilhas elaboradas por funcionários do setor administrativo do NAT-RJ e contém informações como: data de recebimento no setor, identificação do autor e itens pleiteados. Utilizando um filtro na coluna de registro de itens pleiteados, foi possível identificar os possíveis processos relacionados com o medicamento objeto deste estudo. A busca foi realizada com os termos “cinacalcete”, nome genérico e “Mimpara”, nome comercial do medicamento. Realizou-se uma análise posterior na amostra para confirmar se estavam relacionados ao medicamento em questão.

Foram, então, selecionados todos os pareceres emitidos, no período determinado, para processos que tenham como um dos objetos da ação o fornecimento do medicamento cinacalcete para o tratamento do HPTS em pacientes com doença renal em estágio final em diálise de manutenção, e em que o Estado do RJ esteja relacionado entre os réus da ação.

Para descrever o perfil das ações judiciais, foram selecionados os pareceres emitidos no ano completo com o maior número de pedidos judiciais para o medicamento objeto deste estudo, isto é, o ano de 2015. A consulta da decisão judicial foi realizada utilizando o número do processo informado nos pareceres selecionados deste ano.

Pareceres emitidos para o mesmo autor, com o mesmo pleito e documentos médicos, em juizados diferentes, foram

excluídos do estudo. Nesses casos, são elaborados pareceres para alertar ao juiz que o requerente já possui outro processo com o mesmo pedido judicial, evitando que o item pleiteado seja fornecido em duplicidade.

Para a verificação da decisão judicial, foram excluídos os processos não digitalizados, pois, nesse caso, a consulta só seria possível mediante a solicitação de vistas às peças processuais pessoalmente no cartório ou vara.

Para calcular o gasto do RJ com a judicialização no ano de 2015, foram excluídos também os processos extintos por quaisquer motivos.

Após a triagem dos pareceres selecionados, as seguintes variáveis de interesse para a análise foram inseridas em uma planilha utilizando o *software* Excel® para extração de dados:

- Data de recebimento do processo no setor até as 18 horas (dia úteis); após esse horário, considera-se o dia útil posterior;
- Local de residência (bairro/cidade) informado nos comprovantes de residência anexados ao processo;
- Sexo e idade do demandante;
- Renda informada no comprovante anexado, sendo classificada em: até um salário mínimo, um salário mínimo, entre um e três salários mínimos, acima de três salários mínimos e sem renda declarada. Para efeito de classificação, será considerado o salário mínimo vigente em 2015, no valor de R\$ 788,00 (Brasil, 2014);
- Profissão informada pelos autores;
- Representação jurídica do autor: defensoria pública ou advogado particular;
- Origem dos documentos médicos, que foram classificadas como unidade privada (unidade de saúde ou profissional médico que não realiza atendimento pelo SUS), SUS (sem atendimento privado) ou privada com convênio SUS (unidade privada que atende ao SUS) após consulta ao Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) considerando o tipo de atendimento realizado;
- Nível de paratormônio ou hormônio da paratireoide (quando declarado): considerou-se o valor mais recente descrito no documento médico e/ou resultado de exame;
- Pedido do autor: itens solicitados na petição inicial (solicitação advocatícia);
- Outros medicamentos previamente utilizados no tratamento do HPTS, disponibilizados no SUS (calcitriol e sevelâmer);
- Decisão judicial: foi considerada favorável, quando não houve nenhuma exigência para o recebimento do item solicitado; parcialmente favorável, quando foi exigida atualização de laudos e/ou receituários médicos para recebimento dos itens, e desfavorável, quando a decisão foi contra a concessão do medicamento.

Informações que possam levar à identificação dos autores não foram incluídas, com o objetivo de garantir a confidencialidade deles.

Após a tabulação dos dados, foi realizada uma análise descritiva objetivando estabelecer o perfil do demandante e das ações judiciais.

Para o cálculo do gasto da judicialização do cinacalcete, foram considerados os custos diretos da compra do cinacalcete. Tendo em vista que a perspectiva desta análise foi o estado do RJ, verificaram-se todos os arquivos, disponíveis no sítio eletrônico da SES-RJ, referentes às licitações para compra de medicamentos realizadas no ano de 2015 pela SES-RJ, objetivando encontrar o valor pago por essa secretaria (Secretaria de Estado de Saúde, 2015).

O valor anual gasto por demandante foi calculado multiplicando o preço da dose unitária do comprimido de 30 mg do cinacalcete registrado em ata de preços, para atendimento à central de atendimento a demandas judiciais.

Para a comparação do possível impacto orçamentário da negociação do Ministério da Saúde, consideraram-se as premissas listadas abaixo.

• **Potencial da demanda a ser tratada no estado:** a estimativa do volume de pacientes a ser tratados com cinacalcete no estado do RJ foi realizada com base nas seguintes informações, conforme dispostas na Tabela 1.

- **Preço proposto para análise:** para essa análise, serão considerados o preço do cinacalcete, na apresentação 30 mg por comprimido, utilizado em compra da SES-RJ em 2015, conforme ata de preços nº 008/2015, no valor de R\$ 14,55 por comprimido, e o preço negociado do Ministério da Saúde para a incorporação do medicamento no SUS, de R\$ 11,77 por comprimido.

Tabela 1. População elegível para tratamento no RJ, considerando os parâmetros do PCDT* e do relatório de incorporação da Conitec**

| Parâmetro | % | N | Referência |
|---|--------|------------|----------------|
| População do RJ | 100% | 16.635.996 | IBGE, 2010 |
| Prevalência da população em diálise, Sudeste | 0,067% | 11.179 | Sesso, 2016 |
| Demanda a ser tratada (considerando os parâmetros do PCDT) | | | |
| Prevalência de pacientes em diálise com PTH > 600 pg/mL* | 16%* | 1.789 | Sesso, 2016 |
| População elegível | 100% | 1.789 | Valor estimado |
| Demanda a ser tratada (considerando os parâmetros do relatório de incorporação da Conitec) | | | |
| Prevalência de pacientes em diálise com PTH > 800 pg/mL** | 15%* | 1.677 | Sesso, 2010 |
| População elegível | 100% | 1.677 | Valor estimado |

Custo de tratamento

- Para o custo de tratamento mensal, será considerada a posologia média semanal de 14 comprimidos, estimada pelo estudo EVOLVE, necessária para conseguir atingir os objetivos do tratamento, que são: reduzir os níveis de PTH e de cálcio e postergar a necessidade de realizar a paratireoidectomia. A escolha desse estudo deve-se ao fato de ele ter sido o mesmo estudo utilizado pela Conitec para estimar a impacto orçamentário no SUS (Brasil, 2015b; Chertow *et al.*, 2012).

Cenários de comparação

- Foram desenvolvidos dois cenários: no primeiro a variação ocorreu em relação ao preço de aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde ou ao preço da SES-RJ para atender às demandas judiciais, já no segundo variou a população-alvo, isto é, o total da população com ações judiciais no estado do RJ para o medicamento (2009 a 2016) *versus* a população estimada a ser tratada no RJ, considerando os parâmetros do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) e os parâmetros do relatório de recomendação da Conitec (Brasil, 2015a; Brasil, 2017b).

Aspectos éticos e legais

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) sob o número CAAE 65006817.0.0000.5272.

As informações que possibilitem a identificação dos envolvidos não foram incluídas por motivo de confidencialidade.

Para garantir esse sigilo, as informações coletadas foram armazenadas em banco de dados protegido por senha de acesso restrito aos pesquisadores.

Resultados

De acordo com os resultados observados, entre 2009 e 2016, o NAT elaborou 23.852 pareceres, entre esses, 1.553 relacionados ao medicamento cinacalcete, como mostrado na Figura 1.

Os pareceres elaborados no ano de 2015 foram os escolhidos para análise do perfil dos autores, por ter sido o último ano completo com maior número de pareceres elaborados para esse medicamento. Dos 373 pareceres elaborados, 14 foram excluídos por estarem relacionados a processos de autores que solicitaram o mesmo item em ações diferentes, restando 359 para análise. A verificação da decisão judicial foi possível em 319 processos eletrônicos; nos demais, por não se tratar de processos eletrônicos¹, não estavam disponíveis para consulta no *site* do TJ-RJ (Figura 2).

Em relação às características dos autores, dos 359 processos analisados, 181 eram do sexo feminino e 178 do sexo masculino. A faixa etária predominante foi entre 50 e 59 anos (28%). Mais da metade dos autores declararam ser aposentados ou pensionistas, e 46% dos autores têm renda entre um e três salários mínimos (Tabela 2).

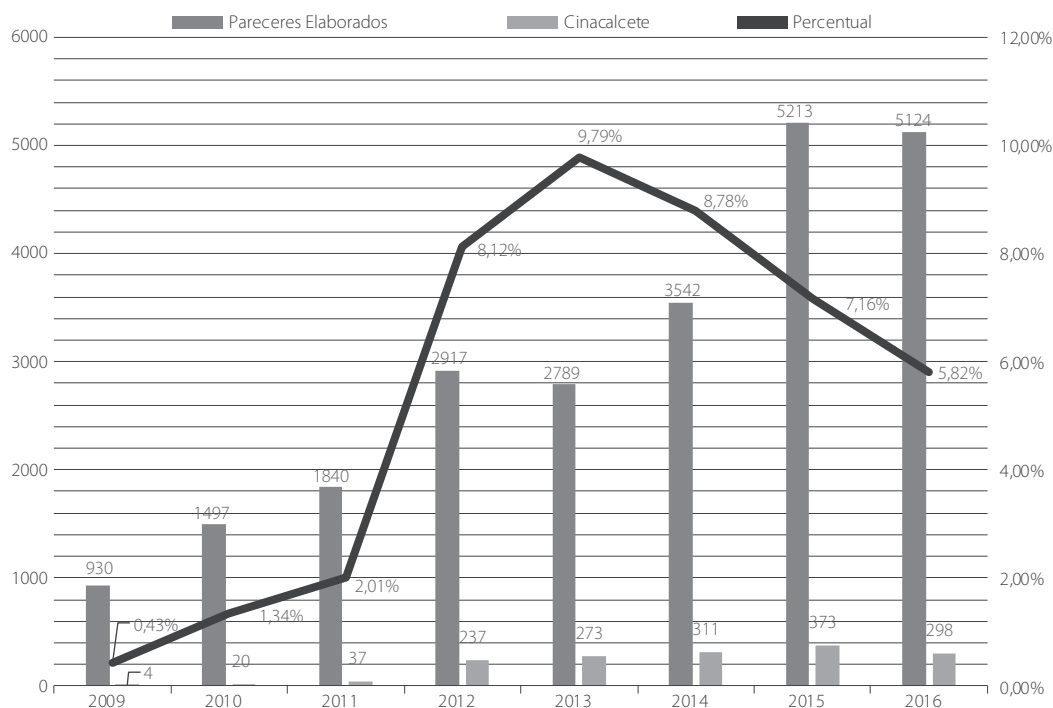


Figura 1. Total de pareceres elaborados entre 2009 e 2016.

1 Está em desenvolvimento a implantação do processo eletrônico, que prevê a digitalização de todos os documentos processuais. Algumas serventias já estão funcionando com esse sistema. O processo eletrônico está previsto e regulamentado na Lei Federal nº 11.419, de 19/12/2006, que dispõe sobre a informatização do processo judicial.

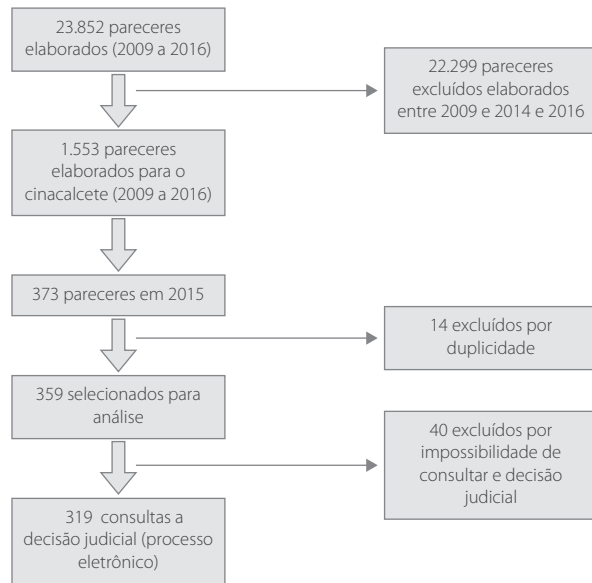


Figura 2. Seleção dos pareceres arquivados no banco de dados do NAT/TJ-RJ.

Tabela 2. Características da população do estado do RJ com ações judiciais envolvendo o cinacalcete em 2015

| Parâmetro | N | Percentual (%) |
|---------------------------------------|-----|----------------|
| Idade dos Autores | | |
| 20-29 | 12 | 3 |
| 30-39 | 34 | 9 |
| 40-49 | 83 | 24 |
| 50-59 | 100 | 28 |
| 60-69 | 84 | 23 |
| >70 | 46 | 13 |
| Renda em 2015 | | |
| Sem rendimentos fixos | 121 | 34 |
| <salário mínimo | 30 | 8 |
| 1-3 | 165 | 46 |
| >3 | 43 | 12 |
| Município de residência | | |
| Rio de Janeiro | 315 | 88 |
| Nova Iguaçu | 30 | 8 |
| Mesquita | 5 | 1 |
| Belford Roxo | 5 | 1 |
| Niterói | 3 | 1 |
| Iguaba Grande | 1 | 0 |
| Tipo de unidade de atendimento | | |
| Privada COM convênio SUS | 323 | 90 |
| Privada SEM convênio SUS | 23 | 6 |
| SUS | 13 | 4 |

Fonte: Pareceres do NAT elaborados no ano de 2015.

Quanto à residência, observou-se que 88% dos autores residiam no município do Rio de Janeiro. Os documentos médicos foram emitidos por 33 unidades de saúde diferentes, sendo 90% dessas unidades privadas conveniadas ao SUS. Foi possível observar que 28% dos pacientes foram atendidos em uma mesma unidade de saúde privada na capital do RJ e que nem todos os autores foram atendidos em unidades de saúde do município onde residem (Tabela 2).

Apesar de ter sido declarado em todos os documentos médicos analisados que os autores eram acometidos pelo HPTS, 58% não declararam o nível do PTH (Tabela 3). Os documentos médicos da maioria dos autores fazem menção à utilização de outros medicamentos para o tratamento da doença. Em 11% dos documentos, não há menção a essa utilização, entretanto o fato de não haver esse relato não significa que esses medicamentos não foram utilizados, uma vez que os documentos anexados ao processo não seguem um padrão. O valor desse parâmetro laboratorial e a utilização prévia de outros medicamentos para a doença são fatores determinantes para a indicação e o acesso, por meio do SUS, ao cinacalcete, de acordo com o PCDT do distúrbio mineral ósseo (Chertow *et al.*, 2012).

Todos os autores solicitaram e obtiveram o benefício da gratuidade das custas processuais. Quanto à representação jurídica, 95% solicitaram auxílio da Defensoria Pública e 5% foram representados por advogado particular. Não foi possível verificar a decisão judicial de 11% dos processos.

Em relação à decisão dos juízes, em todos os processos houve a concessão da ferramenta jurídica da tutela antecipada². Após a concessão da tutela antecipada, verificou-se

- 2 Tutela antecipada – É um recurso jurídico utilizado com o objetivo de antecipar a concessão do objeto do pleito antes do julgamento da ação. A solicitação normalmente é feita quando a demora da concessão do item pleiteado ao autor da ação pode causar danos materiais. A concessão pode ocorrer no início ou durante o processo, e o juiz deve fundamentar a sua concessão ou a negativa dela.

Tabela 3. Dados relacionados aos documentos médicos acostados aos processos de ações judiciais envolvendo o cinacalcete em 2015

| Parâmetro | N | Percentual (%) |
|--|-----|----------------|
| Nível de PTH (pg/mL) | | |
| <600 | 29 | 8 |
| 600 a 800 | 45 | 13 |
| >800 | 75 | 21 |
| Não declarado | 210 | 58 |
| Medicamentos previamente utilizados | | |
| Calcitriol | 178 | 50 |
| Sevelâmer | 34 | 9 |
| Calcitriol + sevelâmer | 109 | 30 |
| Nenhum | 38 | 11 |

Fonte: Pareceres elaborados no ano de 2015.

que seis processos foram extintos – quatro por estarem mais de 30 dias sem movimentação, evidenciando desistência da parte autora; um por motivo de óbito da requerente e outro porque a parte autora declarou não estar mais utilizando o medicamento pleiteado.

A decisão judicial foi favorável aos autores em 100% dos processos (Figura 3). Em 29%, a decisão foi favorável, entretanto condicionada à apresentação de receituário do SUS, atualizado a cada seis meses, enquanto perdurar a necessidade de tratamento. No restante das decisões, a atualização dos documentos médicos, apesar de recomendada pelo NAT, não foi uma condição essencial para a continuidade do recebimento do item pleiteado.

A SES-RJ realizou pregão eletrônico com o objetivo de aquisição de compra do medicamento cinacalcete para atendimento às demandas judiciais desse medicamento do ano de 2015. A busca realizada no banco de licitações da SES-RJ resultou na ata de registro de preços nº 008/2015 – SES, conforme as especificações constantes da proposta comercial referente ao edital de pregão eletrônico nº 459/2014. O preço estabelecido desse medicamento foi de R\$ 14,55 por comprimido de 30 mg e de R\$ 28,46 para comprimidos de 60 mg (Secretaria de Estado de Saúde, 2015).

A avaliação da Conitec, que estimou o impacto orçamentário desse medicamento no SUS, considerou que, para o tratamento do HPTS, são utilizados em média 14 comprimidos

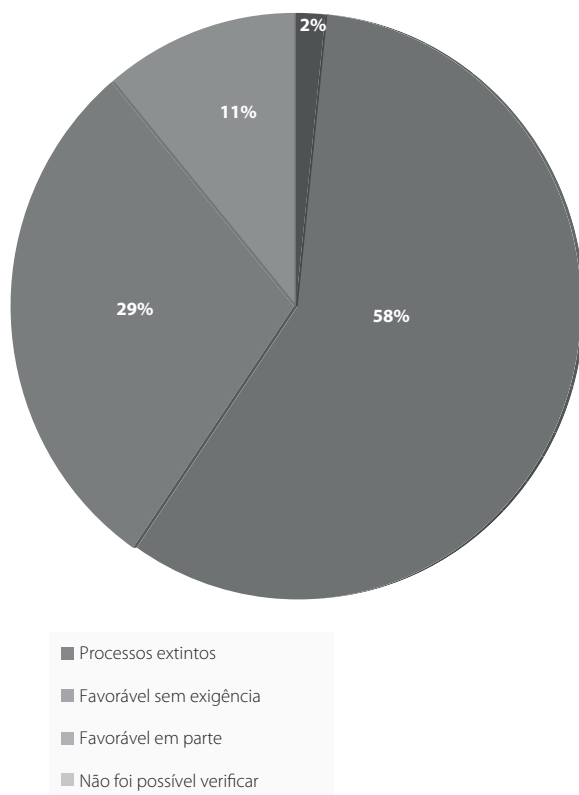


Figura 3. Decisão judicial dos processos do ano de 2015 (cinacalcete).

de cinacalcete 30 mg por semana. Dessa maneira, como base nesses parâmetros, o gasto anual aproximado do estado do RJ em 2015 foi de R\$ 10.592,40 por pessoa (52 semanas x 14 comprimidos x R\$ 14,55 por comprimido de 30 mg).

Considerando que, dos 359 pareceres analisados, apenas seis foram extintos e que a maioria das ações foi favorável aos autores, o gasto do estado do RJ no ano de 2015 seria de aproximadamente R\$ 3,7 milhões para atender a 353 processos judiciais em um ano (Tabela 4).

Segundo relatório do Tribunal de Contas do Estado do RJ (TCE), em 2015, o total das despesas com ações e serviços públicos de saúde foi de R\$ 4.268.853.264, considerando que o gasto com a assistência farmacêutica no mesmo período foi de R\$ 150.947.803 e o gasto com o cinacalcete já consumiria aproximadamente 2,5% dos recursos da assistência farmacêutica em 2015, para atender apenas 353 cidadãos (Tribunal de Contas do Estado do Rio de Janeiro, 2015).

Ao estimar o impacto orçamentário no SUS, a Conitec considerou que esse medicamento seria utilizado por pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise e com PTH maior que 800 pg/mL (população estimada no Brasil de 14.161 pessoas). O impacto para o ano de 2015 seria de aproximadamente 57 milhões de reais. O valor considerado nessa estimativa para um comprimido de 30 mg foi de R\$ 11,77 (Brasil, 2015b).

Se a SES-RJ tivesse adquirido o cinacalcete pelo preço estimado pela Conitec, provavelmente poderia ter deixado de gastar R\$ 714.415,52 para atender às 353 ações judiciais relacionadas a esse medicamento em 2015 (Tabela 5).

Estima-se que a população elegível para ao tratamento no estado do RJ seja maior que os 1.553 autores dos processos analisados neste estudo. No entanto, mesmo sendo a população estimada maior, o valor gasto pelo Ministério da Saúde para atender à demanda da população elegível para o tratamento no RJ seria menor que o valor gasto pela SES-RJ (Tabela 6).

Tabela 4. Gasto com aquisição do medicamento em 2015

| Gasto com autores das ações judiciais (cinacalcete) | | |
|---|------------------|----------------|
| Parâmetro | N | Referência |
| População do Estado do Rio de Janeiro (IBGE) | 16.635.996 | IBGE |
| Despesas com SES 2015 Assistência Farmacêutica | 150.947.803 | TCE-RJ |
| Gasto com cinacalcete, pessoa/ano | R\$ 10.592,40 | Valor estimado |
| Gasto total da SES-RJ com a judicialização do cinacalcete | R\$ 3.739.117,20 | Valor estimado |

Tabela 5. Custo de tratamento CONITEC versus custo SES/RJ

| Custo tratamento (Conitec x SES/RJ) | | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Medicamento | Forma farmacêutica | Preço Conitec (R\$) | Preço SES RJ (R\$) |
| CINACALCETE | Comprimido | 11,77 | 14,55 |
| Tratamento médio mensal | 56 | 659,12 | 814,80 |
| Tratamento médio anual | 728 | 8568,56 | 10.592,40 |

Tabela 6. Tratamento total da população judicializada no RJ (2009 a 2016) versus custo tratamento da população estimada do RJ

| | Cenário 1 População estimada do RJ PTH > 600* | Cenário 2 População estimada do RJ PTH > 800** | Cenário 3 População judicializada do RJ (2009 a 2016) |
|----------------------------|---|--|---|
| Volume anual (população) | 1.789 | 1.677 | 1.553 |
| Custo anual (por paciente) | R\$ 8.568,56 | R\$ 8.568,56 | R\$ 10.562,40 |
| Custo anual (total) | R\$ 15.329.153,8 | R\$ 14.369.475,12 | R\$ 16.403.407,2 |

* Valor de PTH considerado no PCDT do Ministério da Saúde. ** Valor de PTH considerado no cenário da Conitec para o Brasil.

O relatório de recomendação da Conitec estimou os custos da incorporação, considerando a população elegível como aquela com o nível de PTH acima de 800 pg/mL. Entretanto, após a consulta pública e a elaboração do PDCT, normatizou-se a dispensação do medicamento no SUS, para pacientes com PTH \geq 600 pg/mL associado a outras comorbidades. Dessa forma, o gasto no RJ foi subestimado em 6,3%, e o impacto orçamentário calculado pela Conitec não representa a realidade (Brasil, 2015b; Brasil, 2014).

Discussão

A interferência judicial na resolução de conflitos em saúde é um fenômeno em crescimento no Brasil e, mesmo nos casos de demandas justas, traz consequências econômicas ao Estado, já que essa despesa não é prevista no orçamento. A judicialização acaba por reorientar o fluxo do atendimento, inviabilizando a racionalidade sistêmica no acesso a ações e serviços de saúde, mas deve ser uma oportunidade para os gestores identificarem os setores em que há mais falhas ou demandas não atendidas e implementarem as alterações necessárias para que novas ações não ocorram.

Os efeitos negativos dessa interferência, segundo a opinião de alguns estudiosos, podem estar relacionados à alta demanda judicial, conciliada com respostas “automáticas” do Judiciário, sem uma análise cuidadosa da demanda dos suplicantes. Outros alertam que essa atuação poder ser favorável a indivíduos ou grupos de determinado caso, mas interrompem o planejamento a longo prazo, que beneficiaria um número maior de pessoas, podendo acarretar grandes iniquidades no direito coletivo (Ventura *et al.*, 2010; Barroso, 2009).

O número de ações judiciais federais é crescente e sua proporção por habitante é maior em estados das regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste. A média nacional de processos

judiciais recebidos pelo Ministério da Saúde por 100 mil habitantes dobrou de três, em 2010, para seis, em 2014. Em 2010, em decorrência da crescente demanda e por considerar a relevância dessa matéria, o CNJ recomendou aos tribunais de todo país que medidas fossem adotadas para melhorar a eficiência nas demandas judiciais envolvendo essas questões, como a criação de equipe técnica de profissionais de saúde, como o NAT (Brasil, 2017b; Brasil, 2010a).

Este estudo demonstrou o aumento de pareceres elaborados pelo NAT ao longo dos anos, corroborando a expectativa do CNJ. Entretanto, no ano de 2016, ocorreu uma queda de aproximadamente 2% em relação ao ano anterior. Essa queda pode ter ocorrido em decorrência de períodos de greve dos serventuários do TJ-RJ, além do recesso no período dos jogos olímpicos que ocorreram na cidade do Rio de Janeiro nesse ano, que resultou em um período sem atendimento ao público maior que nos anos anteriores (Revista Consultor Jurídico, 2017).

O aumento do número de pareceres relacionados ao cinacalcete ocorreu de forma tímida até o ano de 2012. Esse medicamento foi registrado no país em maio 2010. Em setembro de 2010, durante o XXV Congresso Brasileiro de Nefrologia, o laboratório responsável apresentou o produto como “medicamento de última geração” para tratamento de doentes renais e anunciou que o produto teria sua comercialização prevista até o final daquele ano (Brasil, 2010b; Brasil, 2010c).

Outro fato que parece ter contribuído para o aumento de pareceres a partir do ano de 2012 foi a publicação do ato normativo nº 5/2012 do TJ-RJ, que tornou obrigatória, salvo decisão judicial contrária, a remessa ao NAT de todas as demandas que tenham como objetivo o pedido de fornecimento de medicamentos, insumos e/ou materiais ditos como necessários à manutenção da saúde da parte autores (Tribunal de Justiça, 2012).

O Poder Judiciário contribui, mesmo que de forma não intencional, para a introdução de medicamentos não padronizados no SUS no mercado. Alguns estudos já apontam a interferência da indústria farmacêutica na judicialização e a relação de médicos e advogados com a indústria. A associação de muitos processos ao mesmo médico assistente e/ou ao mesmo escritório de advocacia parece não se tratar de simples coincidência. Este estudo demonstrou que 27,86% dos pacientes foram atendidos em uma mesma unidade de saúde no município do Rio de Janeiro. Entre as 33 unidades que atenderam outros autores, a média de atendimentos por unidade variou entre 0,28% e 11,7%, ou seja, menos da metade da unidade com maior concentração de atendimentos, logo, esse dado pode ser um indício dessa relação (Campos Neto *et al.*, 2012, Coelho *et al.*, 2024).

Em relação ao perfil, este estudo demonstrou uma discreta predominância do sexo feminino entre os autores, enquanto o último censo realizado pela SBN e outros estudos demonstraram uma discreta predominância para pacientes do sexo masculino. Nesse sentido, o predomínio da população feminina no RJ, como demonstrado no último censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), pode ser a justificativa desse achado. Entretanto, em relação à faixa etária (63% entre 20 e 69 anos), não houve divergência nesses estudos (Sesso *et al.*, 2014, Pereira *et al.*, 2016; IBGE, 2010; Souza *et al.*, 2010).

A Organização Mundial de Saúde estima que entre 2015 e 2050 essa faixa etária da população representará 22% da população mundial, quase o dobro dos atuais 12%. No Brasil, a estrutura etária está mudando, reduzindo a proporção de crianças e jovens e aumentando a de idosos. Essa mudança acarreta aumento da carga de doenças, em especial de doenças crônicas não transmissíveis, dessa maneira, podemos esperar que a judicialização entre esse grupo também aumente nos próximos anos (WHO, 2020; Brasil, 2011).

O fato de quase a totalidade dos autores residirem na capital do RJ ou na região metropolitana parece estar ligado à atuação do NAT-RJ, que desde 2012 está auxiliando todas as varas de Fazenda Pública da capital do RJ, entretanto a expansão para outros municípios ocorreu após esse mesmo ano.

A falta de declaração da dosagem sérica do PTH não significa que os autores não tenham indicação ao uso do cinacalcete, uma vez que todos declararam ter HPTS, e, de acordo com o princípio da boa-fé, norma processual fundamental, não se deve questionar ou duvidar dessa informação. Entretanto, não há como prever entre eles, quantos estariam aptos ao recebimento do medicamento pelo SUS (Theodoro Júnior *et al.*, 2015).

O PCDT que normatiza o uso do cinacalcete no SUS recomenda que os pacientes com diagnóstico de doença do metabolismo ósseo associada à DRC devem ser tratados continuamente, e a interrupção ou modificação do

tratamento deve ser avaliada individualmente para cada paciente (Brasil, 2014).

A realização de transplante renal e a correção de distúrbios metabólicos do HPTS por paratireoidectomia podem ocasionar a interrupção da utilização desse medicamento. Por essas razões, o NAT, nos seus pareceres, recomenda a reavaliação periódica dos autores para verificar quaisquer alterações no quadro clínico ou laboratorial e no plano terapêutico. Nesse sentido, a solicitação de atualização semestral dos documentos médicos na decisão judicial favorece o uso racional de medicamentos e a não utilização de recursos desnecessários, sendo a conscientização dos juízes para a importância desse fato fundamental para o uso racional de recursos públicos, além de conferir racionalidade à decisão (Brasil, 2014).

O último censo realizado pela SBN em 2014 relatou que, entre os pacientes selecionados, 17% utilizaram o medicamento calcitriol e 40% utilizaram o sevelâmer, enquanto neste estudo 30% utilizaram os dois medicamentos, 50%, calcitriol e 9%, apenas sevelâmer, e em 11% não houve relato de utilização prévia desses medicamentos. Esses medicamentos constituíam a terapia-padrão para o tratamento do HPTS disponível no SUS até a incorporação do cinacalcete (Sesso *et al.*, 2014).

A falta de relato das terapias prévias e do detalhamento do quadro clínico dos autores, muitas vezes, impossibilita ao NAT informar no seu parecer se o autor teria acesso ao item pleiteado por vias administrativas, ou seja, sem necessidade de utilizar a via judicial, e ainda a existência de alternativas terapêuticas aos medicamentos não padronizados.

Alguns estudos apontam para a desigualdade de acesso à judicialização, favorecendo os que teriam maior renda e escolaridade; entretanto, os dados deste estudo parecem não refletir essa realidade, tendo em vista que a 46% declararam ter renda mensal entre um e três salários mínimos e 8% recebem menos que um salário mínimo. Todos os autores solicitaram e obtiveram gratuidade das custas processuais (despesas processuais e honorários advocatícios), e a concessão da gratuidade é concedida apenas aos que comprovarem impossibilidade do pagamento dessas custas (Wang, 2009).

A SES-RJ realizou pregão eletrônico para compra do cinacalcete para atender à judicialização, e o valor estabelecido na ata de registro de preços de janeiro de 2015 foi de R\$ 14,55 por comprimido de 30 mg. Em consulta à lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) referente ao mês janeiro de 2015, o preço encontrado, na faixa de preço máximo para venda ao governo (PMVG)³ referente ao RJ,

3 O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 12/2014 ou para atender a ordem judicial.

para a caixa com 30 comprimidos desse medicamento, foi de R\$ 471,00 (R\$ 15,7 por comprimido). Dessa forma, o preço de aquisição do item foi inferior ao PMVG, que é o teto de preço para compra de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial (Secretaria de Estado de Saúde, 2015; Brasil, 2015a).

O gasto *per capita* com o cinacalcete em 2015 foi 40 vezes maior que o valor gasto com o restante da população. Esse número demonstra a desigualdade que ocorre entre aqueles que recorrem à justiça para garantir a sua saúde e o restante que utiliza as vias administrativas para ter acesso ao que necessita.

O cinacalcete passou por várias avaliações da Conitec, até que tivesse sua incorporação recomendada. A limitação da população elegível e a redução de preço, proporcionada pelo desconto negociado com a indústria, podem ter sido fatores relevantes para a alteração da recomendação da comissão, apesar de não haver novos estudos relacionados à efetividade do medicamento (Palmer *et al.*, 2013).

O elevado gasto dos Estados com a compra desse medicamento para atender à demanda da judicialização pode ter favorecido o processo de incorporação, entretanto incorporar um medicamento no SUS sem a definição de qual ente federativo será responsável pela aquisição e fornecimento do item incorporado pode se tornar um problema para o equilíbrio dos gastos com a saúde.

No caso do cinacalcete, a demora dessa definição pode ter sido um dos principais fatores para a demora no início do fornecimento desse medicamento, que foi alvo de discussão da Comissão Intergestora Tripartite⁴, reclamação por parte dos secretários de saúde que relataram que não poderiam arcar com os custos desse medicamento (Brasil, 2015c).

Ao comparar o valor anual gasto em 2015 pelo estado do RJ para o tratamento de cada um dos cidadãos com ação judicial para o cinacalcete, verificou-se que esse valor foi 18,8% maior que o valor que seria gasto se a compra tivesse sido realizada pelo preço acordado com o laboratório para compra pelo SUS. Com o valor gasto pela SES-RJ em 2015 (R\$ 3.739.117,20), seria possível fornecer tratamento com esse medicamento a 83 pessoas além das 353 analisadas.

O atraso no início da disponibilização desse medicamento pelo SUS, cujo prazo findou em março de 2016, gerou gastos ao estado do RJ que poderiam ter sido evitados. Em razão desse fato, defensores públicos estaduais e federais ajuizaram ação civil pública em abril de 2017 para que o Ministério de Saúde, entre outras providências, repassasse doses suficientes para 90 dias de tratamento das 2.172

pessoas cadastradas para receber os medicamentos para tratamento de doenças renais crônicas cinacalcete e paricalcitol (Defensoria Pública, 2017).

A judicialização da saúde, apesar de considerada fenômeno recente, já foi alvo de outros estudos, sendo a sua maioria relacionada a pedidos de medicamentos realizada na região Sudeste do Brasil. Apesar disso, nenhum estudo nomeadamente relacionado ao cinacalcete ou ao custo direto para aquisição desse medicamento foi encontrado. Tal fato demonstra a importância e o ineditismo do presente estudo.

Analisar o custo direto que tais ações representam para o RJ constitui, assim, um fato importante, dada a finitude dos recursos e os crescentes pedidos por parte dos cidadãos a fim de garantir seu direito à saúde, conforme previsto pela Constituição Federal.

O aumento ao acesso a medicamentos por meio do SUS que vem ocorrendo nos últimos anos não foi suficiente para diminuir as cobranças judiciais. Em muitos casos, os pedidos estão relacionados a medicamentos não incluídos presentes em lista do SUS, por não ter eficácia comprovada, por existirem opções mais custo-efetivas já empregadas (Brasil, 2017a).

O Tribunal de Contas da União (TCU) realizou auditoria para identificar o perfil, o volume e o impacto das ações judiciais e constatou que os gastos com a judicialização, que eram de R\$ 70 milhões em 2008, saltaram para R\$ 1 bilhão em 2015, valores subestimados, pois se referem à aquisição de medicamentos e insumos. Outros tipos de gastos, como, depósitos em contas judiciais, pagamento direto a beneficiários, além da retirada de medicamento de programa da saúde já existente no SUS, não foram considerados. Em 2015, o valor gasto pela União ultrapassou R\$ 1 bilhão. Apontou-se também que a taxa de sucesso é alta, as ações individuais são a maioria, o fornecimento de medicamentos é o foco principal das ações, destacando-se a forte atuação da Defensoria Pública, e ainda que o impacto é maior no nível estadual que no federal (Brasil, 2017b).

Alguns membros do Judiciário ressaltam que o direito à saúde é legítimo e deve se sobrepor às regras orçamentárias, entretanto talvez não tenham a dimensão do desequilíbrio gerado com a judicialização nos orçamentos da saúde para a concretização de direito individuais em detrimento de direitos coletivos. Espera-se que o presente estudo possa contribuir para a conscientização desses e outros atores do setor da saúde sobre o desequilíbrio e a desorganização do uso de recursos causados pela judicialização, muitas vezes destinados a outras ações ou programas de saúde para o cumprimento dessas decisões.

Considerações finais

O presente estudo demonstrou o aumento da utilização da via judicial para a obtenção do cinacalcete e de outros itens relacionados à saúde, entre os anos de 2009 e 2015, no esta-

4 Esta comissão é a instância de articulação e pactuação na esfera federal que atua na direção nacional do SUS, integrada por gestores do SUS das três esferas de governo – União, estados, DF e municípios. Nesse espaço, as decisões são tomadas por consenso, e não por votação. A CIT está vinculada à direção nacional do SUS.

do do RJ. As principais características dos demandantes do ano de 2015 foram: ter idade acima de 50 anos, ser residente na capital do RJ, aposentados ou pensionistas, com renda entre um e três salários mínimos, tendo recebido atendimento médico, em sua maioria, em clínicas privadas conveniadas ao SUS. Apenas 5% foram representados por advogado particular. Em todas as ações, a decisão foi favorável ao autor, mas em apenas 29% das decisões condicionou-se à atualização periódica de documento médico do SUS.

O valor estimado para atender aos processos judiciais relacionados ao cinacalcete em 2015, desconsiderando as custas do processo judicial, foi de R\$ 3.739.117,20 e consumiu aproximadamente 2,5% dos recursos destinados à assistência farmacêutica do RJ nesse ano, sendo o gasto médio do RJ com o cidadão que obteve o cinacalcete por via judicial 40 vezes maior que com o restante da população, caracterizando um elevado impacto no orçamento da saúde. Espera-se que este trabalho contribua para o entendimento do Judiciário sobre a importância de solicitação de atualização de documentos médicos em processos da área da saúde, evitando o uso indiscriminado de medicamentos e gastos desnecessários de recursos públicos. O atraso no início da disponibilização, que deveria ter ocorrido durante a fase de coleta de dados deste estudo, impossibilitou a comparação dos números de ações antes e após a incorporação. Diante dessa impossibilidade e da importância deste tema, sugerem-se novos estudos que possibilitem essa verificação, assim como a replicação deste estudo para outras tecnologias incorporadas no SUS com elevado impacto nos orçamentos da saúde.

Referências bibliográficas

- Barroso LR. Da falta de efetividade à judicialização excessiva: direito à saúde, fornecimento gratuito de medicamentos e parâmetros para a atuação judicial. *Revista Direito PGM-RJ*. 2009;63.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo para compras públicas. 2015a. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/410050/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2015-03-30. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Brasil. Conselho Nacional de Justiça. Recomendação nº 31, de 30 de março de 2010. Recomenda aos tribunais a adoção de medidas visando subsidiar aos magistrados e demais operadores do direito para assegurar maior eficiência na solução das demandas judiciais envolvendo a assistência a saúde. 2010a. Available from: http://www.cnj.jus.br/images/atos_normativos/recomendacao/recomendacao_31_30032010_22102012173049.pdf. Accessed on: Mar 26, 2017.
- Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
- Brasil. Decreto nº 8.381, de 29 de dezembro de 2014. Regulamenta a Lei nº 12.382, de 25 fevereiro de 2011, que dispõe sobre o salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. *Diário Oficial da União*, 30 de novembro 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RE nº 2.199, de 14 de maio de 2010. Registro de medicamento novo, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União*, 17 de maio de 2010b (suplemento).
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RE nº 4.771, de 22 de outubro de 2010. *Diário Oficial da União*, 26 de outubro de 2010c (seção 1).
- Brasil. Ministério da Saúde. Cinacalcete para tratamento de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à doença renal, em diálise e refratários à terapia convencional. Relatório de Recomendação nº 176. Brasília: Ministério da Saúde; 2015b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. Resumo Executivo da 9ª Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Tripartite de 2015c. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/17/RESUMO-EXECUTIVO-outubro-29-10-2015.pdf>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 801, de 25 de abril de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2017a.
- Brasil. Tribunal de Contas da União. Acórdão 1.787/2017. Plenário. Relator: Bruno Dantas. Sessão: 16 ago. Auditoria operacional. Fiscalização de orientação centralizada. Judicialização da saúde. Available from: <https://contas.tcu.gov.br/pesquisaJurisprudencia/#/pesquisa/jurisprudencia>. Accessed on: Oct 30, 2017. 2017b.
- Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAA, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, et al. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(5):784-90.
- Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al.; EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94.
- Coelho TL, Ferré F, Campos Neto OH, Acurcio FA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, et al. Legal and health variations in drug litigation injunctions granted in Minas Gerais. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(5):808-16.
- Custódio MR, Canziani MEF, Moyses RMA, Barreto FC, Neves CL, Oliveira RB, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2013;35(4):308-22.
- Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro [homepage]. DPRJ e DPU cobram do Ministério de Saúde medicamentos de alto custo. 2017. Available from: <http://www.defensoria.rj.def.br/noticia/detalhes/4037-DPxRJ-e-DPU-cobram-do-Ministerio-da-Saude-medicamentos-de-alto-custo>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Fernandes W. Conselho Nacional de Justiça [homepage]. RJ cria estrutura própria para atender casos de saúde que chegam à Justiça Agência CNJ de Notícias. 2015. Available from: <http://www.cnj.jus.br/noticias/cnj/80770-rj-cria-estrutura-propria-para-atender-casos->. Accessed on: Aug 20, 2016.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage]. Estatística de gênero. 2010. Available from: <https://ww2.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=0,33&cat=-2,-3,128&ind=4708>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Messeder AM, Osorio-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(2):525-34.
- Minpara® [bula]. Mississauga, Canadá: Patheon Inc.

- Notícias da Indústria Farmacêutica [homepage]. Medicamento de última geração é a esperança para pacientes renais crônicos. Available from: <http://www.snifbrasil.com.br/noticias.php?id=2717>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001436.
- Pereira ERS, Pereira AC, Andrade GB, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):22-30. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000100022&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Accessed on: Aug 26, 2017.
- Revista Consultor Jurídico [homepage]. Justiça do Rio deve manter 30% dos servidores durante greve. 2017. Available from: <http://www.conjur.com.br/2017-jan-11/justica-rio-manter-30-servidores-durante-greve>. Accessed on: Mar 10, 2017.
- Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Arquivo de licitações. Ata de registro de preços nº 008/2015. Available from: <http://www.informacaoemsaude.rj.gov.br/licitacoes/1067-atas-de-registro-de-precos/ata-de-registros-de-precos-2015/27883-ata-de-registro-de-precos-n-008-2015.html>. Accessed on: July 1º, 2017.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):48-53.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J Bras Nefrol.* 2014;36:476-81.
- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol.* 2016 Mar;38(1):54-61. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20160009. PMID: 27049365
- Silva MV. O processo decisório judicial e a assessoria técnica: a argumentação jurídica e médico-sanitária na garantia do direito à assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde [tese de doutorado em Saúde Pública]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2012/doutorado/Miriam%20Ventura%20da%20Silva.pdf>. Accessed on: June 20, 2006.
- Souza AB, Mendonça AEO, Santos MGPS, Costa IKF, Torres GV. Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com insuficiência renal crônica atendidos em uma instituição privada de Natal, Brasil. *Rev Enferm UFPE on line.* 2010;4(4 n.esp):1876-84.
- Theodoro Júnior H, Nunes D, Bahia AMF, Pedron FQ. Novo CPC: Fundamentos e Sistematização. 2ª ed. Rio de Janeiro: Forense; 2015.
- Tribunal de Contas do Estado do Rio de Janeiro. Contas de Governo de Estado do Rio de Janeiro. 2015. Available from: <http://consulta.tce.rj.gov.br/consulta-processo/pesquisa?tipo=estado>. Accessed on: June 20, 2017.
- Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro. Ato normativo nº 5/2012. Diário de Justiça Eletrônico do Estado do Rio de Janeiro, 31 de janeiro de 2012.
- Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro. Termo de cooperação técnica 003/074/2009. Convênio de cooperação para fornecer subsídios técnicos aos Magistrados nas ações que tenham por objeto compelir o Estado do Rio de Janeiro ao fornecimento de medicamentos entre a Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil e o Tribunal de Justiça: Diário da Justiça do Estado do Rio de Janeiro; 2009. p. 4.
- Ventura M, Simas L, Pepe VLE, Schramm FR. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. *Physis.* 2010;20(1):77-100.
- Wang DWL. Poder Judiciário e políticas públicas de saúde: participação democrática e equidade. *Cadernos de Gestão Pública e Cidadania.* 2009;14(54). Available from: <http://bibliotecadigital.fgv.br/ojs/index.php/cgpc/article/view/44185/43066>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- WHO – World Health Organization [homepage]. Ageing and health. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>. Accessed on: Aug 26, 2017.
- WHO – World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems, Improving Performance. 2000. Available from: http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf?ua=1. Accessed on: Aug 26, 2016.

Enough with the madness: a systematic review and meta-analysis of hydroxychloroquine for COVID-19

Chega de loucura: uma revisão sistemática e metanálise de hidroxicloroquina para COVID-19

André Soares Santos¹, Érica Sandy Dias Gonçalves², Ananda Jessyla Felix Oliveira², Douglas Borges Lima³, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha⁴, Mônica Viegas Andrade⁴

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p186-220

Keywords:

COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine, review

Palavras-chave:

COVID-19, cloroquina, hidroxicloroquina, revisão

ABSTRACT

Objective: Because of preliminary results from *in vitro* studies, hydroxychloroquine (HCQ) and chloroquine (CQ) have been proposed as possible treatments for COVID-19, but the clinical evidence is discordant. This study aims to evaluate the safety and efficacy of CQ and HCQ for the treatment of COVID-19. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was performed. An electronic search was conducted in four databases for randomized controlled trials that compared HCQ or CQ with standard-of-care. A complementary search was performed. A quantitative synthesis of clinical outcomes was performed using the inverse variance method adjusting for a random-effects model. **Results:** In total, 16 studies were included. The meta-analysis found no significant difference between intervention and control groups in terms of mortality at the most extended follow-up (RR = 1.09, CI95% = 0.99-1.19, p-value = 0.08), patients with negative PCR results (RR = 0.99, CI95% = 0.89-1.10, p-value = 0.86), or serious adverse events (RR = 2.21, CI95% = 0.89-5.47, p-value = 0.09). HCQ was associated with an increased risk of adverse events (RR = 2.28, CI95% = 1.36-2.83, p-value < 0.01). The quality of evidence varied from very low to high. **Conclusion:** There is no evidence that HCQ reduces the risk of death or improves cure rates in patients with COVID-19, but it might be associated with an increased risk of adverse events.

RESUMO

Objetivo: Devido aos resultados preliminares de estudos *in vitro*, a hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ) foram propostas como possíveis tratamentos para a COVID-19, mas as evidências clínicas são discordantes. Este estudo tem como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da CQ e

Received on: 05/14/2021. Approved for publication on: 06/26/2021

1. Postdoctoral researcher, Health Technology Assessment Centre, Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais (NATS-HC/UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil. Department of Economics, College of Economical Sciences, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Undergraduate student – Health Services Management, Department of Health Management, Nursing School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

3. Undergraduate student – Physiotherapy, School of Physical Education, Physiotherapy and Occupational Therapy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

4. Professor, Department of Economics, College of Economical Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Location where study was done: Federal University of Minas Gerais.

Author affiliations: Universidade Federal de Minas Gerais.

Author contributions: Santos – concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; statistical analysis; supervision. Noronha – concept and design; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; critical revision of the paper for important intellectual content; supervision. Andrade – concept and design; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; critical revision of the paper for important intellectual content; supervision. Gonçalves – acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. Oliveira – acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript. Lima – acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript.

Conflict of interests: Nothing to disclose. No pharmaceutical company participated in this research.

Funding/support: This study was funded by the Brazilian research promoting organizations *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq; protocol 381587/2018-5) and *Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde* (IATS).

Role of the funder/sponsor: The sponsors did not participate in any stage of this research.

Ethics Approval: Not required.

Corresponding author: André Soares Santos. Departamento de Ciências Econômicas, Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627, sala 2.064, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP: 31270-901. Telephone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andresantos111@ufmg.br

HCQ no tratamento da COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise. Uma busca eletrônica foi realizada em quatro bancos de dados por ensaios clínicos randomizados que compararam a HCQ ou CQ com o tratamento-padrão. Uma busca complementar foi realizada. Uma síntese quantitativa dos resultados foi realizada usando o método de variância inversa para um modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** No total, 16 estudos foram incluídos. A metanálise não encontrou nenhuma diferença significativa entre os grupos de intervenção e controle em termos de mortalidade no acompanhamento mais longo (RR = 1,09, IC95% = 0,99-1,19, valor-p = 0,08), pacientes com resultados de PCR negativos (RR = 0,99, IC95% = 0,89-1,10, valor-p = 0,86) ou eventos adversos graves (RR = 2,21, IC95% = 0,89-5,47, valor-p = 0,09). HCQ foi associada a um risco aumentado de eventos adversos (RR = 2,28, IC95% = 1,36-2,83, valor-p < 0,01). A qualidade da evidência variou de muito baixa a alta. **Conclusão:** Não há evidências de que a HCQ reduza o risco de morte ou aumente a taxa de cura em pacientes com COVID-19, mas pode estar associada a um risco aumentado de eventos adversos.

Introduction

COVID-19 has become a severe respiratory pandemic since its inception in 2019 (Ahn *et al.*, 2020; Heymann & Shindo, 2020). The high transmission rates and lethality (around 3%) (Roser *et al.*, 2020; Worldometer, 2021) provoked an intense social distancing policy and a decrease in socioeconomic activities to avoid the collapse of health systems and the loss of human lives. On March 30th, 2021, 128 million cases were reported worldwide, with over 2.8 million deaths. The overall incidence and mortality were 16,486 and 360.3 cases per million people in the world. Brazil, specifically, was heavily hit by the disease, with 12,577,354 cases and 314,268 deaths until March 30th, 2021. These numbers represent a cumulative incidence and mortality of 58,861 and 1,471 per million individuals (Worldometer, 2021). These data, however, may have been underestimated due to lack of testing or under-reporting in some places. Brazil, specifically, only tested symptomatic individuals. The behavior of the Brazilian president and the federal government has not helped the situation (Teixeira *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2021). On many occasions, the president undermined the seriousness of the pandemics, the importance of the vaccination programs and even made graceless jokes about its application in the population (BBC News, 2020; AFP, 2021; G1, 2021b; Gielow, 2021). He discouraged masks and mocked the social distancing measures (Andrade, 2020; Krüger, 2021). Because of the president and his Ministers of Health's divergence associated with social pressure, Brazil has already had four Ministries of Health during the pandemic (Biernath & Alvim, 2021).

Despite lacking knowledge on the matter, the president and some of his supporters have chosen to believe chloroquine and hydroxychloroquine do "wonders" for patients or even prevent symptomatic COVID-19 (G1, 2021a; Istoe, 2021). The president even suggested that the drug provokes no adverse reactions (Alves, 2021; Ribeiro, 2021). All this nonsense about chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) seems to be associated with preliminary results from *in vitro* studies that have proposed them as possible treatments for COVID-19 (Liu *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2020). Associated to that, data on the efficacy of HCQ and CQ from

recent observational studies are inconsistent (COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration, 2020; Catteau *et al.*, 2020; Lauriola *et al.*, 2020; Lecronier *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Paccoud *et al.*, 2020; Roomi *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Gao *et al.*, 2020; Geleris *et al.*, 2020; Hong *et al.*, 2020; Kalligeros *et al.*, 2020; Kelly *et al.*, 2021; Kirenga *et al.*, 2020; Kuderer *et al.*, 2020; Lagier *et al.*, 2020). When the first high-quality randomized controlled trials started to appear, the FDA withdrew authorization for emergency use of the technology (Abd-Elsalam *et al.*, 2020). The World Health Organization issued a recommendation against the use of hydroxychloroquine to prevent or treat COVID-19 (Cochrane Collaboration, 2020; World Health Organization, 2020; World Health Organization, 2021). Nevertheless, this discussion is still happening in Brazil, and some health professionals and politicians insist on recommend this drug (Alvim, 2020; Lemos, 2020; Fonseca, 2021; IG Saúde, 2021; Satie, 2021).

This health policy's disastrous conduction in Brazil does not seem to have been caused by lack of information. Some meta-analysis have already been produced on the matter. Of note, a Cochrane Collaboration review did not demonstrate the superiority of chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19 (Singh *et al.*, 2021). Other meta-analyses that included randomized controlled trials and observational studies found the same results (Elavarasi *et al.*, 2020; Fiolet *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2020; Ayele Mega *et al.*, 2020; Sarma *et al.*, 2020; Siemieniuk *et al.*, 2020) despite the inconsistent observational data. All these results seem reasonable; therefore, they should have been incorporated into practice. Nevertheless, they were not. Trying to understand the reason, this study aims to conduct an updated systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine (its less toxic metabolite) for the treatment of COVID-19. We included only randomized controlled trials to improve internal validity, guarantee a high level of evidence, and diminish confounding bias.

Methods

A systematic review with meta-analysis was performed to answer the question: is chloroquine and/or hydroxychloro-

quine efficacious and safe for the treatment of COVID-19? The research question in PICO format is available in **Supplementary Materials – Appendix A**. This report followed the principles of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement (Liberati *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2009; Aromataris *et al.*, 2015). A protocol for this research was published in PROSPERO (CRD42020222685).

Literature search

A systematic search was performed in the databases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library (in Trials), and Lilacs/Ibics (via BVS) using various descriptors, such as “COVID-19”, “coronavirus”, “sars-cov-2”, “chloroquine” and “hydroxychloroquine”. A complementary search was carried out on the references of the included studies, journals specific to the area, conference abstracts, and Google Scholar. The searches were conducted on September 25th, 2020 and updated on February 26th, 2021. The references were imported into End-Note[®] 7.5 for duplicate removal and transported to the Rayyan QCRI online application (Ouzzani *et al.*, 2016) for the selection process. The search strategies and results by the database are available in **Supplementary Materials – Appendix B**.

Selection criteria and data collection

Randomized controlled trials that compared chloroquine and/or hydroxychloroquine in monotherapy or associated with azithromycin for treatment of COVID-19 were included. There were no restrictions on date, language, or place. Comparisons of hydroxychloroquine with other potentially antiviral drugs (such as remdesivir, ivermectin, lopinavir/ritonavir) were excluded. Studies using particular populations that may have different technology responses due to their severe condition or polypharmacotherapy [such as cancer patients, transplant recipients, and patients with autoimmune diseases (Konig *et al.*, 2020; Kuderer *et al.*, 2020)] were also excluded. In phase 1, references were evaluated for title and abstract. In phase 2, the full texts of the remaining references were retrieved and assessed for inclusion. In phase 3, data were collected regarding the outcomes of interest in a spreadsheet built *a priori* in Microsoft Excel[®] 2013. Phases 1, 2, and 3 were duplicated by four researchers (AS, AO, EG, and RS) independently, and divergences were resolved by consensus.

Outcomes and data analysis

The primary outcome of the analysis was mortality. Secondary outcomes of interest were “number of cured patients”, “number of patients with adverse events”, and “number of patients with serious adverse events”. Aggregating data from different studies, a qualitative synthesis of results was performed. A quantitative synthesis of clinical outcomes was performed using the inverse variance method adjusting for a random-effects model with the DerSimonian and Laird method (DerSimonian & Laird, 1986; Schwarzer *et al.*, 2015; Higgins *et al.*, 2019b). The associations were presented as relative risks

(RR) and 95% confidence intervals (95%CI). A sensitivity analysis adopting Mantel-Haenszel’s RR and Peto’s odds ratio (OR) was presented in the supplementary materials. Results with a p-value < 0.05 were considered statistically significant. Analyzes with $I^2 > 30\%$ were assumed to have moderate heterogeneity, $I^2 > 50\%$ as having substantial heterogeneity, and $I^2 > 75\%$ as having high heterogeneity. Heterogeneity data with a p-value of the χ^2 -test < 0.10 was considered statistically significant (Higgins *et al.*, 2019b). When convenient, heterogeneity was explored by meta-regression (Baker *et al.*, 2009). The publication bias was assessed by the visual inspection of the funnel plot and by the Egger’s test. All analyzes were performed in R (R Core Team, 2020) using the “meta” package (Schwarzer, 2020).

Methodological quality and evidence quality assessment

The Cochrane Collaboration Risk of Bias 2 scale (RoB-2) was used to assess the methodological quality of the included studies (Higgins *et al.*, 2019b; Higgins *et al.*, 2019a). The risk of bias assessment in primary studies was performed in duplicate, and divergent results were reevaluated until a consensus was reached. The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system (GRADE) was used to evaluate the evidence level. The quality of evidence was classified into four levels: high, moderate, low, and very low (Guyatt *et al.*, 2008a; 2008b; 2008c; 2008d).

Results

Study selection

A total of 2,563 records were extracted from the electronic databases; 22 from an update of the search, and one from other sources. After duplicates removal, 1,967 records were screened, and 1,877 were excluded. The other 90 references were read in full. Of these, 73 were excluded mainly by the type of study (N = 73) and population (N = 13). Seventeen references associated with 16 studies were included in the qualitative and quantitative synthesis (**Figure 1**). Lists of excluded references, randomized controlled trials without results, and included studies are available in **Supplementary Materials – Appendix C to E**.

Description of included studies

Trials from multiple contexts were included in the analysis. The single country analyzes came from China (N = 4), USA and/or Canada (N = 3), Egypt (N = 1), Brazil (N = 1), Taiwan (N = 1), United Kingdom (N = 1), Pakistan (N = 1), Spain (N = 1), Norway (N = 1), and Qatar (N=1). One trial included 30 countries (WHO Solidarity Trial Consortium, 2021). Most studies had small samples (between 30 and 500). The exceptions were the RECOVERY and SOLIDARITY trials with 4,674 and 11,330 participants, respectively (The RECOVERY Collaborative Group, 2020a; WHO Solidarity Trial Consortium, 2021).

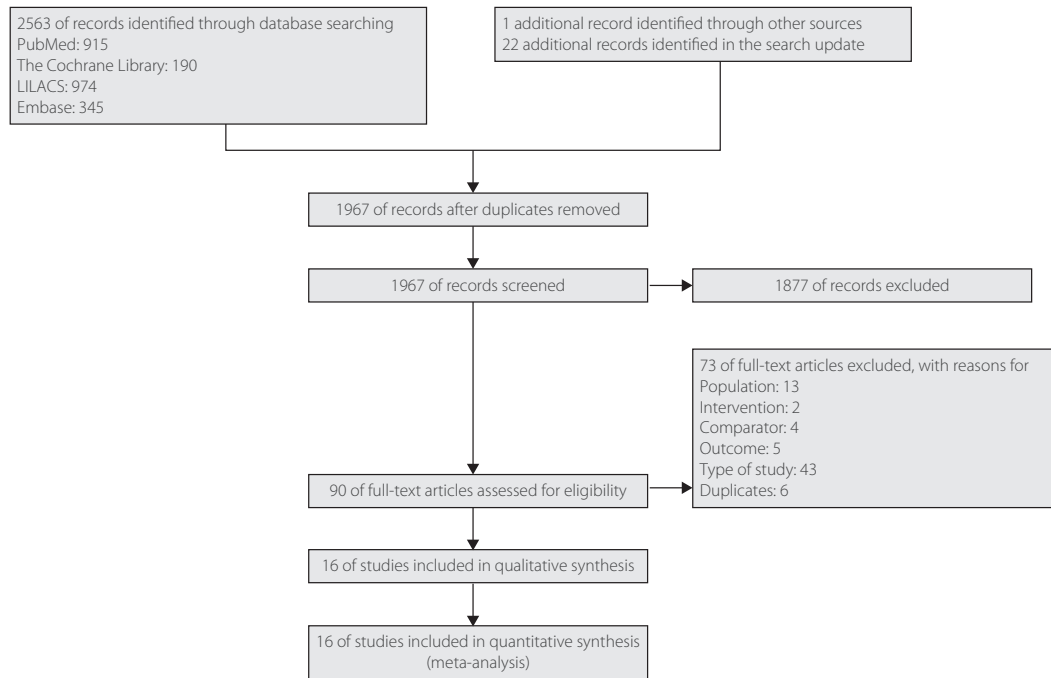


Figure 1. Study flow diagram

The follow-up of most studies was between 14 and 30 days. One study from China and one from Qatar had follow-ups between 5 and 7 days (Chen *et al.*, 2020c; Omrani *et al.*, 2020). None of the studies included only severe patients, 7 included patients in all severity levels, 2 included moderate patients, 5 had mild to moderate patients, and two only included mild patients. The average age of patients varied between 33 (Chen *et al.*, 2020b) and 66 (Ulrich *et al.*, 2020). Only one trial included chloroquine as an intervention (Chen *et al.*, 2020d). This trial also has data on hydroxychloroquine in a separate arm chosen to be a part of the meta-analysis. Therefore, hereon hydroxychloroquine will be treated as “the intervention”. The duration of treatment varied between 5 and 21 days (Tang *et al.*, 2020). The loading doses varied between 400 and 2,000 mg/day (Horby *et al.*, 2020; WHO Solidarity Trial Consortium, 2021) and the maintenance doses varied between 400 and 800 mg/day. The characteristics of included studies are available in **Supplementary Materials – Appendix F**.

Qualitative synthesis

Only two studies presented data favorable to the intervention (Chen *et al.*, 2020a; 2020d). Both studies were performed in China, included intermediates outcome in the main analysis – time to clinical response – and found no serious adverse events. Their samples were tiny (N = 62 and N = 48) (Chen *et al.*, 2020a; 2020d), and the follow-up reported in one of them is only five days (Chen *et al.*, 2020a). The daily doses of HCQ are relatively low in both studies (400 mg/day). The other 14 studies neither showed any advantage for HCQ nor demonstrated an increased risk for this group. The largest trials included, SOLIDARITY and RECOVERY, found no difference

between HCQ and control in terms of mortality at 28-days (RR = 1.19, 95% CI = 0.89-1.59, p-value = 0.23 and RR = 1.09, 95% CI = 0.97-1.23; p-value = 0.15, respectively) (The RECOVERY Collaborative Group, 2020a; WHO Solidarity Trial Consortium, 2021). The trend observed is in favor of the control in these analyzes. RECOVERY also showed that among the patients who were not mechanically ventilated at baseline, HCQ was associated with a higher frequency of a composite outcome including invasive mechanical ventilation or death than control (30.7% vs. 26.9%; RR = 1.14, 95% CI = 1.03-1.27) (The RECOVERY Collaborative Group, 2020a). Some trials showed an increased risk of adverse events or serious adverse events in patients treated with HCQ, associated or not with azithromycin (Cavalcanti *et al.*, 2020; Mitjà *et al.*, 2020; Skipper *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020).

Quantitative synthesis

Mortality at the most extended follow-up

Fourteen studies presented data on mortality, but six of these had no deaths during the follow-up. None of the other eight studies showed significant results. Two studies presented data that slightly favor the control [RR = 1.08, 95% CI = 0.97-1.19 (The RECOVERY Collaborative Group, 2020a) and RR = 1.18, CI95% = 0.90-1.56 (WHO Solidarity Trial Consortium, 2021)]. The results of the other studies were very close to the no-effect line or had long confidence intervals. The meta-analysis found no significant difference between intervention and control groups in terms of mortality at the longest follow-up at a 0.05 significance level (RR = 1.09, CI 95% = 0.99-1.19, p-value = 0.08). No heterogeneity was observed (I² = 0%,

p-value = 1). The result would be significantly in favor of the control at a 0.10 significance level, though (Figure 2). If this result were to be confirmed with more studies, it would have an important clinical meaning against the technology. No difference was found in the sensitivity analysis (Supplementary Materials – Appendix G and H).

Cured patients at the most extended follow-up

Seven studies presented data on cured patients. One of them (Abd-Elsalam et al., 2020) significantly favored the intervention (RR = 1.58, CI 95% = 1.13-2.20), but not the others. One study showed data in favor of the control, but not significantly (RR = 0.78, CI 95% = 0.57-1.06) (Omrani et al., 2020). The meta-analysis showed no statistically or clinically significant result (RR = 0.99, IC 95% = 0.89-1.10, p-value = 0.86). The heterogeneity was moderate and non-significant at the limit (I² = 44%, p-value = 0.10). Still, all the heterogeneity is associated with only one study (Abd-Elsalam et al., 2020),

which is the same study that showed results in favor of the intervention (Figure 3). No difference was observed in the sensitivity analysis (Supplementary Materials – Appendix I and J).

Adverse events and serious adverse events

Nine studies provided data for the outcome of adverse events. Of these, four showed results that significantly favored the control (Cavalcanti et al., 2020; Mitjà et al., 2020; Skipper et al., 2020; Tang et al., 2020), and the other five did not favor any group. The meta-analysis found that the intervention causes significantly more adverse events than control (RR = 2.28, CI 95% = 1.36-2.83, p-value < 0.01). The heterogeneity in the analysis was high and significant (I² = 88%, p-value < 0.01) (Figure 4). No substantial difference was observed in the sensitivity analysis (Supplementary Materials – Appendix K and L). Curiously, neither total dosage nor daily dosage was associated with the heterogeneity in the meta-regression (Supplementary Materials – Appendix M).

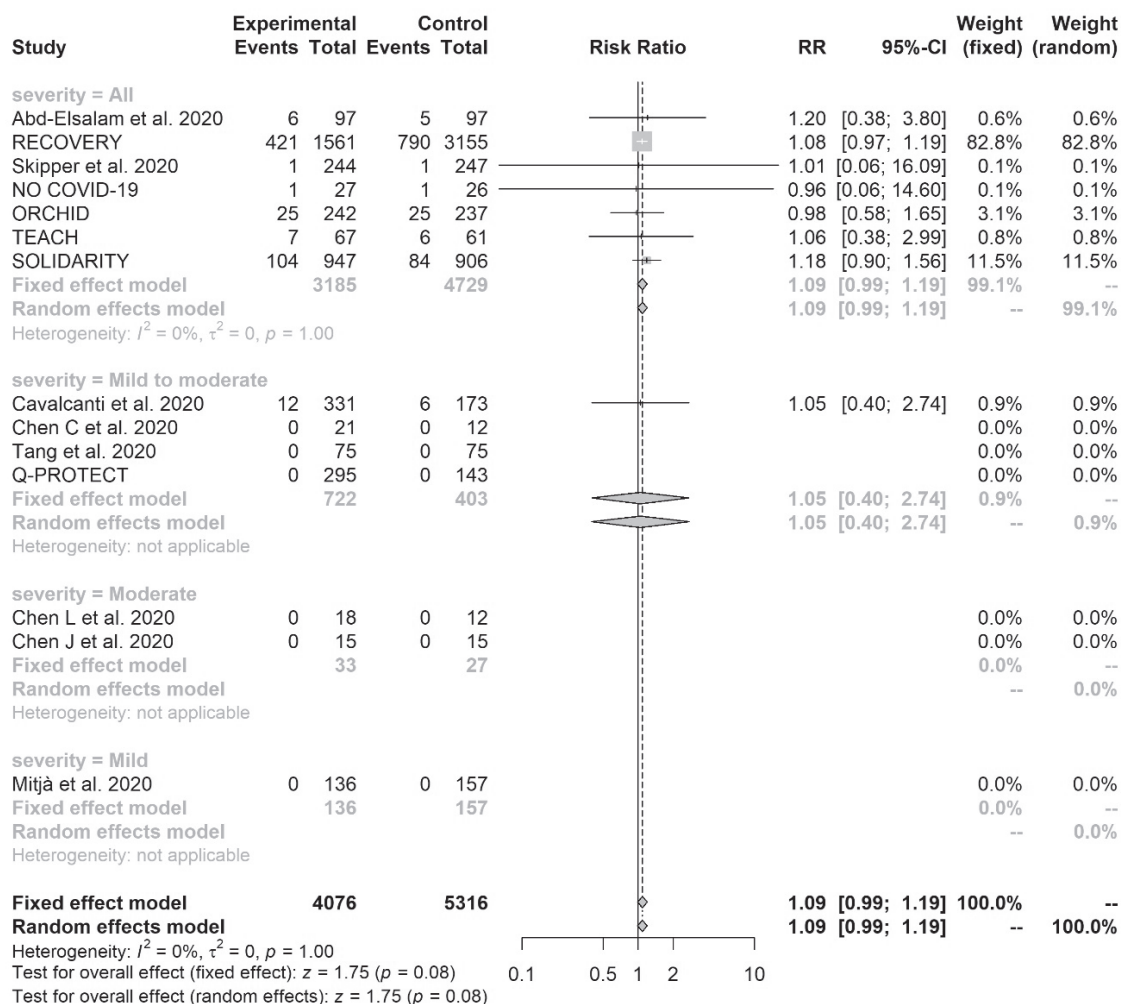


Figure 2. Meta-analysis of mortality at the longest follow-up using the inverse variance method and grouped by severity of cases

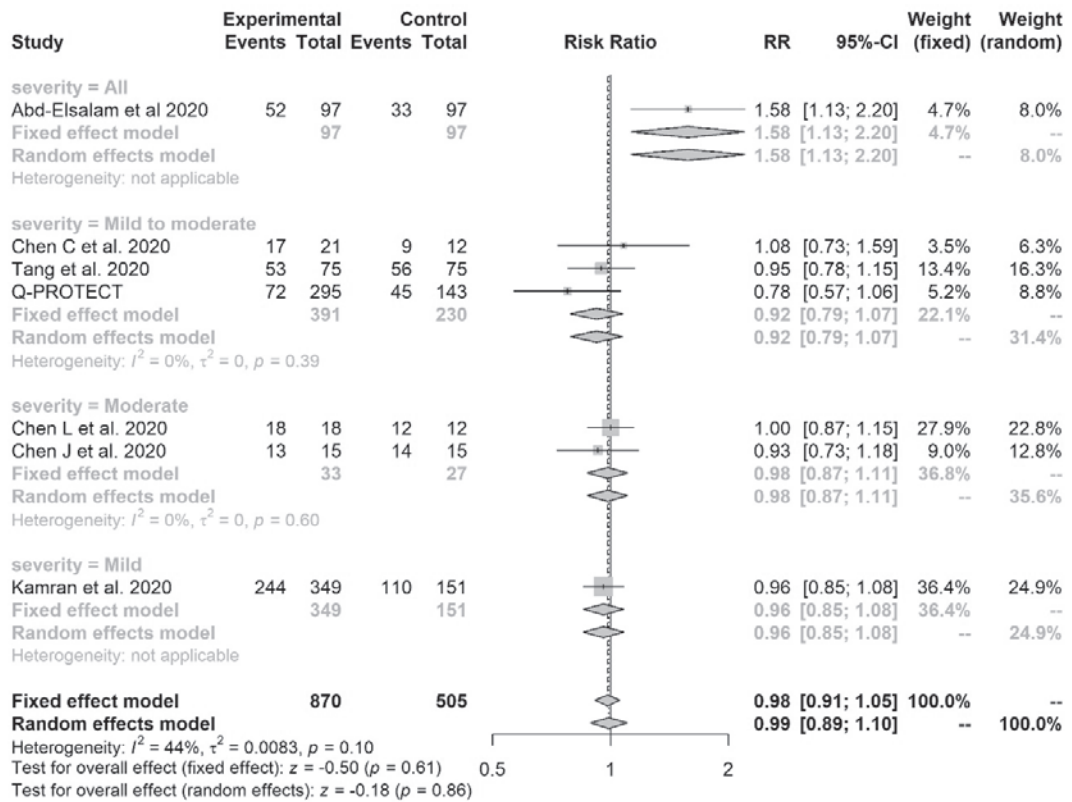


Figure 3. Meta-analysis of cure at the longest follow-up using the inverse variance method and grouped by severity of cases

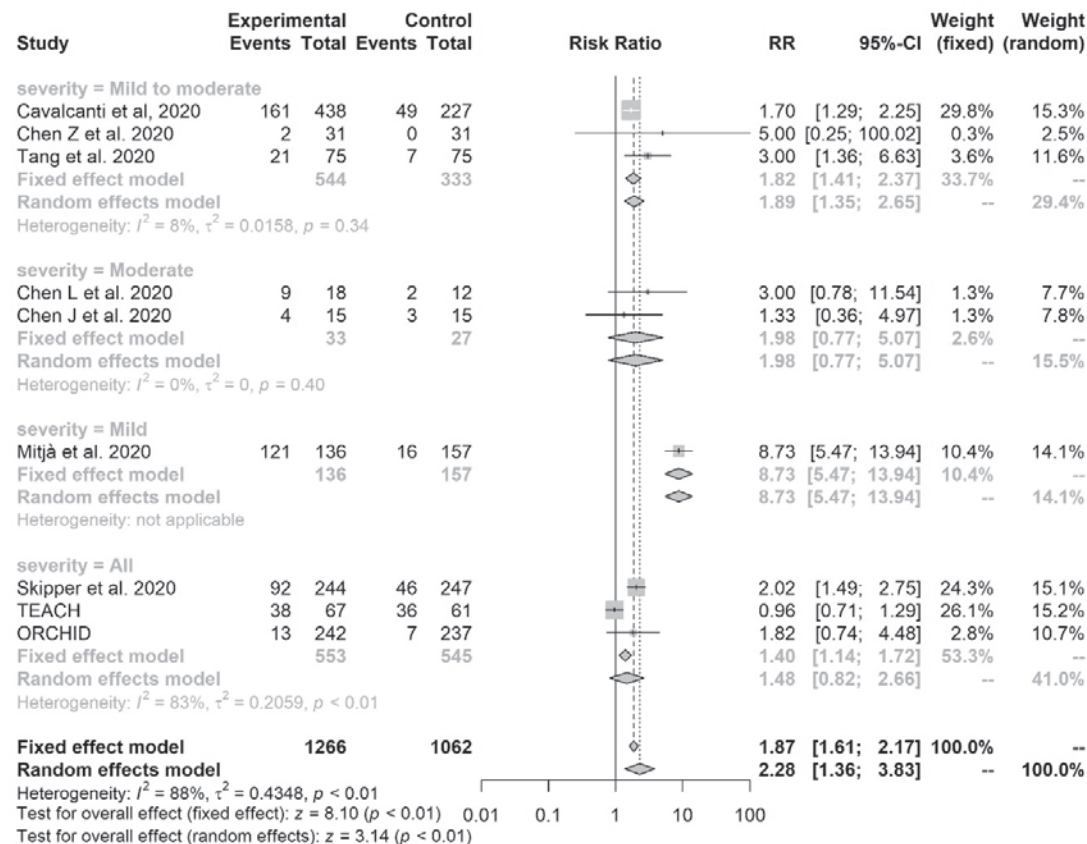


Figure 4. Meta-analysis of adverse events using the inverse variance method and grouped by severity of cases

Eleven studies provided data of serious adverse events, but four of them found no events during follow-up (Chen *et al.*, 2020b; Chen *et al.*, 2020d; Omrani *et al.*, 2020; Skipper *et al.*, 2020). Among the others, only one found significant results favoring the control (Mitjà *et al.*, 2020). The meta-analysis found no difference between the groups (RR = 2.21, CI 95% = 0.89-5.47, p-value = 0.09). This result, as can be seen, would be significant at a 0.10 level and clinically meaningful. The heterogeneity was substantial and significant ($I^2 = 66\%$; p-value < 0.01) (Figure 5). Again, neither the total dosage nor daily dosage was associated with the difference between studies in the meta-regression (Supplementary Materials – Appendix M).

Quality assessment

The risk of bias assessment was reported by outcome (Supplementary Materials – Appendix Q). The most critical outcome included in this analysis was mortality at the most extended follow-up. All three classifications of risk of bias were present for this outcome: low risk of bias (two studies), some concerns (five studies), and high risk of bias (seven studies). Despite that, the quality of evidence was not downgraded for this criterion. In general, the results seem sound and not influenced by bias. The low risk of bias and high risk of bias studies do not seem to have found systematically different results. The same conclusion was reached for severe adverse

events. In the case of cure and adverse events, the evidence was downgraded because of bias risk. The general risk of bias assessment is a little worse for these events than for other outcomes. In adverse events, the result might also be more susceptible to changes in studies' methodological quality.

None of the outcomes had enough data for publication bias to be assessed (at least ten studies with data). The funnel plots and Egger's tests are available at **Supplementary Materials – Appendix R to U**. The quality of evidence varied between very low and high. The evidence was the best for the outcome mortality. Therefore, it is unlikely that more data would change this result. On the other hand, the quality of evidence for adverse events and serious adverse events was the lowest. More data on this outcome could improve precision (Supplementary Materials – Appendix V).

Discussion

The result of the meta-analyses showed that HCQ does not improve the risk of death (RR = 1.09, CI 95% = 0.99-1.19, p-value = 0.08; 9,392 participants, 14 studies; $I^2 = 0\%$, p-value = 1) or negative PCR at the longest follow-up (RR = 0.99, CI 95% = 0.89-1.10, p-value = 0.86; 1,375 participants, seven studies; $I^2 = 44\%$, p-value = 0.10) among patients with COVID-19. It is associated with more adverse events (RR = 2.28, CI 95%=1.36-

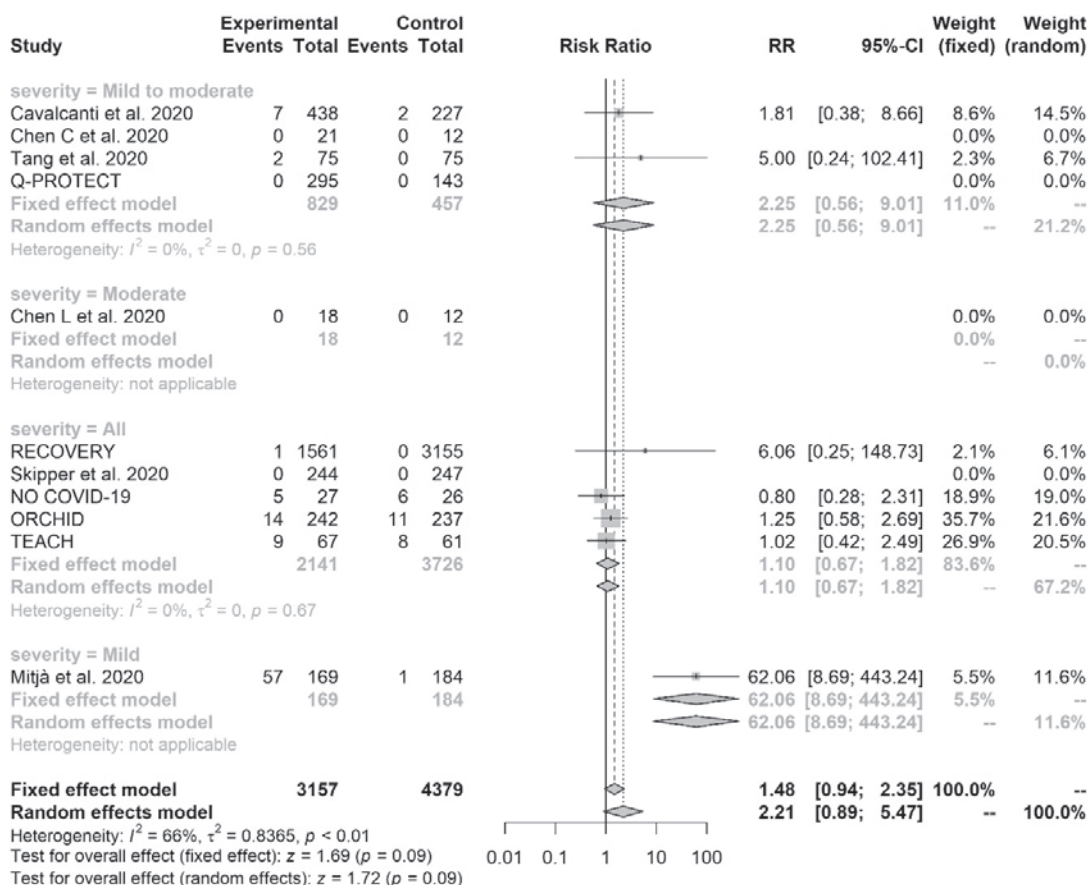


Figure 5. Meta-analysis of serious adverse events using the inverse variance method and grouped by severity of cases

2.83, p -value < 0.01; 2,328 participants, nine studies; $I^2 = 88\%$, p -value < 0.01), but the difference in terms of serious adverse events was not significant at 5% (RR = 2.21, CI 95% = 0.89-5.47, p -value = 0.09; 7,536 participants, 11 studies; $I^2 = 66\%$; p -value < 0.01). In the heterogeneity observed for the outcomes, the difference of dosage between studies could not explain adverse events or serious adverse events. The general quality of evidence varied from very low to high. Except for two particular studies, even the methodologically poorer studies did not suggest the efficacy of hydroxychloroquine to treat patients with COVID-19.

A Cochrane meta-analysis also evaluated the efficacy and safety of HCQ and CQ for the treatment of COVID-19 (Singh *et al.*, 2021). The authors found no difference between the groups regarding mortality (RR = 1.09, CI 95% = 0.99-1.19; 8,208 participants, nine trials) or negative PCR at 14 days (RR = 1.00, CI 95% = 0.91-1.10; 213 participants, three trials). This result is similar to ours, with the only difference that we included more trials. A slight difference was observed in terms of adverse events. The authors of the Cochrane review found the same direction of association we watched, but with a larger magnitude of effect (RR = 2.90, CI 95% = 1.49-5.64; 1,394 participants, six trials). There was, though, an essential difference in terms of serious adverse events. The authors found no difference in this outcome between the groups, like us, but with a different direction of effect (RR = 0.82, CI 95% = 0.37-1.79; 1,004 participants, six trials). Discrepancies in effect's direction are not usual. This difference happened because of additional included studies. Nevertheless, the results of both meta-analyses are very similar. Other meta-analyses that included randomized controlled trials and observational studies found these same results (Elavarasi *et al.*, 2020; Fiolet *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2020; Ayele Mega *et al.*, 2020; Sarma *et al.*, 2020; Siemieniuk *et al.*, 2020).

The literature on hydroxychloroquine and chloroquine for the treatment of COVID-19 varies widely. The study design seems to be a critical factor for this variation. Some observational studies found the technology to be effective for the treatment of COVID-19 patients (COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration, 2020; Catteau *et al.*, 2020; Hong *et al.*, 2020; Lagier *et al.*, 2020; Lauriola *et al.*, 2020; Mikami *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2020) while others found it to be associated with health damages (Kalligeros *et al.*, 2020; Kelly *et al.*, 2021; Kuderer *et al.*, 2020; Magagnoli *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020). This huge discordance is not seen among randomized controlled trials (Abd-Elsalam *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021; Cavalcanti *et al.*, 2020; Kamran *et al.*, 2020; Mitjà *et al.*, 2020; Skipper *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; The RECOVERY Collaborative Group, 2020b; 2020a). This stability might be associated with a higher internal validity and better methodological design. The choice of outcome also seems to be essential for the direction of the recommendation made by each study. Most of the favorable results observed in randomized con-

trolled trials come from intermediate outcomes (Chen *et al.*, 2020a; 2020d). Some of the best quality trials, which generally evaluated cure and mortality as outcomes, did not show an advantage for hydroxychloroquine compared to the standard-of-care and, in some cases, the intervention was associated with adverse effects (Horby *et al.*, 2020; Mitjà *et al.*, 2020; The RECOVERY Collaborative Group, 2020a; WHO Solidarity Trial Consortium, 2021).

The methods of treatment and prevention of COVID-19 are urgent problems that societies are trying to deal with. The prevention of COVID-19 and the reduction of mortality would be adequately achieved through one of the several vaccines that are reaching the market (Baden *et al.*, 2020; Polack *et al.*, 2020; Voysey *et al.*, 2021). However, treatments are and will be necessary for patients already infected, residual cases after herd immunity, or in case of a future epidemic. There is no universally accepted treatment for COVID-19 and chloroquine, and hydroxychloroquine are ineffective and unsafe for treating the disease. Some trials evaluating these drugs have even been terminated early for futility (Self *et al.*, 2020); i.e., the interim analysis showed an inability of studies to achieve statistical significance (Snapinn *et al.*, 2006). Brazil has spent millions of BRL producing and purchasing chloroquine and hydroxychloroquine for these patients without any proof of efficacy, which even led to internal investigations (Confederação Nacional dos Trabalhadores da Saúde, 2020; Fiorio, 2020; Junqueira, 2020; Colaboração para o UOL, 2021; Shalders, 2021; Teófilo & Cardim, 2021).

The follow-up of patients in the included studies was concise, ranging from 5 to 28 days. If there were a change in the outcomes after this period, these studies would not have captured it; e. g., if the intervention reduced long-term mortality associated with complications from the disease. There is some distancing of some studies from the final, and most important, outcomes. Some studies focus on evaluating secondary results that may not be the most relevant for this evaluation. It did not have to be this way. Intermediate outcomes are crucial in evaluations of technologies requiring many participants or taking an extended follow-up. The scenario of COVID-19 is neither. Results happen in a relatively short follow-up, and they are not rare. One problem in adopting outcomes might have been the tiny samples of some studies.

There is no evidence that hydroxychloroquine reduces the risk of death or improves cure rates in patients with COVID-19. The drugs might also be associated with an increased risk of adverse events and serious adverse events. The quality of the evidence is reasonable for the efficacy outcomes and relatively insufficient for the safety outcomes. Since the efficacy of the intervention was not demonstrated and the quality of evidence was high or moderate, it is unlikely that the results would favor the intervention if more patients were to be randomized.

Acknowledgment

Dr. Santos, Miss Gonçalves, and Mr. Lima received resources from the Brazilian research promoting organizations *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) and *Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde* (IATS).

References

- Abd-El Salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1635-9.
- AFP. Bolsonaro sobre vacina da Pfizer: "Se você virar um jacaré, é problema seu". *Istoe Mundo.* 2021. Available from: <https://istoe.com.br/bolsonaro-sobre-vacina-de-pfizer-se-voce-irar-um-jacare-e-problema-de-voce/>
- Ahn BY, Kang CK, Seo JD, Choe PG, Song SH, Park WB, et al. A Case of Breakthrough COVID-19 during Hydroxychloroquine Maintenance. *J Korean Med Sci.* 2020;35(24):e231.
- Alves B. Bolsonaro diz que não, mas cloroquina tem efeito colateral. *VivaBem.* 2021. Available from: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2021/01/15/bolsonaro-cloroquina-e-ivermectina-nao-tem-efeito-colateral-veja-varios.htm>
- Alvim M. O grupo de '10 mil' médicos pró-cloroquina que se aproximou de Bolsonaro com 'evento histórico'. *BBC News.* 2020. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53994532>
- Andrade H. Bolsonaro diz que 'fique em casa' é para os 'fracos': 'Conversinha mole'. *UOL.* 2020. Available from: <https://noticias.uol.com.br/politica/ultimas-noticias/2020/09/18/bolsonaro-diz-que-fique-em-casae-para-os-fracos-conversinha-mole.htm>
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):132-40.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
- Baker WL, White CM, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI; Health Outcomes, Policy, and Economics (HOPE) Collaborative Group. Understanding heterogeneity in meta-analysis: The role of Meta-regression. *Int J Clin Pract.* 2009;63(10):1426-34.
- BBC News. 2 momentos em que Bolsonaro chamou covid-19 de 'gripezinha', o que agora nega. 2020. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-55107536>
- Biernath A, Alvim M. 4 ministros, aversão ao isolamento, falta de vacina: a escalada que levou o Brasil às 300 mil mortes por covid-19. *Época.* 2021. Available from: <https://epoca.globo.com/brasil/4-ministros-aversao-ao-isolamento-falta-de-vacina-escalada-que-levou-brasil-as-300-mil-mortes-por-covid-19-24939785>
- Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al.; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106144.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al.; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020a.
- Chen , Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020b.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020c;49(2):215-9.
- Chen C, Pan K, Wu B, Li X, Chen Z, Xu Q, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(1):13-24.
- Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: A prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv.* 2020d.
- Cochrane Collaboration. Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/targeted-update-safety-and-efficacy-of-hydroxychloroquine-or-chloroquine-for-treatment-of-covid-19>
- Colaboração para o UOL. Ministério da Saúde abre edital para comprar hidroxicloroquina, UOL. 2021. Available from: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2021/02/19/ministerio-da-saude-abre-edital-para-comprar-hidroxicloroquina.htm>
- Confederação Nacional dos Trabalhadores da Saúde. PGR investigará ministros da Saúde e da Defesa por produção de cloroquina. 2020. Available from: <https://cnts.org.br/noticias/pgr-investigara-ministros-da-saude-e-da-defesa-por-producao-de-cloroquina/>
- COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med.* 2020;82:38-47.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177-88.
- Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3308-14.
- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27.
- Fiorio GR. Conspirações e o uso político do consumo de medicamentos. *Empório do Direito.* 2020. Available from: <https://emporiiodireito.com.br/leitura/conspiracoes-e-o-uso-politico-do-consumo-de-medicamentos>
- Fonseca EM, Natrass N, Bastos FI. COVID-19 in Brazil: Presidential denialism and the subnational government's response. 2021. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Elize-Fonseca/publication/343814914_COVID-19_in_Brazil_Presidential_denialism_and_the_subnational_government%27s_response/links/5f4176fb299bf13404e478e9/COVID-19-in-Brazil-Presidential-denialism-and-the-subnational-gov
- Fonseca P. Bolsonaro indica que tomará novamente cloroquina se for reinfestado por covid. *Reuters.* 2021. Available from: <https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/reuters/2021/03/25/bolsonaro-indica-que-tomara-novamente-cloroquina-se-for-reinfestado-por-covid.htm>

- G1. Bolsonaro insiste em 'tratamento precoce' contra Covid-19 mesmo sem comprovação; não há medicamentos para prevenir a doença, mostram estudos. 2021a. Available from: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/01/15/bolsonaro-insiste-em-tratamento-precoce-sem-comprovacao-contra-a-covid-estudos-mostrar-que-nao-ha-prevencao-contra-a-doenca-com-ajuda-de-medicamentos.ghtml>
- G1. Bolsonaro já disse que não tomaria vacina contra Covid e 'ponto final'. 2021b. Available from: <https://g1.globo.com/politica/noticia/2021/03/26/bolsonaro-ja-disse-que-nao-tomaria-vacina-contra-covid-e-ponto-final-video.ghtml>
- Gao G, Wang A, Wang S, Qian F, Chen M, Yu F, et al. Brief Report: Retrospective Evaluation on the Efficacy of Lopinavir/Ritonavir and Chloroquine to Treat Nonsevere COVID-19 Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(2):239-43.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-18.
- Gielow I. Um ano depois da 'gripezinha', Bolsonaro não convence ninguém com mentiras. Folha de São Paulo. 2021. Available from: <https://www1.folha.uol.com.br/poder/2021/03/um-ano-depois-da-gripezinha-bolsonaro-nao-convence-com-mentiras.shtml>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008c;336(7651):995-8.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008a;336(7652):1049-51.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008d;336(7650):924-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008b;336(7654):1170-3.
- Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542-5.
- Higgins JPT, Savovic H, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019a. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.0. 2nd edn. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019b.
- Hong KS, Jang JG, Hur J, Lee JH, Kim HN, Lee W, et al. Early hydroxychloroquine administration for rapid severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 eradication. *Infect Chemother*. 2020;52(3):396-402.
- Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv. 2020.
- IG Saúde. Bolsonaro defende nebulização da hidroxicloroquina para tratar Covid-19. 2021. Available from: <https://saude.ig.com.br/2021-03-21/bolsonaro-defende-nebulizacao-da-hidroxicloroquina-para-tratar-covid-19-veja.html>
- Istoe. Bolsonaro diz que tomará cloroquina se for reinfectado pela Covid-19. 2021. Available from: <https://istoe.com.br/bolsonaro-diz-que-tomara-cloroquina-se-for-reinfectado-pela-covid-19/>
- Junqueira D. Laboratório do Exército já gastou mais de R\$ 1,5 milhão para produção de cloroquina, alvo de investigação do TCU. *Reporter Brasil*. 2020. Available from: <https://reporterbrasil.org.br/2020/06/laboratorio-do-exercito-ja-gastou-mais-de-r-15-milhao-para-fabricacao-de-cloroquina-alvo-de-investigacao-do-tcu/>
- Kalligeros M, Shehadeh F, Atalla E, Mylona EK, Aung S, Pandita A, et al. Hydroxychloroquine use in hospitalised patients with COVID-19: An observational matched cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:842-4.
- Kamran SM, Mirza ZH, Naseem A, Azam R, Ullah N, Saeed F, et al. Clearing the fog: Is Hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: A randomized controlled trial. medRxiv. 2020.
- Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin'. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):1150-4.
- Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501.
- Kirenga B, Muttamba W, Kayongo A, Nsereko C, Siddharthan T, Lusiba J, et al. Characteristics and outcomes of admitted patients infected with SARS-CoV-2 in Uganda. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000646.
- Konig MF, Kim AH, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Simard J, et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1386-8.
- Krüger A. Em dia de recorde de mortes, Bolsonaro questiona o uso de máscaras. Congresso em foco. 2021. Available from: <https://congressoemfoco.uol.com.br/governo/em-dia-de-recorde-de-mortes-bolsonaro-questiona-o-uso-de-mascaras/>
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907-18.
- Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101791.
- Lauriola M, Pani A, Ippoliti G, Mortara A, Milighetti S, Mazen M, et al. Effect of combination therapy of hydroxychloroquine and azithromycin on mortality in patients with COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1071-6.
- Lecronier M, Beurton A, Burrel S, Haudebourg L, Deleris R, Le Marec J, et al. Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):418.
- Lemos V. Coronavírus: os polêmicos vídeos de médicos que recomendam tratamentos sem comprovação para covid-19. *BBC Brasil*. 2020. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53377938>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*. 2020;1(1):114-27.e3.
- Ayele Mega T, Feyissa TM, Dessalegn Boshu D, Kumela Goro K, Zeleke Negera G. The Outcome of Hydroxychloroquine in Patients Treated for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2020;2020:4312519.
- Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021;36(1):17-26.

- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1009.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Omran AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100645.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
- Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, Bleibtreu A, Hajage D, Monsel G, et al. Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa791.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
- Ribeiro W. "Cloroquina não tem efeito colateral", afirma Bolsonaro. 2021. Available from: <https://www.ictq.com.br/politica-farmaceutica/1328-cloroquina-nao-tem-efeito-colateral-afirma-bolsonaro>
- Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. 2020. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Roomi S, Ullah W, Ahmed F, Farooq S, Sadiq U, Chohan A, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine and Tocilizumab in Patients With COVID-19: Single-Center Retrospective Chart Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(9):e21758.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-502.
- Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(7):776-85.
- Satie A. Após recomendar 'tratamento precoce', Pazuello nega indicar remédio para Covid. *CNN Brasil*. 2021. Available from: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/01/18/apos-recomendar-tratamento-precoce-pazuello-nega-indicar-remedio-para-covid>
- Schwarzer G. Package "meta". CRAN. 2020. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>
- Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. Meta-analysis with R. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2015.
- Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-76.
- Shalders A. 'Tratamento precoce': governo Bolsonaro gasta quase R\$ 90 milhões em remédios ineficazes, mas ainda não pagou Butantan por vacinas. *BBC News*. 2021. Available from: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-55747043>
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980.
- Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013587.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-31.
- Snapinn S, Chen MG, Jiang Q, Koutsoukos T. Assessment of futility in clinical trials. *Pharm Stat*. 2006;5(4):273-81.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
- Teixeira MAC, Fernandes ASA, Zuccolotto R, Nascimento ABFM. The Brazilian Government's Inaction Policy in the face of the COVID-19 pandemic: Federative uncoordination, insufficient financial resources and political crisis. *GIGAPP*. 2020;7(184):533-54.
- Teófilo S, Cardim ME. TCU diz ser ilegal o uso de recursos do SUS para compra de cloroquina contra covid-19. *Correio Brasiliense*. 2021. Available from: <https://www.correiobrasiliense.com.br/brasil/2021/01/4902732-tcu-diz-ser-ilegal-o-uso-de-recursos-do-sus-para-compra-de-cloroquina-contra-covid-19.html>
- The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020a;383(21):2030-40.
- The RECOVERY Collaborative Group. Statement from the Chief Investigators of the Randomized Evaluation of COVID-19 thERapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020: no clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. 2020b. Available from: <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
- Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): A multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa446.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
- World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
- World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- World Health Organization. WHO Living Guideline: Drugs to prevent COVID-19. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>
- Worldometer. Coronavirus Update (Live). 2021. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732-9.
- Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci*. 2020;63(10):1515-21.

| Database | Strategy | # |
|-------------------------------------|--|------|
| Lilacs | (tw:(COVID-19)) OR (tw:(COVID19)) OR (tw:(COVID*)) OR (tw:(corona*)) OR (tw:(sars-cov-2))) AND (tw:(chloroquine)) OR (tw:(hydroxychloroquine)) OR (tw:(cloroquina)) OR (tw:(hidroxicloroquina))) | 138 |
| Contribution from other sources | | 1 |
| Snowballing | | 0 |
| Total | | 2563 |
| Total after duplicate removals | | 1945 |
| References in phase II | | 58 |
| Included references | | 10 |
| New references assessed for updates | | 327 |
| New references included | | 7 |
| Total number of included references | | 17 |
| Total number of included studies | | 16 |

Appendix C. List of references excluded in phase II

| # | Study | Reason |
|----|--|--|
| 1 | EudraCT 2020-001536-98. Prophylaxis of COVID-19 infection with hydroxychloroquine in healthcare. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001536-98/ES/ | O – No results |
| 2 | TANG, W. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. Medrxiv, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558 | Results are included in another article (ID64) |
| 3 | Lother, S. A. <i>et al.</i> Post-exposure Prophylaxis or Preemptive Therapy for SARS-Coronavirus-2: Study Protocol for a Pragmatic Randomized Controlled Trial.2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087999 | Study equal to ID49-Protocol (NCT04308668) |
| 4 | Holubar, j. <i>et al.</i> Monitoring of patients with systemic lupus erythematosus during the COVID-19 outbreak. Annals of the Rheumatic Diseases, 2020. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217919 | P – Specific population |
| 5 | Luo, J., <i>et al.</i> COVID-19 in patients with lung cancer. Ann Oncol, v.31, n.10, p.1386-1396, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.06.007. | O – treatment with hydroxychloroquine is not the research target |
| 6 | Ferreira, a.; OLIVEIRA-E-SILVA, A.; BETTENCOURT, P. Chronic treatment with hydroxychloroquine and SARS-CoV-2 infection. Journal of Medical Virology, 2020. DOI:10.1002/jmv.26286 | P – patients evaluated with COVID who received the intervention as a chronic treatment |
| 7 | NCT04491994. Clearing the Fog: Is Hydroxychloroquine Effective in Reducing COVID-19 Progression (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov (n.d.). Retrieved November 02, 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04491994 | The study protocol included |
| 8 | Davido, b. <i>et al.</i> Impact of medical care including anti-infective agents use on the prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.106129 | C – The study does not have any comparison arm within the requirements of this review. |
| 9 | Kalligeros, M. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine use in hospitalised patients with COVID-19: An observational matched cohort study. J Glob Antimicrob Resist, v. 22, p.842-844, 2020. DOI:10.1016/j.jgar.2020.07.018 | Results included in another article (ID 41) |
| 10 | Roomi, S. <i>et al.</i> Efficacy of Hydroxychloroquine and Tocilizumab in Patients With COVID-19: Single-Center Retrospective Chart Review. J Med Internet Res, v. 22, n. 9, 2020. DOI:10.2196/21758 | Duplicate |
| 11 | Zhong, j. <i>et al.</i> COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. Lancet Rheumatol, v. 2, n. 9, p.e557-e564, 2020. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30227-7 | P – Specific population |
| 12 | Sem, S.; Werner, a.; Shekhar, a. Within a large healthcare system, the incidence of positive COVID-19 results and mortality are lower in patients on chronic hydroxychloroquine therapy. Drugs TherPerspect, v. 36, p. 298–299. 2020. DOI: 10.1007/s40267-020-00741-x | P – Patients evaluated with COVID-19 who received the intervention as a chronic treatment |
| 13 | Rentsch, C. T. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine for prevention of COVID-19 mortality: a population-based cohort study. MedRxiv, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20187781 . | P – The evaluated patients were continuously using the intervention before the COVID-19 outbreak to treat rheumatoid arthritis and systemic lupus. |
| 14 | Bhandari, s. <i>et al.</i> Characteristics, Treatment Outcomes and Role of Hydroxychloroquine among 522 COVID-19 hospitalized patients in Jaipur City: An Epidemio-Clinical Study. The Journal of the Association of Physicians of India, v. 68, n. 6, p. 13–19, 2020. | P – The effect of hydroxychloroquine was evaluated in asymptomatic patients. |

| # | Study | Reason |
|----|--|--|
| 15 | Bhuyan, M. A. <i>et al.</i> Treatment of COVID-19 Patients at a Medical College Hospital in Bangladesh. <i>Euroasian journal of hepato-gastroenterology</i> , v. 10, n. 1, p. 27–30, 2020. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1317 | C – There is no comparator. All patients received a hydroxychloroquine regimen. |
| 16 | Borobia, a.m <i>et al.</i> A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 2020. DOI: 10.3390/jcm9061733. | C – The study does not have any comparison arm within the requirements of this review. |
| 17 | CASTELNUOVO A. D., <i>et al.</i> Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. <i>European journal of internal medicine</i> , 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019 | C – Patients receiving HCQ probably received another drug for COVID-19 treatment (lopinavir/ritonavir or darunavir/cobicistat, remdesivir, tocilizumab or sarilumab, corticosteroids) |
| 18 | Chatterjee P., <i>et al.</i> Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. <i>Indian J Med Res.</i> v. 151, n. 5, p. 459-467, 2020. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_2234_20 | S – Case-control study |
| 19 | Franco, j. V. A. La hidroxilcloroquina no reducirá la aparición viral del nuevo coronavirus (COVID-19). <i>Evid. actual. práct. Ambul.</i> , v.23, n.1, 2020. | S – Comment |
| 20 | Konig M., <i>et al.</i> Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. <i>Ann Rheum Dis.</i> , v.79, n.10, p. 1386-1388, 2020. | O – It does not present data regarding exposed and non-exposed individuals who did or did not develop the disease. It is also about a particular subgroup of patients who may respond differently to therapy against COVID. |
| 21 | Kuderer n. M., <i>et al.</i> Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. <i>Lance</i> , v. 395, n. 10241, p.1907-1918, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9 | P – These patients are being excluded because it is not possible to evaluate the use of the drug in this population. In addition, several confounders specific to the cancer population may make it difficult to aggregate the data with other studies. It will be commented on in the discussion but will not be included in the results to assess the usefulness of CQ/HCQ for COVID-19 treatment. |
| 22 | Lothar S. A. <i>et al.</i> Post-exposure prophylaxis or pre-emptive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): study protocol for a pragmatic randomized-controlled trial. <i>Can J Anaesth.</i> , v.67, n.9, p.1201-1211, 2020. DOI: 10.1007/s12630-020-01684-7 | P – No results |
| 23 | NCT04421664. Preemptive Therapy for SARS-Coronavirus-2 (COVID-19 PEP Canada). 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04421664 | The study protocol included |
| 24 | NCT04308668. Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2. 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04308668 | The study protocol included |
| 25 | NCT04332991. Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among In-patients With Symptomatic Disease. 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04332991 | O – It seems the results are not published. |
| 26 | NCT04384380. Efficacy and Tolerability of Hydroxychloroquine in Adult Patients With COVID-19. 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04384380 | O – It seems the results are not published. |
| 27 | NCT04322123. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-Cov-2 Virus. 2020. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322123 | I/C – All arms have HCQ. |
| 28 | Rivera, d. R. <i>et al.</i> Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. <i>Cancer Discov.</i> v. 10, n. 10, p. 1514-1527. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941 | P – These patients are being excluded because it is not possible to evaluate the drug use in this population. In addition, several confounders specific to the cancer population may make it difficult to aggregate the data with other studies. It will be commented on in the discussion but will not be included in the results to assess the CQ/HCQ's usefulness for COVID-19 treatment. |
| 29 | Roomi, S. <i>et al.</i> Efficacy of Hydroxychloroquine and Tocilizumab in Patients With COVID-19: Single-Center Retrospective Chart Review. <i>J Med Internet Res.</i> v. 22, n. 9, p.e21758, 2020. | I/C – The intervention and comparator groups are not well delimited. I mean, they can have patients with HCQ and T, just HCQ, just T, neither of them. They have just assessed HCQ vs. without HCQ and T vs. without T. |
| 30 | Sharma, p. <i>et al.</i> COVID-19 Outcomes Among Solid Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study. <i>Transplantation</i> , 2020. DOI: 10.1097/tp.0000000000003447 | P – These patients are being excluded because it is not possible to evaluate the drug use in this population. In addition, several confounders specific to the transplant population may make it difficult to aggregate the data with other studies. It will be commented on in the discussion but will not be included in the results to assess the CQ/HCQ's usefulness for COVID-19 treatment. |
| 31 | Yadaw, A. S. <i>et al.</i> Clinical predictors of COVID-19 mortality. <i>medRxiv</i> . 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20103036 | S – Machine learning study considering the use of HCQ as an outcome predictor |
| 32 | Geleris, joshua <i>et al.</i> Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i> , v. 382, n. 25, p. 2411-2418, 2020. | I/C – Both groups use AZ |
| 33 | Albani, Filippo <i>et al.</i> Impact of azithromycin and/or hydroxychloroquine on hospital mortality in COVID-19. <i>Journal of clinical medicine</i> , v. 9, n. 9, p. 2800, 2020. | S |
| 34 | Arshad, samia <i>et al.</i> Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. <i>International journal of infectious diseases</i> , v. 97, p. 396-403, 2020. | S |
| 35 | Bernardini, Andrea <i>et al.</i> Assessing QT interval in COVID-19 patients: safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. <i>International Journal of Cardiology</i> , v. 324, p. 242-248, 2021. | S |

| # | Study | Reason |
|----|--|--------|
| 36 | Bhattacharya, r. <i>et al.</i> Pre exposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers. medRxiv 2020: 2020.06.09.20116806. Epub June, v. 12. | S |
| 37 | Boulware, David R. <i>et al.</i> A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 6, p. 517-525, 2020. | S |
| 38 | Catteau, Lucy <i>et al.</i> Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalized patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. International journal of antimicrobial agents, v. 56, n. 4, p. 106144, 2020. | S |
| 39 | Fried, Michael W. <i>et al.</i> Patient characteristics and outcomes of 11,721 patients with COVID19 hospitalized across the United States. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020. | S |
| 40 | Gao, Guiju <i>et al.</i> Brief Report: Retrospective Evaluation on the Efficacy of Lopinavir/Ritonavir and Chloroquine to Treat Nonsevere COVID-19 Patients. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), v. 85, n. 2, p. 239, 2020. | S |
| 41 | Gautret, Philippe <i>et al.</i> Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020. | S |
| 42 | Ip, Andrew <i>et al.</i> Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients—An observational study. PloS one, v. 15, n. 8, p. e0237693, 2020. | S |
| 43 | Kalligeros, Markos <i>et al.</i> Hydroxychloroquine use in hospitalized patients with COVID-19: An observational matched cohort study. Journal of global antimicrobial resistance, v. 22, p. 842-844, 2020. | S |
| 44 | Kelly, Mary <i>et al.</i> Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalized with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. British journal of clinical pharmacology, v. 87, n. 3, p. 1150-1154, 2021. | S |
| 45 | Kirenga, Bruce <i>et al.</i> Characteristics and outcomes of admitted patients infected with SARS-CoV-2 in Uganda. BMJ open respiratory research, v. 7, n. 1, p. e000646, 2020. | S |
| 46 | Lagier, Jean-Christophe <i>et al.</i> Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel medicine and infectious disease, v. 36, p. 101791, 2020. | S |
| 47 | Lauriola, M. <i>et al.</i> Effect of combination therapy of hydroxychloroquine and azithromycin on mortality in COVID-19 patients. Clinical and Translational Science, 2020. | S |
| 48 | Lecronier, Marie <i>et al.</i> Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. Critical Care, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2020. | S |
| 49 | Magagnoli, Joseph <i>et al.</i> Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Med, v. 1, n. 1, p. 114-127. e3, 2020. | S |
| 50 | Mahévas, Matthieu <i>et al.</i> Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. Bmj, v. 369, 2020. | S |
| 51 | Mitja, O. <i>et al.</i> A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease. medRxiv 2020: 2020.07.20.20157651. Epub http://doi.org/10.1101/2020.07.20 . | S |
| 52 | Paccoud, Olivier <i>et al.</i> Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital. Clinical Infectious Diseases, 2020. | S |
| 53 | Rajasingham, R. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. medRxiv 2020: 2020.09.18.20197327. Epub http://doi.org/10.1101/2020.09.18 . | S |
| 54 | Rosenberg, Eli S. <i>et al.</i> Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. Jama, v. 323, n. 24, p. 2493-2502, 2020. | S |
| 55 | Sbidian, Emilie <i>et al.</i> Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. MedRxiv, 2020. | S |
| 56 | Yu, Bo <i>et al.</i> Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. Science China Life Sciences, v. 63, n. 10, p. 1515-1521, 2020. | S |
| 57 | Yu, Bo <i>et al.</i> Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19 (vol 84, pg 913, 2020). 2020. | S |

| # | Study | Reason |
|----|--|--------|
| 58 | Yu, bo <i>et al.</i> Beneficial effects exerted by hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients via protecting multiple organs. <i>Science China Life Sciences</i> , v. 64, n. 2, p. 330-333, 2021. | S |
| 59 | Ader, florence. Protocol for the DisCoVeRy trial: multicentre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments for COVID-19 in hospitalised adults. <i>BMJ open</i> , v. 10, n. 9, p. e041437, 2020. | S |
| 60 | Göpel, Siri <i>et al.</i> Test and treat COVID 65 plus-Hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of older patients with COVID19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-2, 2020. | S |
| 61 | Akram, javed <i>et al.</i> Pakistan Randomized and Observational Trial to Evaluate Coronavirus Treatment (PROTECT) of Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin to treat newly diagnosed patients with COVID-19 infection who have no comorbidities like diabetes mellitus: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020. | S |
| 62 | Casey, Jonathan D. <i>et al.</i> Rationale and design of ORCHID: a randomized placebo-controlled clinical trial of hydroxychloroquine for adults hospitalized with COVID-19. <i>Annals of the American Thoracic Society</i> , v. 17, n. 9, p. 1144-1153, 2020. | S |
| 63 | Duška, františek <i>et al.</i> Azithromycin added to hydroxychloroquine for patients admitted to intensive care due to coronavirus disease 2019 (COVID-19)—protocol of randomized controlled trial AZIQUINE-ICU. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-11, 2020. | S |
| 64 | Duvignaud, Alexandre <i>et al.</i> Home Treatment of Older People with Symptomatic SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): A structured Summary of a Study Protocol for a Multi-Arm Multi-Stage (MAMS) Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Several Experimental Treatments to Reduce the Risk of Hospitalisation or Death in outpatients aged 65 years or older (COVERAGE trial). <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020. | S |
| 65 | Feeney, eoin <i>et al.</i> The COVIRL-001 Trial: A multicentre, prospective, randomized trial comparing standard of care (SOC) alone, SOC plus hydroxychloroquine monotherapy or SOC plus a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in the treatment of non-critical, SARS-CoV-2 PCR-positive population not requiring immediate resuscitation or ventilation but who have evidence of clinical decline: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020. | S |
| 66 | Gautret, Philippe; VAN THUAN HOANG, Jean-Christophe Lagier; RAOULT, Didier. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. <i>International journal of antimicrobial agents</i> , v. 57, n. 1, p. 106239, 2021. | S |
| 67 | Lofgren, sarah m. <i>et al.</i> Safety of hydroxychloroquine among outpatient clinical trial participants for COVID-19. In: <i>Open forum infectious diseases</i> . US: Oxford University Press, 2020. p. ofaa500. | P |
| 68 | Mitjà, oriol <i>et al.</i> A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2020. | P |
| 69 | Nanni, Oriana <i>et al.</i> PROTECT Trial: A cluster-randomized study with hydroxychloroquine versus observational support for prevention or early-phase treatment of Coronavirus disease (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-4, 2020. | P |
| 70 | Pirjani, Reihaneh <i>et al.</i> Effect of hydroxychloroquine on prevention of COVID-19 virus infection among healthcare professionals: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-2, 2020. | P |
| 71 | Sivapalan, pradeesh <i>et al.</i> Proactive prophylaxis with azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 (ProPAC-COVID): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 21, n. 1, p. 1-4, 2020. | S |
| 72 | Vainio, Petri J. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in the treatment of adult patients with Covid-19 infection in a primary care setting (LIBERTY): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , v. 22, n. 1, p. 1-3, 2021. | S |
| 73 | Weehuizen, jesper m.; HOEPELMAN, Andy IM. An open-label cluster-randomized controlled trial of chloroquine, hydroxychloroquine or only supportive care in patients admitted with moderate to severe COVID-19 (ARCHAIC)—Protocol publication. 2020. | S |

Appendix D. List of eligible RCTs without results.

| # | Study | Note |
|----|---|--------------------------|
| 1 | Pilot trial on early treatment with hydroxychloroquine in patients with CSR | Protocol with no results |
| 2 | ChiCTR2000029939. A Single-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19) - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49612 | Protocol with no results |
| 3 | ChiCTR2000029559. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19) - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48880 | Protocol with no results |
| 4 | ChiCTR2000029988. Clinical Study of Chloroquine Phosphate in the Treatment of Severe Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49218 | Protocol with no results |
| 5 | ChiCTR2000030718. Randomized controlled trial for Chloroquine Phosphate in the Treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50843 | Protocol with no results |
| 6 | ACTRN12620000417987. Chloroquine Chemoprophylaxis Countermeasure against COVID-19 - <i>Full Text View - anzctr.org.au</i> . (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://anzctr.org.au/ACTRN12620000417987.aspx | Protocol with no results |
| 7 | ISRCTN83971151. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. - <i>Full Text View - ISRCTN registry</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://doi.org/10.1186/ISRCTN83971151 | Protocol with no results |
| 8 | 2020-001224-33. Systematic study of the medicine hydroxychloroquine against placebo for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 – COVID-19. - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved November 2, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001224-33 | Protocol with no results |
| 9 | ChiCTR2000031204. A multicenter, single-blind, randomized controlled clinical trial for chloroquine phosphate in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49420 | Protocol with no results |
| 10 | 2020-001565-37. Prevention of novel Coronavirus infection with hydroxychloroquine. - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001565-37 | Protocol with no results |
| 11 | 2020-001188-96. Chemoprophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in exposed healthcare workers: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved November 2, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001188-96 | Protocol with no results |
| 12 | 2020-001421-31. Clinical trial for evaluation of efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis against SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in healthcare professionals - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001421-31 | Protocol with no results |
| 13 | NCT04351724. Austrian Coronavirus Adaptive Clinical Trial (COVID-19) - <i>Full Text View - ClinicalTrials.gov</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351724 | Protocol with no results |
| 14 | NCT04353037. PATCH 2&3: Prevention & Treatment of COVID-19 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) With Hydroxychloroquine - <i>Full Text View - ClinicalTrials.gov</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04353037 | Protocol with no results |
| 15 | 2020-001331-26. Preventative Drug Treatment for COVID-19 Infectious Disease - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001331-26 | Protocol with no results |
| 16 | RBR-3cbs3w. Evaluation of Hydroxychloroquine for prevention of hospitalization and respiratory complications in patients with confirmed diagnosis or suspected infection by (COVID-19) - <i>Full Text View - ensaiosclinicos.gov.br</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/ | Protocol with no results |
| 17 | IRCT20190122042450N4. The effect of hydroxychloroquine to prevent coronavirus disease - <i>Full Text View - irct.ir</i> (n.d.). Retrieved October 28, 2020, from https://en.irct.ir/trial/47090 | Protocol with no results |
| 18 | IRCT20130917014693N10. Evaluation the effects of Hydroxychloroquine administration for COVID-19 prophylaxis - <i>Full Text View - irct.ir</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://en.irct.ir/trial/46849 | Protocol with no results |
| 19 | IRCT20120826010664N6. Effect of hydroxychloroquine on prevention of covid-19 virus - <i>Full Text View - irct.ir</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://en.irct.ir/trial/46603 | Protocol with no results |
| 20 | ISRCTN14326006. Does taking hydroxychloroquine before and during exposure to patients protect frontline healthcare workers from coronavirus? - <i>Full Text View - ISRCTN registry</i> (n.d.). Retrieved November 2, 2020, from https://doi.org/10.1186/ISRCTN14326006 | Protocol with no results |
| 21 | ACTRN12620000445976. To compare the effectiveness of two drugs (hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir alone or combined) in treating hospitalized patients with confirmed COVID-19 compared to standard of care - <i>Full Text View - anzctr.org.au</i> . (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000445976 | Protocol with no results |
| 22 | NCT04370015. Hydroxychloroquine Chemoprophylaxis for COVID-19 Infection in High-risk Healthcare Workers: Randomized Control Trial - <i>Full Text View - ClinicalTrials.gov</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370015 | Protocol with no results |
| 23 | 2020-001366-11. An international randomized trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalized patients who are all receiving the local standard of care - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001366-11 | Protocol with no results |
| 24 | 2020-001440-26. Study for the prevention of COVID-19 infection in healthcare personnel - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001440-26 | Protocol with no results |
| 25 | ACTRN12620000501943. COVID-19 prophylaxis with hydroxychloroquine in Front-line Health and Allied-Health Care Workers: the COVID-SHIELD Trial - <i>Full Text View - anzctr.org.au</i> . (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000501943 | Protocol with no results |



| # | Study | Note |
|----|---|-------------------------------------|
| 26 | ChiCTR2000031174. Effectiveness and safety of hydroxychloroquine sulfate in the preventive treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51437 | Protocol with no results |
| 27 | ChiCTR2000032487. Study for using sulfate in the prevention and control of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in high and low prevalence communities - <i>Full Text View - chictr.org.cn</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52394 | Protocol with no results |
| 28 | 2020-001704-42. Controlled and randomized trial to assess the safety and efficacy of hydroxychloroquine chemoprophylaxis in SARS CoV2 infection in hospital healthcare personnel (Sanitarios sin COVID-19) - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001704-42/ES | Protocol with no results |
| 29 | NCT04438837. Hydroxychloroquine Post-Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19) Among Health-Care Workers: A Randomized-Controlled Trial - <i>Full Text View - ClinicalTrials.gov</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04438837 | Protocol with no results |
| 30 | 2020-001501-24. PROTECT: A randomized study with Hydroxychloroquine versus observational support for prevention or early phase treatment of Coronavirus disease (COVID-19) - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001501-24 | Protocol with no results |
| 31 | 2020-001441-39. Chloroquine/ hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting; a randomized, placebo-controlled prophylaxis study (COPCOV) - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved November 02, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001441-39 | Protocol with no results |
| 32 | 2020-001987-28. PRECOV: a randomized controlled clinical trial on the effects of hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 in healthcare workers at risk - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001987-28 | Protocol with no results |
| 33 | IRCT20200513047426N1 The prophylactic effect of oral hydroxy-chloroquine in close contacts of COVID-19 patients - <i>Full Text View - irct.ir</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://en.irct.ir/trial/48236 | Protocol with no results |
| 34 | 2020-001558-23. Hydroxychloroquine sulfate early administration in symptomatic out of hospital COVID-19 positive patients. Hydro-Stop-COVID19 Trial - <i>Full Text View - ClinicalTrialsRegister.eu</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001558-23 | Protocol with no results |
| 35 | ISRCTN10207947. Study of chloroquine/hydroxychloroquine and coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting - <i>Full Text View - ISRCTN registry</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://doi.org/10.1186/ISRCTN10207947 | Protocol with no results |
| 36 | CTRI / 2020/04/024479. Study of the effect of Chloroquine in addition to standard therapy in COVID-19 patients - <i>Full Text View - ctri.nic.in</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42713 | Protocol with no results |
| 37 | PACTR202004801273802 Lagos COVID-19 Chloroquine Treatment Trial (LACCTT) - <i>Full Text View - pactr.samrc.ac.za</i> (n.d.). Retrieved October 29, 2020, from https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=10928 | Protocol with no results |
| 38 | Cuadrado-Lavín, A., Olmos, J.M., Cifrián, J.M. <i>et al.</i> Controlled, double-blind, randomized trial to assess the efficacy and safety of hydroxychloroquine chemoprophylaxis in SARS CoV2 infection in healthcare personnel in the hospital setting: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 21, 472 (2020). https://doi.org/10.1186/s13063-020-04400-4 | Protocol with no results |
| 39 | Denholm JT, Davis J, Paterson D, <i>et al.</i> ; ASCOT Investigator Group. The Australasian COVID-19 Trial (ASCOT) to assess clinical outcomes in hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) treated with lopinavir/ritonavir and/or hydroxychloroquine compared to standard of care: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2020 Jul 14;21(1):646. doi: 10.1186/s13063-020-04576-9. PMID: 32665040; PMCID: PMC7359440. | Protocol with no results |
| 40 | Duška, František, <i>et al.</i> "Azithromycin added to hydroxychloroquine for patients admitted to intensive care due to coronavirus disease 2019 (COVID-19)—protocol of randomized controlled trial AZIQUINE-ICU." <i>Trials</i> 21.1 (2020): 1-11. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04566-x | Protocol with no results |
| 41 | Feeney, E., Wallace, D., Cotter, A., Tinago, W., McCarthy, C., Keane, D., ... & Mallon, P. (2020). The COVIRL-001 Trial: A multicentre, prospective, randomized trial comparing standard of care (SOC) alone, SOC plus hydroxychloroquine monotherapy or SOC plus a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in the treatment of non-critical, SARS-CoV-2 PCR-positive population not requiring immediate resuscitation or ventilation but who have evidence of clinical decline: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , 21(1), 1-3. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04407-x | Protocol with no results |
| 42 | Grau-Pujol, B., Camprubí, D., Martí-Soler, H. <i>et al.</i> Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for high-risk healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A structured summary of a study protocol for a multicentre, double-blind randomized controlled trial. <i>Trials</i> 21, 688 (2020). https://doi.org/10.1186/s13063-020-04621-7 | Protocol with no results |
| 43 | NCT04318444 - Hydroxychloroquine Post Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318444 | Recruiting in April 2020 |
| 44 | NCT04437693 - Post Exposure Prophylaxis in Healthcare Workers Exposed to COVID-19 Patients - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437693 | Still not recruiting in August 2020 |
| 45 | NCT04328272 - Effectiveness of Hydroxychloroquine in Covid-19 Patients - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328272 | Still not recruiting in April 2020 |
| 46 | NCT04318015 - Hydroxychloroquine Chemoprophylaxis in Healthcare Personnel in Contact With COVID-19 Patients (PHYDRA Trial) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318015 | Recruiting in April 2020 |
| 47 | NCT04352933 - PROLIFIC Chemoprophylaxis Trial (COVID-19) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04352933 | Recruiting in May 2020 |
| 48 | NCT04363450 - Hydroxychloroquine as Prophylaxis for COVID-19 in Healthcare Workers (HCQPreP) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363450 | Recruiting in September 2020 |
| 49 | NCT04371523 - Hydroxychloroquine to Prevent COVID-19 Disease Amongst Healthcare Workers - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04371523 | Still not recruiting in May 2020 |



| # | Study | Note |
|----|---|---|
| 50 | NCT04385264 - #StayHome: Early Hydroxychloroquine to Reduce Secondary Hospitalization and Household Transmission in COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385264 | Still not recruiting in May 2020 |
| 51 | NCT04466540 - Randomized Placebo-controlled Trial of Hydroxychloroquine in Outpatient Cases With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466540 | Recruiting in November 2020 |
| 52 | NCT04342169 - University of Utah COVID-19 Hydrochloroquine Trial - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342169 | Recruiting in November 2020 |
| 53 | NCT04328961 - Hydroxychloroquine for COVID-19 Post-exposure Prophylaxis (PEP) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328961 | Complete with no result in October 2020 |
| 54 | NCT04342221 - Hydroxychloroquine for COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342221 | Recruiting in November 2020 |
| 55 | NCT04420247 - Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Treating Pneumonia Caused by SARS-Cov-2 - COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420247 | Complete in October 2020 but has not posted results yet |
| 56 | NCT04339816 - Azithromycin Added to Hydrochloroquine in Patients Admitted to Intensive Care With COVID-19: Randomized Controlled Trial - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339816 | Interrupted in November 2020 |
| 57 | NCT04352946 - Health Care Worker pROphylaxis Against COVID-19: The HERO Trial - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04352946 | Still not recruiting in April 2020 |
| 58 | NCT04351516 - Test and Treat COVID 65plus+ - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351516 | Interrupted in January 2021 |
| 59 | NCT04334148 - Healthcare Worker Exposure Response and Outcomes of Hydroxychloroquine - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334148 | Complete with no result in February 2021 |
| 60 | NCT04397328 - COVID-19 PEP- High-risk Individuals in Long-term and Specialized Care - Canada - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397328 | Still not recruiting in May 2020 |
| 61 | NCT04372017 - Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis Against COVID-19 Infection - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372017 | Active in June 2020 |
| 62 | NCT04394442 - Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394442 | Recruiting in May 2020 |
| 63 | NCT04345692 - A Randomized Controlled Clinical Trial: Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345692 | Interrupted in November 2020 |
| 64 | NCT04364815 - The University of the Philippines Hydroxychloroquine PEP Against COVID-19 Trial - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364815 | Interrupted in November 2020 |
| 65 | NCT04344444 - Treatment in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 With Early Moderate or Severe Disease - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344444 | Active in August 2020 |
| 66 | NCT04359537 - Efficacy of Various Doses of Hydroxychloroquine in Pre-Exposure Prophylaxis for COVID 19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359537 | Recruiting in May 2020 |
| 67 | NCT04377646 - A Study of Hydroxychloroquine and Zinc in the Prevention of COVID-19 Infection in Military Healthcare Workers - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04377646 | Still not recruiting in May 2020 |
| 68 | NCT04330144 - Hydroxychloroquine as Post Exposure Prophylaxis for SARS-CoV-2(HOPE Trial) - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330144 | Still not recruiting in April 2020 |
| 69 | NCT04372082 - Hydroxychloroquine or Diltiazem-Niclosamide for the Treatment of COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372082 | Still not recruiting in May 2020 |
| 70 | NCT04466280 - Efficacy and Safety of Mucoadhesive Sustained Release, Mucodental, in Comparison With Hydroxychloroquine to Prevent COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466280 | Recruiting in July 2020 |
| 71 | NCT04340544 - Hydroxychloroquine for the Treatment of Mild COVID-19 Disease - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340544 | Interrupted in November 2020 |
| 72 | NCT04349592 - Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin for Virologic Cure of COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349592 | Complete with no results in February 2021 |
| 73 | NCT04414241 - Hydroxychloroquine to Prevent SARS-CoV-2 Infection - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414241 | Still not recruiting in June 2020 |
| 74 | NCT04346329 - Immune Monitoring of Prophylactic Effect of Hydroxychloroquine in Healthcare Providers Highly Exposed to COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346329 | Still not recruiting in April 2020 |
| 75 | NCT04303507 - Chloroquine/ Hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507 | Recruiting in October 2020 |
| 76 | NCT04349371 - Saved From COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349371 | Interrupted in February 2021 |
| 77 | NCT04328493 - The Vietnam Chloroquine Treatment on COVID-19 - 2020, from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328493 | Recruiting in May 2020 |
| 78 | Niriella, M.A., Ediriweera, D.S., De Silva, A.P. et al. Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis of COVID-19 among naval personnel in Sri Lanka: study protocol for a randomized, controlled trial. <i>Trials</i> 21, 748 (2020). https://doi.org/10.1186/s13063-020-04659-7 | Protocol with no result |
| 79 | TirupakuzhiVijayaraghavan, B.K., Jha, V., Rajbhandari, D. et al. Hydroxychloroquine plus personal protective equipment versus standard personal protective equipment alone for the prevention of COVID-19 infections among frontline healthcare workers: the Hydroxychloroquine Prophylaxis Evaluation(HOPE) trial: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 21, 754 (2020). https://doi.org/10.1186/s13063-020-04679-3 | Protocol summary |



Appendix E. List of RCTs included

| # | Study |
|----|--|
| 1 | Abd-Elsalam, S., <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. <i>The American journal of tropical medicine and hygiene</i> , v.103, n. 4, p.1635–1639, 2020. DOI: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873 |
| 2 | Cavalcanti A. B., <i>et al.</i> Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. <i>N Engl J Med</i> , 2020. DOI: doi:10.1056/nejmoa2019014 . |
| 3 | Chen, Zhaowei <i>et al.</i> Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <i>medRxiv</i> 2020.03.22.20040758; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758 |
| 4 | Chen, cheng-pin <i>et al.</i> A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>medRxiv</i> 2020.07.08.20148841; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148841 |
| 5 | Chen, Lan <i>et al.</i> Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. <i>Clinical and Translational Science</i> , 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093 |
| 6 | Chen, jung <i>et al.</i> A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. <i>Journal of Zhejiang University</i> , 49(2), p. 215-219, 2019 |
| 7 | The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. <i>N Engl J Med</i> , v. 383, p. 2030-2040, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926. Horby <i>et al.</i> Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. <i>medRxiv</i> ; 2020 [cited 2021 Feb 24]. p. 2020.07.15.20151852. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852 . |
| 8 | Kamran, Mehmood <i>et al.</i> Clearing the fog: Is Hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: A randomized controlled trial. <i>medRxiv</i> 2020.07.30.20165365; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365 |
| 9 | Mitjà, oriol <i>et al.</i> Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa1009 |
| 10 | Skipper, Caleb P. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> , 2020. doi: 10.7326/M20-4207 |
| 11 | Tang, wei <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. <i>MedRxiv</i> , 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558 |
| 12 | Lyngbakken <i>et al.</i> A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. <i>Nature Communications</i> , v. 11, n.5284, 2020. |
| 13 | Omrani <i>et al.</i> Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. <i>EClinicalMedicine</i> , v. 29-30, 2020. |
| 14 | Self <i>et al.</i> Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> , v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.22240. |
| 15 | Ulrich <i>et al.</i> Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in hospitalized patients. <i>Open Forum Infect Dis.</i> , v. 7, n. 10, 2020. |
| 16 | WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. <i>The New England Journal of Medicine</i> , v. 384, n. 6, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2020. 10.1056/NEJMoa2023184. |

Appendix F. Characteristics of included studies.

| Study | Abd-Elsalam <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|---|
| General characteristics | Objective: Assessing HCQ safety and efficacy added to the SOC compared to the SOC for patients with COVID-19. Design: RCT Population: Patients with confirmed or suspected COVID-19 Age: mean (SD) – 40.72 (±19.32) Sample size: 194 [HCQ + SOC (n=97) vs. SOC (n=97)] Interventions: HCQ + SOC vs. SOC Follow-up: 28 days Place: Egypt Registry: NCT04353336 |
| Efficacy | There was no significant difference between groups in terms of the number of patients requiring mechanical ventilation [HCQ+SOC (4 patients; 4.1%) vs. SOC (5 patients; 5.2%), p-value=0.75], number of patients admitted to the ICU [HCQ+SOC (11 patients; 11.3%) vs. SOC (13 patients; 13.4%), p-value=0.83], time until clinical improvement [HCQ+SOC (mean±SD=9±2 days) vs. SOC (mean±SD=10±3 days), p-value=0.80], time to hospital discharge [HCQ+SOC (mean±SD=11±3 days) vs. SOC (mean±SD=11±2 days), p-value=0.52], mortality in 28 days [HCQ+SOC (6 patients; 6.2%) vs. SOC (5 patients; 5.2%), p-value=0.76], and complete recovery in 28 days [52 cases (53.6%) in the HCQ + SOC group and 33 (34.0%) in the group SOC alone, p-value=0.06]. Mortality was not associated with treatment, but was significantly associated with age, alanine aminotransferase, serum creatinine, serum ferritin, C-reactive protein, oxygen saturation, and the presence of diabetes mellitus. |
| Conclusion | HCQ was not effective as a treatment for COVID-19 patients. |
| Notes | |
| References | Abd-Elsalam, S., <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. <i>The American journal of tropical medicine and hygiene</i> , v.103, n. 4, p.1635–1639, 2020. DOI: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.





| Study | Cavalcanti <i>et al.</i> , 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating if HCQ alone or in association with Az is safe and effective for treating mild-to-moderate COVID-19 patients. Design: RCT Population: Hospitalized adult patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. Age: ≥18 years old, mean±SD=50.3±14.6 Sample size: N=667 – 221 (HCQ+SOC) vs. 217 (HCQ+AZT+SOC) vs. 229 (SOC) Interventions: SOC vs. SOC + HCQ vs. SOC + HCQ + AZT Follow-up: 15 days Place: Brazil Registry: NCT04322123 |
| Efficacy | Among confirmed Covid-19 patients, there were no significant differences between groups in the proportional chances of having a higher score on the seven-point ordinal scale in 15 days [HCQ+Az vs. SOC (OR=0.99; CI95%=0.57 to 1.73; p-value=1.00); HCQ vs. SOC (OR=1.21; CI95%=0.69 to 2.11; p-value=1.00); and HCQ+Az vs. HCQ (OR=0.82; CI95%=0.47 to 1.43; p-value=1.00). 11.0% of the patients in the HCQ+Az group, 7.5% in the HCQ group, and 6.9% in the SOC group received mechanical ventilation during the first 15 days. The mean±SD number of days without respiratory support was 11.1±4.9 in the HCQ+Az group, 11.2±4.9 in the HCQ group, and 11.1±4.9 in the SOC group. Five patients died in the HCQ+Az group, 7 in the HCQ group, and 6 in the SOC group. There were no significant differences between the groups regarding the secondary results of thromboembolic complications or acute kidney injury in 15 days, both in pre-specified analyzes and in post hoc analyzes that considered the competitive risk of death. |
| Safety | More adverse events were reported in patients who received HCQ+AZT (39.3%) or HCQ (33.7%) than those who received AZT (18.0%) or SOC (22.6%). Serious adverse events occurred in 2.1% in the HCQ + Az group, 1.0% in HCQ and 1.1% in the SOC group, and none in the Az group. The QTc interval prolongation was more common in patients receiving HCQ + Az or HCQ than patients in the SOC group. |
| Conclusion | HCQ did not improve efficacy outcomes and is associated with more adverse events than SOC. |
| Notes | Funded by EMS Pharma |
| References | Cavalcanti A. B., <i>et al.</i> Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. <i>N Engl J Med</i> , 2020. DOI: doi:10.1056/nejmoa2019014. |

*Az=Azithromycin; HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Chen, Z <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating the efficacy of HCQ for COVID-19 treatment Design: RCT Population: Patients confirmed to have a COVID-19 infection. Age: ≥ 18 years old, mean±SD=44.7±15.3 years old Sample size: N=62 – 31 (HCQ) vs 31 (SOC) Interventions: SOC+HCQ vs. SOC Follow-up: 5 days Place: China Registry: ChiCTR2000029559 |
| Efficacy | Compared to the control group, the body temperature recovery time and cough remission time were significantly reduced in the HCQ treatment group. Notably, a total of 4 of the 62 patients progressed to severe illness, all occurring in the control group that did not receive HCQ treatment. |
| Safety | For adverse effects, it should be noted that there were two patients with mild adverse reactions in the HCQ treatment group, one patient developed a rash, and one patient had a headache, but no severe side effects appeared in them. |
| Conclusion | Despite our small number of cases, HCQ+SOC was considered more effective than SOC to shorten clinical response time and control pneumonia. |
| Notes | Exclusion criteria for this study were patients with severe and critical illnesses, retinopathy and other retina diseases, conduction block and other arrhythmias, severe liver disease, severe renal failure, and who received an experimental treatment for COVID-19 30 days before the research. The follow-up time is too short, and there is a risk of selective reporting. The authors do not focus on outcomes. |
| References | CHEN, Zhaowei <i>et al.</i> Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <i>medRxiv</i> 2020.03.22.20040758; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Chen, C <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Assessing the efficacy of HCQ against COVID-19. Design: RCT Population: Adult patients with confirmed mild-to-moderate COVID-19. Age: 22-68 years old (mean±SD=32.9±10.7). Sample size: N=33 – 21 (HCQ) vs. 12 (SOC) Interventions: HCQ/SOC vs. SOC Follow-up time: 14 days Place: Taiwan Registry: NCT04384380 |
| Efficacy | This RCT revealed no significant difference between the treatment group and SOC at the primary endpoint to shorten the viral clearance interval. On the 14th day, 81.0% (17 people) from the HCQ group and 75.0% (9 people) from the SOC group had negative PCR results for COVID-19. The median time to negative rRT-PCR test was 5 days (95%CI=1–9 days) in the HCQ group and 10 days (95%CI=2–12) in the SoC group. |
| Safety | There was no mortality in the present study, and no serious adverse events were reported. |
| Conclusion | The study failed to demonstrate HCQ efficacy at shortening viral shedding in subjects with mild to moderate COVID-19 symptoms. |
| Notes | Participants who had severe illness and specific comorbidities were excluded from this study. |
| References | CHEN, Cheng-Pin <i>et al.</i> A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>medRxiv</i> 2020.07.08.20148841; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148841 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.





| Study | Chen, L <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating effects of chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19. Design: RCT Population: Adult patients with confirmed moderate COVID-19. Age: 18 to 75 years old; mean±SD=45.22±13.66 years (CQ) vs. 45.67±14.37 years (HCQ) vs. 51.33 ± 15.36 years (SOC) Sample size: N=48; 18 (CQ) vs. 18 (HCQ) vs. 12 (SOC) Interventions: CQ vs. HCQ vs. SOC Follow-up time: 28 days or until hospital discharge Place: China Registry: ChiCTR2000030054 |
| Efficacy | Patients in the CQ group achieved clinical response faster than patients in the control group. This difference was not seen with HCQ. Compared to the SOC, CQ and HCQ groups achieved PCR negativity faster. There was also a modest decrease in time to discharge, coherent with the faster PCR negativity. |
| Safety | 17/36 patients in the CQ/HCQ group presented adverse events compared to 2/14 patients in the control group. No severe adverse events were observed. |
| Conclusion | CQ and HCQ were associated with clinical benefits regarding time to achieve negative PCR results and clinical response. |
| Notes | Small sample. A low number of events. No outcomes were included. The follow-up was short this time horizon might not have caught some events. No deaths were seen. |
| References | CHEN, Lan <i>et al.</i> Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. <i>Clinical and Translational Science</i> , 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Chen, J <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|---|
| General characteristics | Objective: Evaluating the efficacy and safety of hydroxychloroquine for treating moderate COVID-19. Design: RCT Population: Treatment-naïve patients with confirmed moderate COVID-19 Age: NA Sample size: N=30; 15 (HCQ) vs. 15 (SOC) Interventions: HCQ vs. SOC Follow-up time: 7 days Place: China Registry: NCT04261517 |
| Efficacy | The median duration from hospitalization to negative PCR was four days in the HCQ group and two days for SOC group (p-value>0.05). On day 7, swabs were negative in 13 cases in the HCQ group and 14 cases in the SOC group. |
| Safety | Four cases in the HCQ group and three cases in the SOC group had transient diarrhea and abnormal liver function (p-value>0.05). |
| Conclusion | No advantage for the HCQ group was observed in the study. |
| Notes | Small samples, number of events and follow-up. |
| References | CHEN, Jung <i>et al.</i> A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. <i>Journal of Zhejiang University</i> , 49(2), p. 215-219, 2019. |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | RECOVERY |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating the efficacy and safety of some drugs for COVID-19 treatment, including hydroxychloroquine. Design: RCT Population: Confirmed or suspected COVID-19 patients Age: 65.2±15.2 (HCQ) vs. 65.4±15.4 (SOC) Sample size: N=4674; 1561 (HCQ) vs. 3115 (SOC) Interventions: HCQ vs. SOC vs. Lopinavir-Ritonavir vs. Dexamethasone vs. Azithromycin vs. Tocilizumab vs. Convalescent plasma Follow-up time: 28 days Place: United Kingdom Registry: NCT04381936 |
| Efficacy | Death within 28 days occurred in 421 patients (27.0%) in the hydroxychloroquine group and in 790 (25.0%) in the usual-care group (RR=1.09; CI95% 0.97 to 1.23; p-value=0.15). Patients allocated to the HCQ group were less likely to be discharged from the hospital alive within 28 days than those in the SOC group (59.6% vs. 62.9%; rate ratio, 0.90; CI95%, 0.83 to 0.98). |
| Safety | There was a slight excess of cardiac deaths (0.4%) but no difference in the incidence of new major cardiac arrhythmia among patients who received HCQ. |
| Conclusion | HCQ was not associated with reductions in 28-day mortality but was associated with an increased length of hospital stay and increased risk of progressing to invasive mechanical ventilation or death. |
| Notes | |
| References | The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. <i>N Engl J Med</i> , v. 383, p. 2030-2040, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926. Horby <i>et al.</i> Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv, 2020 [cited 2021 Feb 24]. p. 2020.07.15.20151852. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852 . |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.





| Study | Kamran <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|---|
| General characteristics | Objective: Analyzing the effectiveness of HCQ+SOC compared to SOC alone in reducing disease progression in mild COVID-19 patients. Design: RCT Population: Patients with confirmed mild COVID-19. Age: 18 to 50 years old; mean±SD=35.96±11.2. Sample size: 500 patients - 349 (HCQ) vs. 151 (SOC) Intervention: HCQ vs. SOC Follow-up: 14 days Place: Pakistan Registry: NCT04491994 |
| Efficacy | Despite significantly showing early PCR negativity on day 7 [182 people (52.1%) in the HCQ group vs. 54 people (35.8%) in the SoC group], the results of PCR on day 14 are similar to those in the non-HCQ arm [244 people (69.9%) in the HCQ group vs. 110 people (72.9%) in the SOC group]. 240 people (68.8%) in the HCQ group and 106 people (70.1%) in the group SoC presented negative results in the PCR exam on days 7 and 14. Thirty-six patients (10.3%) from the HCQ group and 8 patients (5.3%) from the SoC group were negative for 7 days but were positive on day 14. The disease progressed 11 people (3.15%) in the intervention group and 5 people (3.3%) in the control group (p-value=0.94) |
| Safety | |
| Conclusion | Adding HCQ to supportive treatment in mild cases of COVID-19 is not significantly associated with preventing disease progression. |
| Notes | Most patients were healthy young people with comorbidities in only 7.6% of cases. 20.2% of patients were asymptomatic. In addition, a subset of patients who were PCR negative on day 7 became positive again on day 14. This observation may be due to false-negative PCR on day 7 or false-positive PCR on day 14. |
| References | KAMRAN, Mehmood <i>et al.</i> Clearing the fog: Is Hydroxychloroquine effective in reducing Corona virus disease-2019 progression: A randomized controlled trial. medRxiv 2020.07.30.20165365; doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Mitjà <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|---|
| General characteristics | Objective: Evaluating the efficacy and safety of HCQ initiated early for treating outpatients with mild Covid-19. Design: RCT Population: Non-hospitalized adult patients with mild COVID-19 symptoms for less than five days before enrollment. Age: > 18 years old; mean±SD=41.6±12.6 years old. Sample size: 293 – 136 (HCQ) vs 157 (SOC) Intervention: HCQ vs SOC Follow-up: 28 days Place: Spain Registry: NCT04304053 |
| Efficacy | There was no significant difference in the mean viral load reduction, collected in the nasopharyngeal region between HCQ and SoC groups on days 3 (-1.41 Log ₁₀ copies/mL vs. -1.41 Log ₁₀ copies/mL, respectively) and 7 (-3.44 Log ₁₀ copies/mL vs. -3.37 Log ₁₀ copies/mL, respectively). The risk of hospitalization was similar in both groups (5.9% in the HCQ group vs. 7.1% in the SoC group), and the median time to end symptoms was 10 days in the HCQ group and 12 days in the control group. |
| Safety | 8.7% of the control group and 72% of the HCQ group had at least one adverse event during follow-up. Fifty-seven patients (33.9%) in the intervention group had adverse events grade 3 or higher compared to one patient (0.5%) in the control group. |
| Conclusion | The study found no advantage of HCQ to treat patients with Covid-19 early stage. The use of the drug was associated with an increase in grade 3 or higher adverse events. |
| Notes | Efficacy was measured by varying the average viral load collected in the patient's nasopharyngeal region. Clinical assessments on day 7 were not originally scheduled, and therefore the number of patients tested for viral positivity was lower than day 3. Another factor is that the trial cannot be masked with a placebo, which may have affected the declared AE rate. |
| References | MITJÀ, Oriol <i>et al.</i> Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. Clinical Infectious Diseases, 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa1009 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Skipper <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating the HCQ effectiveness in non-hospitalized patients after the first symptoms of Covid-19. Design: RCT Population: Non-hospitalized adult patients with less than 4 days of symptoms and either a PCR test positive to COVID-19 or symptoms of COVID-19 after a high-risk exposure. Age: Median of 40 years old (IQR=32-50) Sample size: 491 (244 for HCQ vs. 247 for placebo) Interventions: HCQ vs. Placebo Follow-up: 14 days Place: USA and Canada Registry: NCT04308668 |
| Efficacy | The HCQ group showed an average reduction of 2.6 points in the symptom severity scale compared to the average decrease of 2.33 in the placebo group. With only one death in each group, the incidence of hospitalization and deaths did not differ between the HCQ group and the placebo group (P = 0.29). |
| Safety | After 5 days in the HCQ group, adverse events were 43% and 22% in the placebo group. |
| Conclusion | The study showed no efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19 first symptoms. The intervention was associated with a higher adverse event probability. |
| Notes | People with confirmed Covid-19 or compatible symptoms were selected. Due to the low death and hospitalization rates, an assessment of symptom severity was added to the study using a 10-point visual analog scale. |
| References | SKIPPER, Caleb P. <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in non-hospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. Annals of internal medicine, 2020. doi: 10.7326/M20-4207 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.



| Study | Tang <i>et al.</i> 2020 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating the HCQ efficacy and safety combined with SoC in adult patients with mild to moderate COVID-19 Design: RCT Population: Hospitalized adults with confirmed COVID-19 Age: mean±SD=46.1±14.7 Sample size: 150 – 75 (HCQ+SOC) vs. 75 (SOC) Interventions: HCQ + SOC vs. SOC Follow-up: 28 days (mean of 21 days in the SOC group and 20 days in the HCQ+SOC group) Place: China Registry: ChiCTR2000029868 |
| Efficacy | The probability of negative conversion of Sars-CoV-2 was 85.4% (CI95%=73.8% to 93.8%) for the HCQ+SOC group and 81.3% (CI95% =71.2% to 89.6%) in the SOC group. The median time to negative test was 8 days in the HCQ+SOC group and 7 days in the SOC group. After 28 days, the symptom relief was 59.9% (CI95%=45.0% to 75.3%) in the HCQ+SOC group, with a median of 19 days and 66.6% (CI95% =39.5% to 90.9%) in the SOC group with a median of 21 days. |
| Safety | 30% of the HCQ + SOC group had adverse events, against 8.8% of the SOC group. |
| Conclusion | HCQ was not considered more effective than SOC alone in patients mainly hospitalized with persistent mild to moderate COVID-19. Adverse events were higher in HCQ recipients than in HCQ non-recipients. |
| Notes | 60% of patients (N=90) received concomitant medication before randomization, 52 (34.7%) of whom had antivirals. The trial was terminated early. |
| References | TANG, Wei <i>et al.</i> Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. MedRxiv, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558 |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | NO COVID-19 |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating the HCQ efficacy and safety compared to SOC for COVID-19 treatment. Design: RCT Population: Adult patients with PCR confirmed COVID-19. Age: >18 years old; median=62 (IQR=50 to 73). Sample size: N=53; 27 (HCQ+SOC) vs. 26 (SOC) Interventions: HCQ+SOC vs. SOC Follow-up: 30 days Place: Norway Registry: NCT04332991 |
| Efficacy | One patient died in each arm. There was no difference between groups regarding the reduction rate in SARS-CoV-2 viral load (reduction rate difference between the groups 0.11 [CI95% -0.21 to 0.43] log ₁₀ RNA copies/mL/24h). |
| Safety | 237 adverse events were reported [125 (HCQ) vs. 112 (SOC)]. Five patients were on HCQ, and 6 in the SOC group |
| Conclusion | The results suggest no significant antiviral effect of hydroxychloroquine in humans infected with SARS-CoV-2. |
| Notes | Tiny study. Focus on intermediate outcomes. |
| References | Lyngbakken <i>et al.</i> A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. Nature Communications, v. 11, n.5284, 2020. |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | Q-PROTECT |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Assessing the HCQ±Az efficacy of HCQ±Az for treating non-severe COVID-19 patients. Design: RCT Population: Researchers planned to include a population consisting of PCR-positive COVID-19 males and females with mild or no symptoms, but, in practice, the Q-PROTECT sample was composed of young, expatriate males. Age: median=42 (IQR=38-48) for HCQ+Az vs. 40 (IQR=31-47) for HCQ vs. 41 (IQR=31-47) for Placebo Sample size: N=456; 152 (HCQ) vs. 152 (HCQ+Az) vs. 152 (Placebo) Interventions: HCQ vs. HCQ+Az vs. Placebo Follow-up: 14 days Place: Qatar Registry: NCT04332991 |
| Efficacy | The study showed no difference between study groups regarding viral cure [HC+AZ (30/149) vs. HC (42/146) vs. placebo (45/143), p-value=0.072]. No deaths were observed. |
| Safety | No serious adverse event was observed. |
| Conclusion | HC±Az does not facilitate virologic cure in patients with mild or asymptomatic Covid-19. |
| Notes | Triple-blinded. |
| References | Omrani <i>et al.</i> Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. EClinicalMedicine, v. 29-30, 2020. |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.



| Study | ORCHID |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Determining whether hydroxychloroquine is an effective treatment for COVID-19 hospitalized adults. Design: RCT Population: Adults (aged ≥ 18 years) who were hospitalized for less than 48 hours with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and symptoms of respiratory illness for less than 10 days were enrolled. Age: median = 57 years old. Sample size: N = 479; 242 (HCQ) vs. 237 (Placebo) Interventions: HCQ vs. Placebo Follow-up: 28 days Place: USA Registry: NCT04332991 |
| Efficacy | No difference was observed in any of the 13 efficacy outcomes included. 25 out of 242 patients in the HCQ group and 25 out of 237 patients in the placebo group died at the 28-day follow-up. |
| Safety | 14/242 patients in the HCQ group and 11/236 patients in the placebo group presented severe adverse events. |
| Conclusion | Among adults hospitalized with respiratory illness from COVID-19, the treatment with hydroxychloroquine, compared with placebo, did not significantly improve clinical status at day 14 or reduced mortality at day 28. |
| Notes | The trial was stopped at the fourth interim analysis for futility with a sample size of 479 patients. 13 outcomes were included. Blinded. |
| References | Self <i>et al.</i> Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> , v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.22240. |

*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | TEACH |
|-------------------------|---|
| General characteristics | Objective: Determining the HCQ safety and efficacy for treating COVID-19 hospitalized patients. Design: RCT Population: Patients with a positive SARS-CoV-2 reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) Age: mean ± SD = 66.2 ± 16.2; 66.5 ± 16.4 (HCQ) vs. 65.8 ± 16.0. Sample size: N = 128; 67 (HCQ) vs. 61 (Placebo) Interventions: HCQ vs. Placebo Follow-up: 30 days. Place: USA Registry: NCT04332991 |
| Efficacy | No statistical significance was observed between HCQ and placebo regarding severe disease progression at day 15 (p-value = 0.350). There were no significant differences in COVID-19 clinical scores, number of oxygen-free days, SARS-CoV-2 clearance, or adverse events between HCQ and placebo. No significant difference was observed for mortality within 30 days (p-value = 1). |
| Safety | No difference was observed regarding the number of patients with adverse events (38 vs. 36, p-value = 0.933) or severe adverse events (9 vs. 8, p-value = 1) |
| Conclusion | In COVID-19 hospitalized patients, our data suggest that HCQ does not prevent severe outcomes or improve clinical scores. |
| Notes | Double-blind. |
| References | Ulrich <i>et al.</i> Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in hospitalized patients. <i>Open Forum Infect Dis</i> , v. 7, n. 10, 2020. |

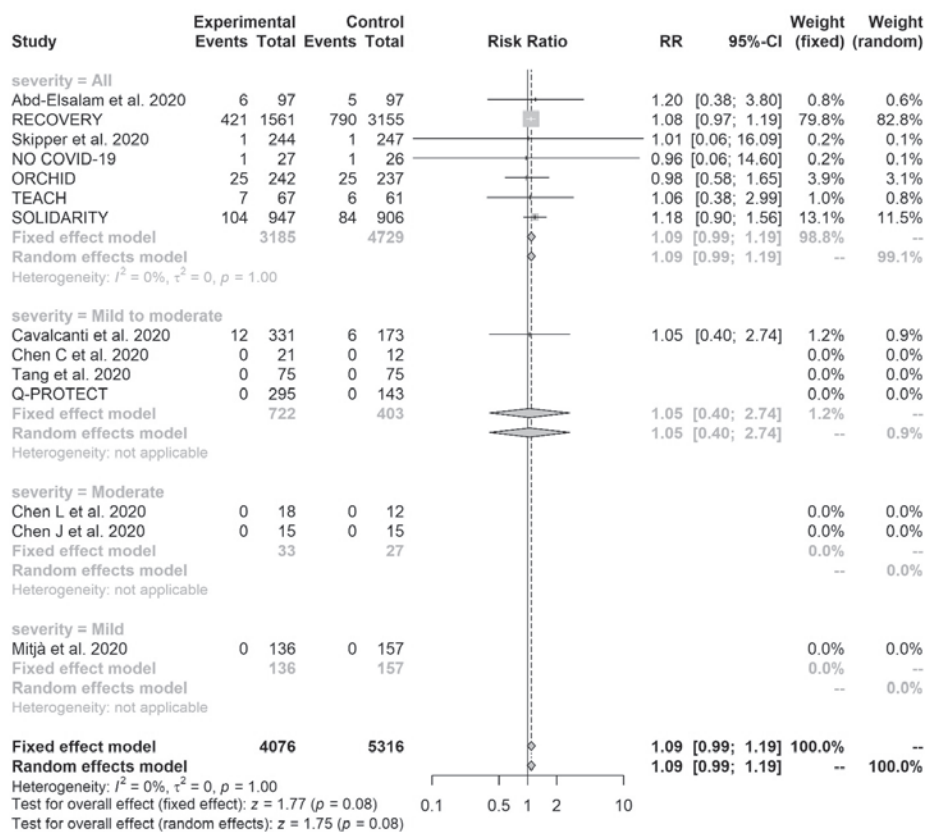
*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.

| Study | SOLIDARITY |
|-------------------------|--|
| General characteristics | Objective: Evaluating effects of four drugs on in-hospital mortality of COVID-19 patients. Design: RCT Population: Patients were 18 years of age or older, hospitalized with Covid-19 diagnosis, not known to have received any trial drug, not expected to be transferred elsewhere within 72 hours, and, in the physician's view, had no contraindication to any trial drug. Age: 9120 patients (81%) were younger than 70 years of age. Sample size: N = 11,330; 954 (HCQ+SOC) vs. 906 (SOC) Interventions: HCQ vs. remdesivir vs. lopinavir vs. interferon vs. no trial drug. Follow-up: 28 days. Place: 30 countries. Registry: NCT04332991 |
| Efficacy | Death occurred in 104 of 947 patients receiving hydroxychloroquine and in 84 of 906 receiving placebo (RR = 1.19; CI 95% = 0.89-1.59; p-value = 0.23) |
| Safety | NA |
| Conclusion | No drug definitely has reduced mortality, overall or in any subgroup, or reduced initiation of ventilation or hospitalization duration. |
| Notes | NA |
| References | WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. <i>The New England Journal of Medicine</i> , v. 384, n. 6, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184. |

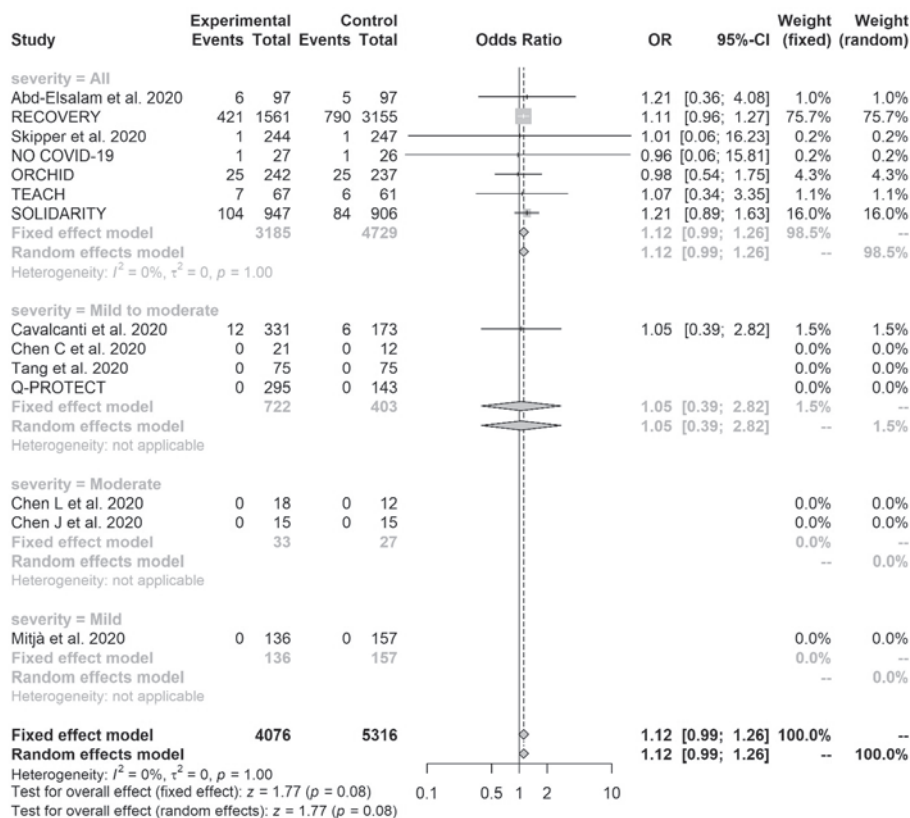
*HCQ=Hydroxychloroquine; RCT=Randomized Controlled Trial; SOC=Standard-of-care; SD=Standard deviation.



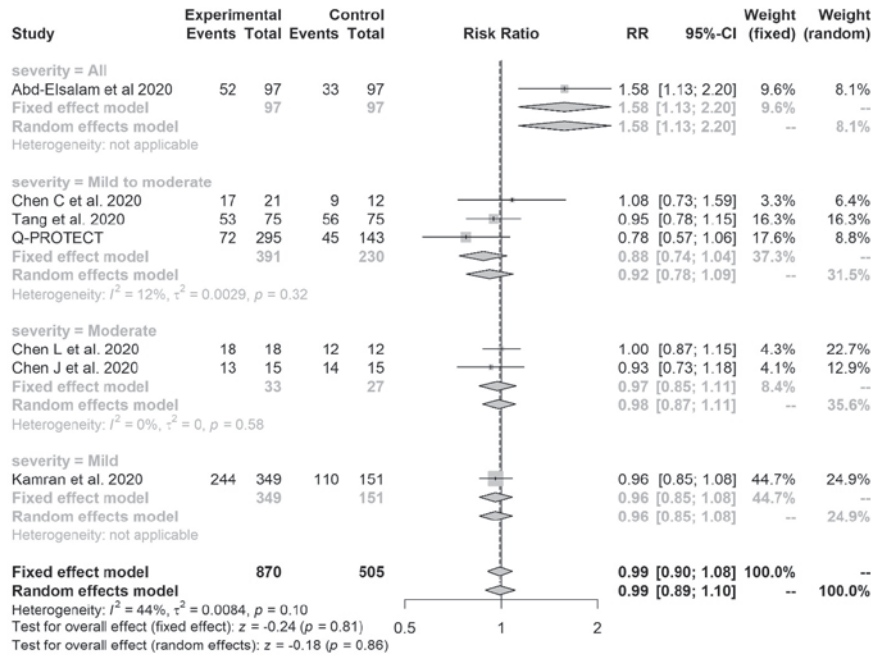
Appendix G. Sensitivity analysis method to aggregate data: mortality at the most extended follow-up using the Mantel–Haenszel method



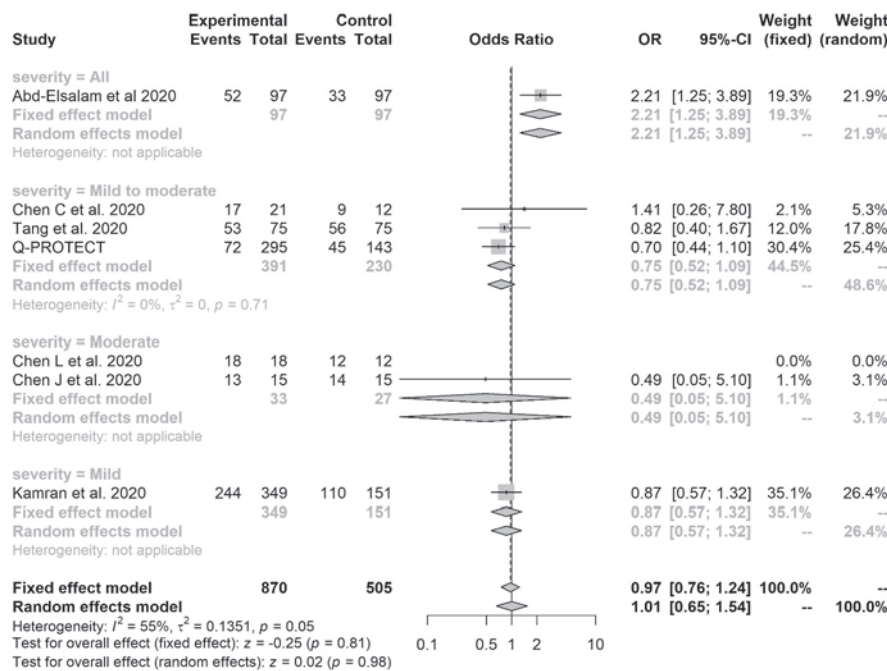
Appendix H. Sensitivity analysis method to aggregate data: mortality at the most extended follow-up using the Peto's method



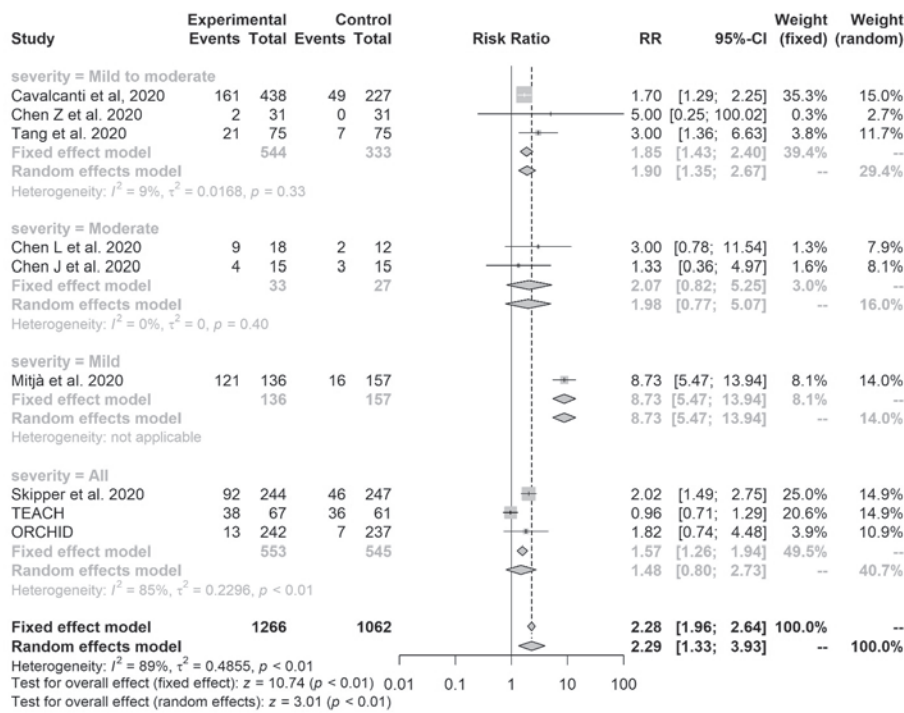
Appendix I. Sensitivity analysis method to aggregate data: cure at the most extended follow-up using the Mantel–Haenszel method



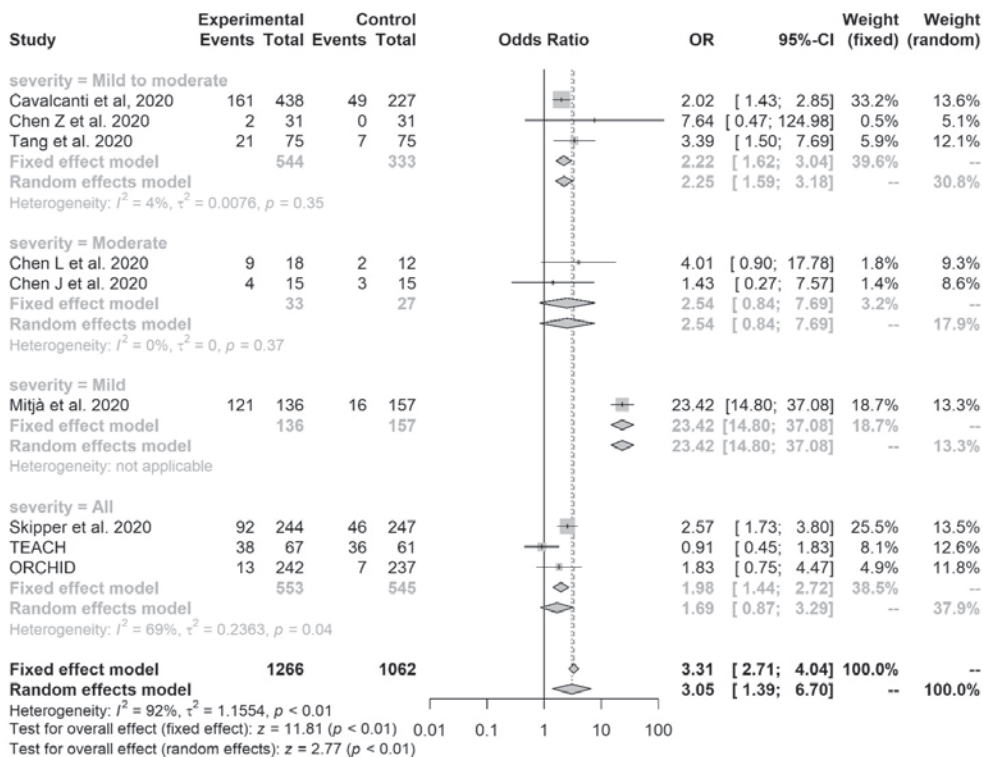
Appendix J. Sensitivity analysis method to aggregate data: cure at the most extended follow-up using the Peto's method



Appendix K. Sensitivity analysis method to aggregate data: adverse events using the Mantel–Haenszel method



Appendix L. Sensitivity analysis method to aggregate data: adverse events using the Peto's method



Appendix M. Meta-regression for adverse event outcomes

Mixed-Effects Model (k = 9; tau² estimator: DL)

tau² (estimated amount of residual heterogeneity): 0.1393 (SE = 0.1993)
 tau (square root of estimated tau² value): 0.3732
 I² (residual heterogeneity / unaccounted variability): 63.96%
 H² (unaccounted variability / sampling variability): 2.77
 R² (amount of heterogeneity accounted for): 67.96%

Test for Residual Heterogeneity:
 QE(df = 4) = 11.0981, p-val = 0.0255

Test of Moderators (coefficients 2:5):
 QM(df = 4) = 12.9783, p-val = 0.0114

Model Results:

| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|---------------------------|----------|--------|--------|--------|---------|------------|
| intrcpt | 0.2470 | 0.3001 | 0.8231 | 0.4104 | -0.3411 | 0.8351 |
| severity Mild | 1.7749 | 0.5124 | 3.4639 | 0.0005 | 0.7706 | 2.7792 *** |
| severity Mild to moderate | 0.0835 | 0.5333 | 0.1566 | 0.8756 | -0.9618 | 1.1288 |
| severity Moderate | 0.3037 | 0.6051 | 0.5018 | 0.6158 | -0.8824 | 1.4897 |
| total dosage | 0.0000 | 0.0001 | 0.8675 | 0.3857 | -0.0001 | 0.0001 |

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Mixed-Effects Model (k = 9; tau² estimator: DL)

tau² (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0967 (SE = 0.1856)
 tau (square root of estimated tau² value): 0.3109
 I² (residual heterogeneity / unaccounted variability): 37.84%
 H² (unaccounted variability / sampling variability): 1.61
 R² (amount of heterogeneity accounted for): 77.77%

Test for Residual Heterogeneity:
 QE(df = 4) = 6.4345, p-val = 0.1690

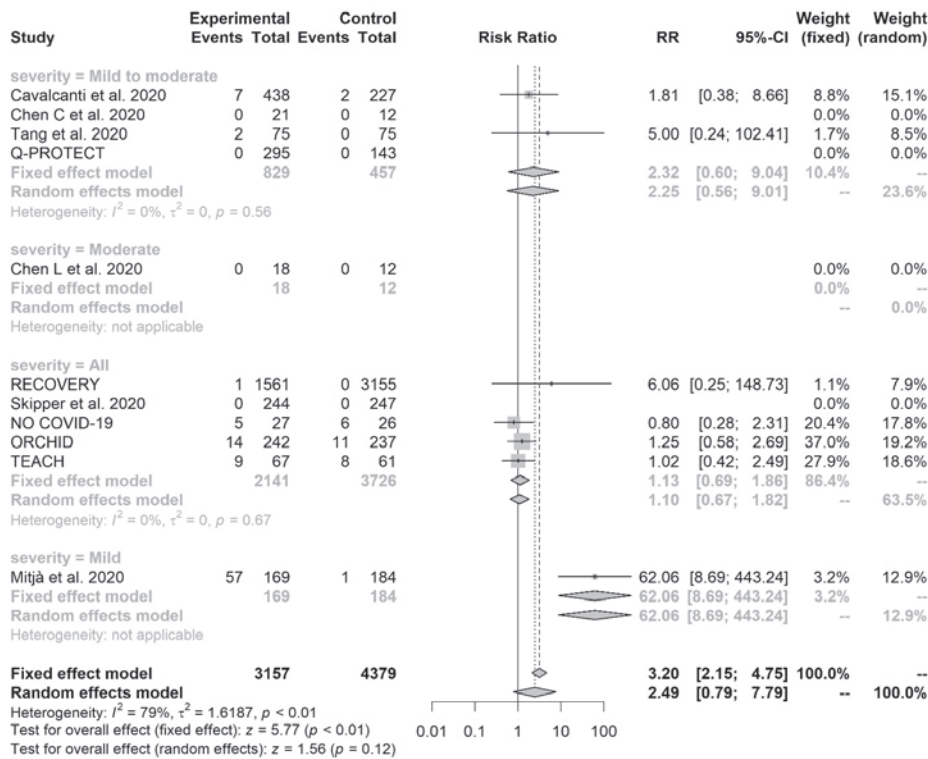
Test of Moderators (coefficients 2:5):
 QM(df = 4) = 16.4805, p-val = 0.0024

Model Results:

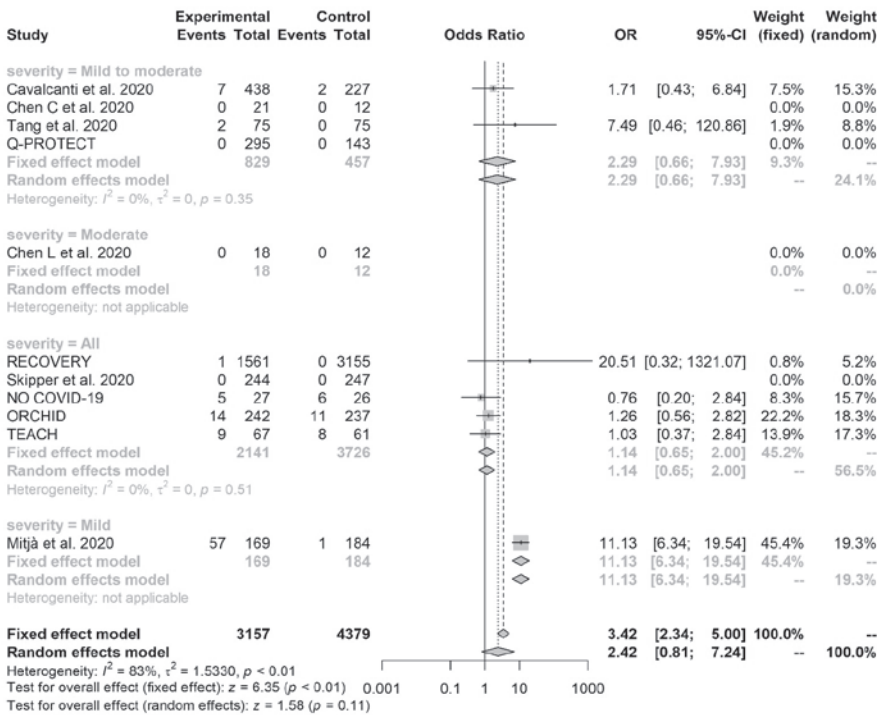
| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|---------------------------|----------|--------|---------|--------|---------|------------|
| intrcpt | -0.3857 | 0.9795 | -0.3938 | 0.6937 | -2.3055 | 1.5340 |
| severity Mild | 1.9235 | 0.4805 | 4.0028 | <.0001 | 0.9817 | 2.8653 *** |
| severity Mild to moderate | 0.1159 | 0.6989 | -0.1658 | 0.8683 | -1.4858 | 1.2541 |
| severity Moderate | 0.4418 | 0.5966 | 0.7404 | 0.4590 | -0.7276 | 1.6112 |
| daily dosage | 0.0016 | 0.0020 | 0.7968 | 0.4256 | -0.0023 | 0.0054 |

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Appendix N. Sensitivity analysis method to aggregate data: serious adverse events using the Mantel–Haenszel method



Appendix O. Sensitivity analysis method to aggregate data: serious adverse events using the Peto's method



Appendix P. Meta-regression for serious adverse event outcomes

Mixed-Effects Model (k = 7; tau² estimator: DL)

tau² (estimated amount of residual heterogeneity): 0 (SE = 0.6486)
 tau (square root of estimated tau² value): 0
 I² (residual heterogeneity / unaccounted variability): 0.00%
 H² (unaccounted variability / sampling variability): 1.00
 R² (amount of heterogeneity accounted for): 100.00%

Test for Residual Heterogeneity:
 QE(df = 1) = 0.8720, p-val = 0.3504

Test of Moderators (coefficients 2:6):
 QM(df = 5) = 16.5752, p-val = 0.0054

Model Results:

| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|---------------------------|----------|--------|---------|--------|---------|------------|
| intrcpt | -0.3018 | 0.7029 | -0.4294 | 0.6676 | -1.6795 | 1.0758 |
| follow up 15 days | 0.1768 | 2.8437 | 0.0622 | 0.9504 | -5.3966 | 5.7503 |
| follow up 28 days | 0.4409 | 0.5387 | 0.8185 | 0.4131 | -0.6149 | 1.4967 |
| severity Mild | 3.7955 | 1.0755 | 3.5290 | 0.0004 | 1.6875 | 5.9035 *** |
| severity Mild to moderate | 0.3818 | 2.9630 | 0.1289 | 0.8975 | -5.4255 | 6.1892 |
| total dosage | 0.0001 | 0.0002 | 0.3681 | 0.7128 | -0.0003 | 0.0004 |

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Mixed-Effects Model (k = 7; tau² estimator: DL)

tau² (estimated amount of residual heterogeneity): 0.0045 (SE = 1.1787)
 tau (square root of estimated tau² value): 0.0672
 I² (residual heterogeneity / unaccounted variability): 0.54%
 H² (unaccounted variability / sampling variability): 1.01
 R² (amount of heterogeneity accounted for): 99.46%

Test for Residual Heterogeneity:
 QE(df = 1) = 1.0055, p-val = 0.3160

Test of Moderators (coefficients 2:6):
 QM(df = 5) = 16.3419, p-val = 0.0059

Model Results:

| | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|---------------------------|----------|--------|---------|--------|---------|------------|
| intrcpt | -0.1232 | 0.9899 | -0.1245 | 0.9009 | -2.0634 | 1.8169 |
| follow up 15 days | -0.6162 | 1.8292 | -0.3369 | 0.7362 | -4.2013 | 2.9690 |
| follow up 28 days | 0.3978 | 0.5720 | 0.6953 | 0.4868 | -0.7234 | 1.5190 |
| severity Mild | 3.8210 | 1.0778 | 3.5451 | 0.0004 | 1.7085 | 5.9335 *** |
| severity Mild to moderate | 1.2698 | 1.7057 | 0.7444 | 0.4566 | -2.0734 | 4.6129 |
| daily dosage | 0.0001 | 0.0016 | 0.0497 | 0.9603 | -0.0031 | 0.0033 |

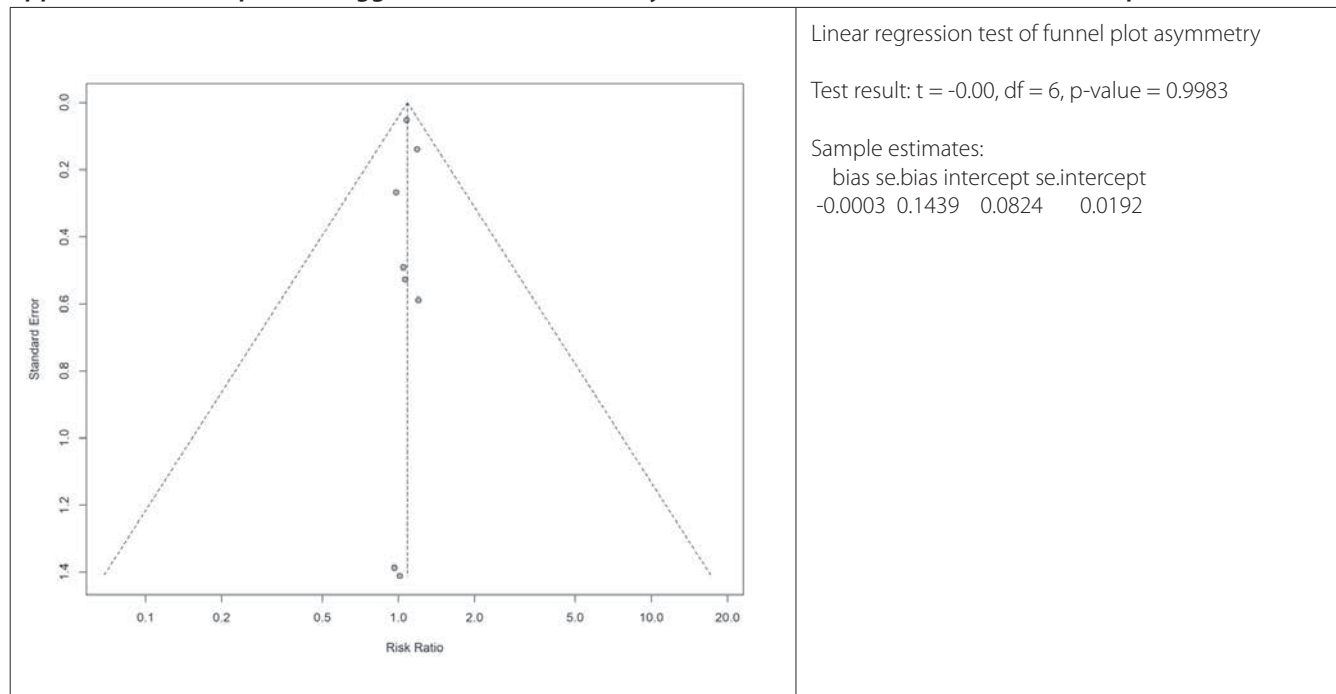
 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Appendix Q. Risk of bias in the included studies

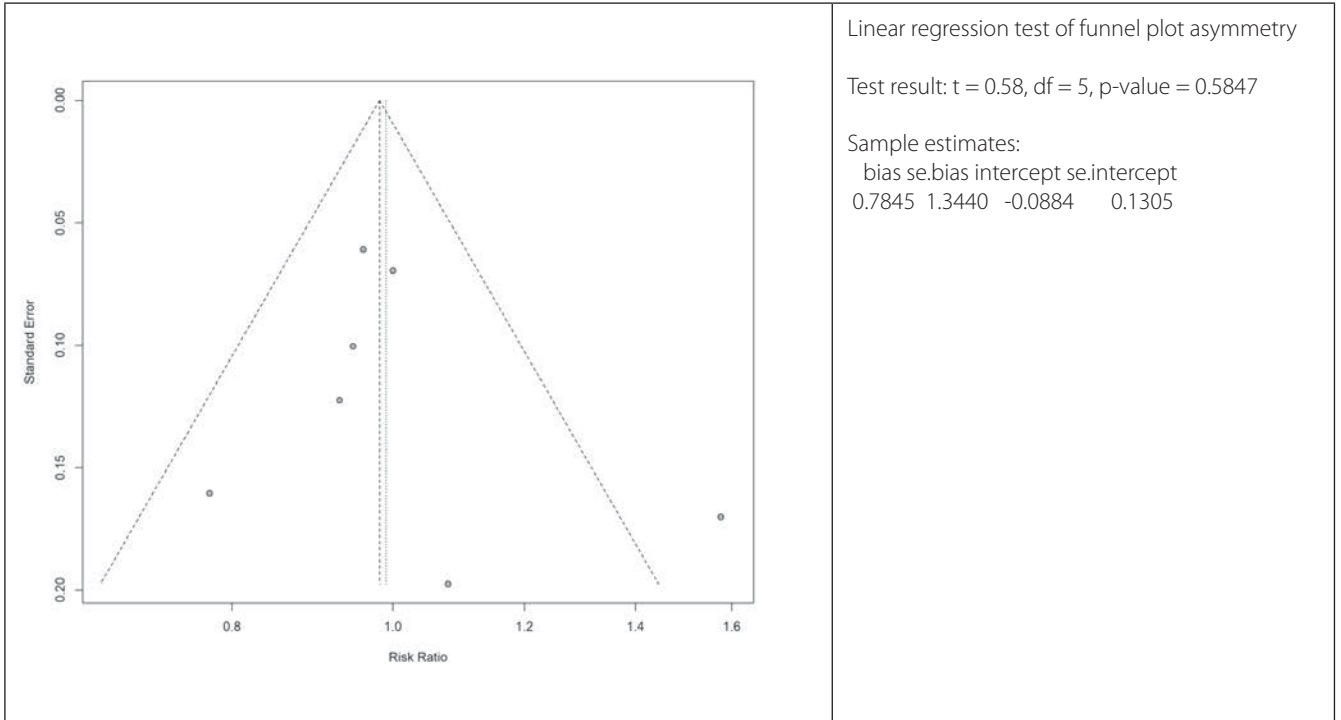
| Study | Outcomes | | | |
|--------------------------------|-----------|------|----------------|------------------------|
| | Mortality | Cure | Adverse events | Serious adverse events |
| Abd-Elsalam <i>et al.</i> 2020 | SC | SC | - | - |
| Cavalcanti <i>et al.</i> 2020 | LROB | - | SC | LROB |
| Chen C <i>et al.</i> 2020 | SC | SC | - | SC |
| Chen L <i>et al.</i> 2020 | HROB | HROB | HROB | HROB |
| Chen J <i>et al.</i> 2020 | HROB | SC | HROB | - |
| Chen Z <i>et al.</i> 2020 | - | - | HROB | - |
| RECOVERY | SC | - | - | SC |
| Kamran <i>et al.</i> 2020 | - | HROB | - | - |
| Mitjà <i>et al.</i> 2020 | HROB | - | HROB | HROB |
| Skipper <i>et al.</i> 2020 | HROB | - | HROB | HROB |
| Tang <i>et al.</i> 2020 | HROB | SC | HROB | SC |
| NO COVID-19 | HROB | - | - | HROB |
| Q-PROTECT | HROB | HROB | - | HROB |
| ORCHID | LROB | - | LROB | LROB |
| TEACH | SC | - | SC | SC |
| SOLIDARITY | SC | - | - | - |

*HROB=High Risk of Bias; SC=Some Concerns; LROB=Low Risk of Bias.

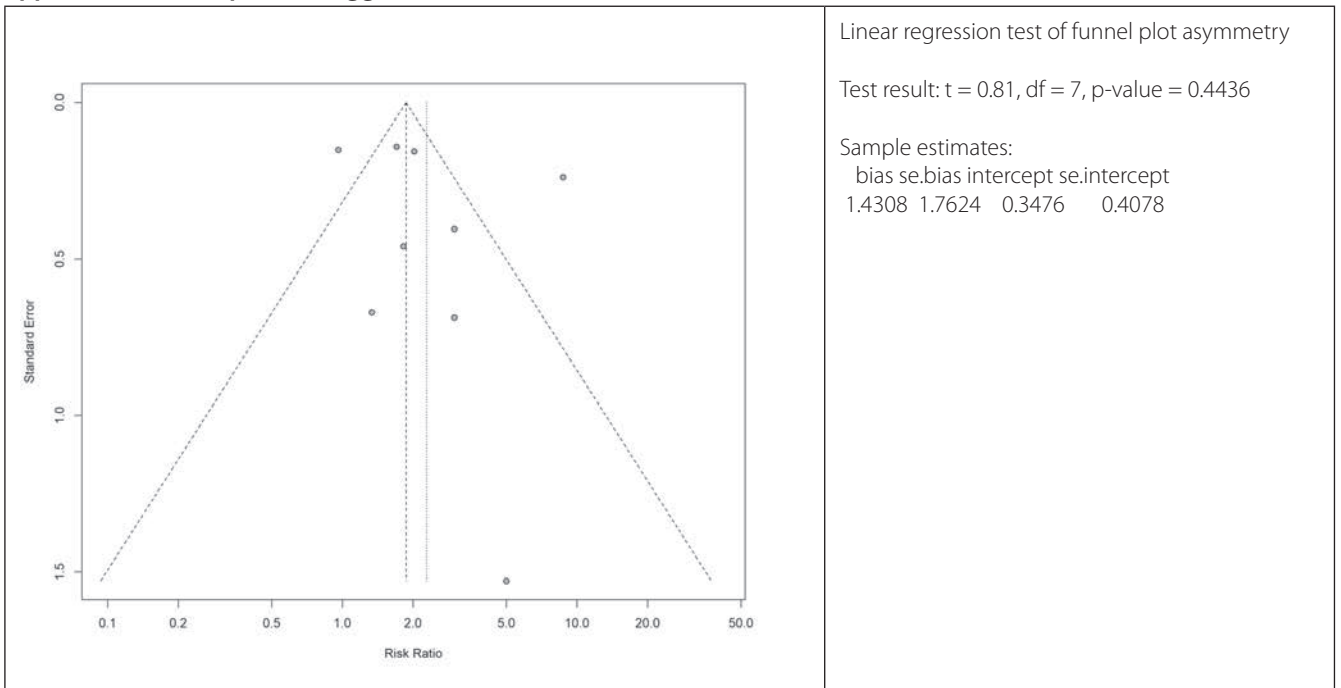
Appendix R. Funnel plot and Egger's test of the mortality outcome at the most extended follow-up



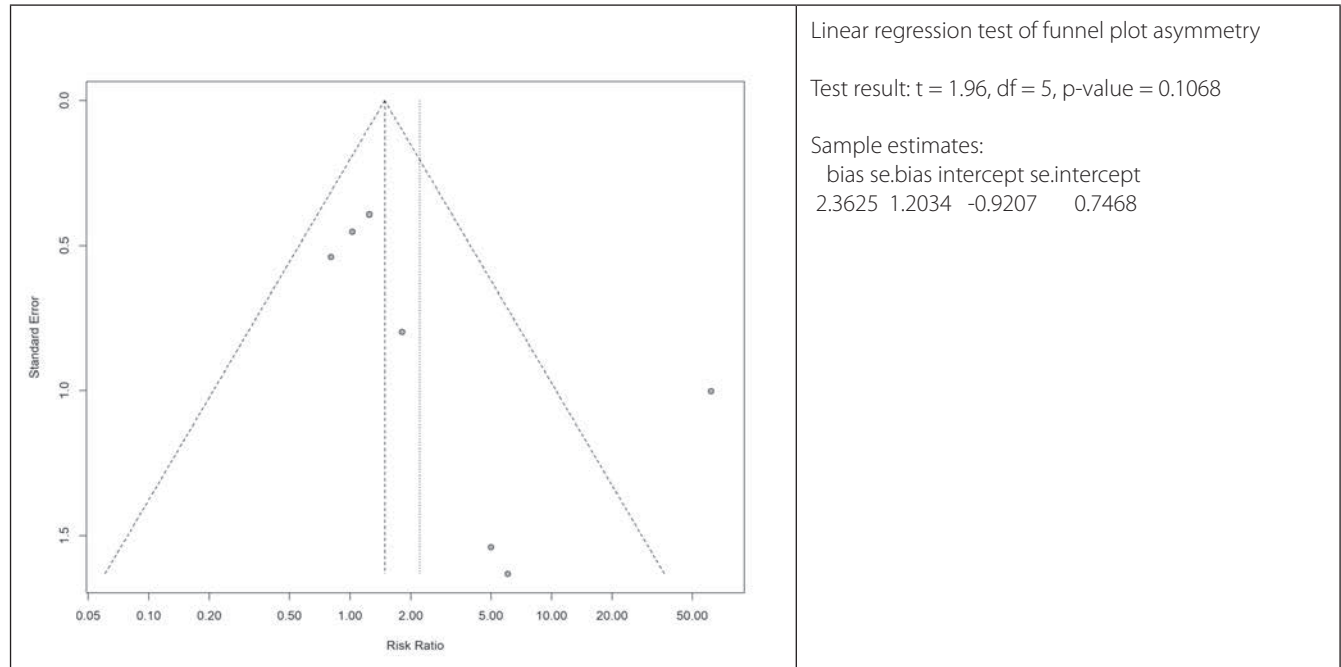
Appendix S. Funnel plot and Egger's test of the cure outcome at the most extended follow-up



Appendix T. Funnel plot and Egger's test of adverse event outcomes



Appendix U. Funnel plot and Egger's test of serious adverse event outcomes



Appendix V. GRADE assessment of outcomes

| Outcome | # of participants | Methodological quality assessment | | | | Publication bias | Risk of the event | | RR | Quality of evidence |
|--|-------------------|-----------------------------------|---------------|--------------|-------------|------------------|-------------------|------------------|----------|---------------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | | Intervention | Control | | |
| Mortality at the most extended follow-up | 9392 | 0 | 0 | 0 | 0 | 577/4076 | 918/5316 | 1.09 (0.99-1.19) | High | |
| Cure at the most extended follow-up | 1375 | -1 | 0 | 0 | 0 | 469/870 | 279/505 | 0.99 (0.89-1.10) | Moderate | |
| Adverse events | 2328 | -1 | 0 | 0 | -1 | 461/1266 | 166/1062 | 2.28 (1.36-3.83) | Low | |
| Serious adverse events | 7536 | 0 | -1 | 0 | -1 | 95/3157 | 28/4379 | 2.21 (0.89-5.47) | Low | |

Linha de cuidados no tratamento da asma: informações úteis para o gestor

Comprehensive care in asthma treatment: useful information for the health-care manager

Marcos Santos^{1,2}, Norma Rubini³, João Paulo Reis Neto⁴, Juliana Busch^{2,4}, Júlio Ferro⁵, Márcio Vinicius Balzan⁶, Zuleid Dantas Linhares Matar⁷, Guilherme Crespo⁸, Wilson Follador^{2,9}

DOI: 10.21115/JBES.v13.n2.p221-8

Palavras-chave:

asma, sustentabilidade, gestor, contrapartida, *risk-sharing*

Keywords:

asthma, sustainability, manager, counterpart, *risk-sharing*

RESUMO

Realizou-se, no dia 29 de agosto de 2020, um encontro virtual com gestores, representantes de associações de pacientes e médicos prescritores envolvidos no tratamento da asma, com o objetivo de discutir a necessidade e a viabilidade da incorporação de novas tecnologias para o tratamento dessa patologia. A asma é uma enfermidade caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas. É a principal causa de absenteísmo escolar e laboral e estima-se que seja responsável por até cinco mortes diárias em nosso país. Em pesquisa efetuada em operadora de autogestão, com vidas espalhadas por todo o país, observou-se que essa patologia (associada à doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC) acomete quase 7% dos seus segurados e que a utilização do plano foi, nesse grupo, 1,9x maior para consultas, 1,6x maior para exames, 2,5x maior para terapias e 2,9x maior para internações, resultando em um aumento de 25,5% nos gastos assistenciais. Observou-se que é de elevada importância que o gestor tenha um profundo conhecimento de sua carteira e que priorize toda a linha de cuidado do paciente. Dessa maneira, atuando diretamente no controle da severidade da patologia, terão os melhores resultados de qualidade de vida e restringirão os doentes que necessitarão de medicações mais modernas e, também, mais caras, com resultado óbvio no controle de custos. A asma ainda não tem, em geral, para os gestores de operadoras de saúde privadas, no Brasil, uma importância tão grande na sinistralidade das suas carteiras. Os novos imunobiológicos são úteis e efetivos e alguma contrapartida por parte do fabricante, como, por exemplo, o compartilhamento de riscos, pode ser necessária para uma incorporação desse arsenal no Rol de produtos que serão disponibilizados para os pacientes que deles necessitarem.

ABSTRACT

On August 29 (2020), a virtual meeting was held with managers, representatives of patient associations and physicians involved in the treatment of asthma, in order to discuss the need and the feasibility of incorporating new technologies for the treatment of this disease. Asthma is a condition characterized by chronic inflammation of the airways. It is the main cause of school and work absenteeism and it is estimated that it is the cause of up to 5 daily deaths in our country, annually. In a survey carried out at a Health Care Plan, with patients spread across the country, it was observed that this pathology (associated with COPD) affects almost 7% of its insured persons and that the use of the plan was, in this group, 1.9x higher for consultations, 1.6x higher for exams, 2.5x higher for therapies and 2.9x higher for hospitalizations, resulting in a 25.5% increase in the global health care expenses. It was observed that it is highly important that managers have a deep knowledge of his portfolio and that they prioritize the entire process of patient care. In this way, acting directly in the

Recebido em: 05/04/2021. Aprovado para publicação em: 07/05/2021

1. Professor de Bioética, Cátedra Unesco de Bioética, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.
2. Sociedade Internacional de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos (ISPOR), Capítulo Brasil, Goiânia, GO, Brasil.
3. Professora titular de Alergia e Imunologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesp), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil.
6. Regulação de Sinistro, Medicina de Grupo e Unimed do interior de São Paulo, Jundiá, SP, Brasil.
7. Presidente da Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), São Paulo, SP, Brasil.
8. Diretor Médico, Athena, São Paulo, SP, Brasil.
9. Sano-Efiko, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marcos Santos. Rua Camilo Flamarion, quadra 10, lote 1, Serrinha, Goiânia, GO, Brasil. CEP: 74835-010. E-mail: marcosrxt@gmail.com

control of the severity of the pathology, they will have the best quality of life results and will restrict the number of patients who will need more modern and also more expensive medications, with obvious impact on costs. Asthma still does not have, for the manager of a Private Health Operator, in Brazil, such importance in the expenses of his portfolio. The new immunobiologicals are useful, effective and some counterpart on the part of the manufacturer, such as, for example, the risk-share agreements, may be necessary for the incorporation of this into the arsenal of products that will be made available to patients that need them.

Introdução

A asma é uma patologia caracterizada pela inflamação crônica da via aérea associada a uma limitação variável do fluxo de ar (Rehman *et al.*, 2018). Causa enorme desconforto ao paciente e pode, nos casos mais graves, levar à morte se os cuidados adequados não forem implementados. Estima-se que, no Brasil, a asma atinja quase 9 milhões de pessoas, o que equivale a pouco mais de 4% da população. A asma é a principal causa de absenteísmo escolar e laboral em nosso país. As formas mais graves correspondem a 5% a 10% dos casos. Estima-se que haja até cinco mortes diárias por causa dessa patologia no Brasil (GINA, 2019).

Em nosso país, a asma também é responsável por um número representativo de internações hospitalares. Ocorriam, por aqui, aproximadamente, 370 mil internações por asma, anualmente, em 2010, constituindo essa a quarta principal causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde – SUS (Rodrigues *et al.*, 2010), embora uma tendência recente de diminuição desses números tenha sido observada nos últimos anos, com a universalização do uso dos corticoides inalatórios (Costa *et al.*, 2018).

A asma grave contribui, segundo estimativas, com 50% dos custos do tratamento dessa patologia. No Canadá, essa fração supera os 60% (Sadatsafavi *et al.*, 2010). É importante diferenciar, no entanto, asma grave de asma não controlada. A asma grave requer tratamento baseado na etapa 5 da GINA (*Global Initiative for Asthma*): corticoides inalatórios orais em dose alta associados a beta-agonistas de longa duração ou antagonistas dos receptores de leucotrienos/teofilina no último ano ou, como terceira opção, uso de corticoide oral em mais de metade do último ano para prevenção de crises. Também é definida como asma grave aquela que permanece sem controle, a despeito da terapia adequadamente implementada. Já, por outro lado, asma não controlada é definida como aquela com controle pobre dos sintomas, com exacerbações graves e frequentes (dois ou mais usos de corticoides orais por mais de três dias) no último ano, pelo menos uma hospitalização com internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou ventilação mecânica no último ano ou limitação do fluxo aéreo [volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) < 90% do predito após broncodilatação na presença de relação VEF1/capacidade vital forçada (CFV) reduzida] (Chung *et al.*, 2014). O paciente com asma grave tem cinco vezes mais chances de sofrer uma exacerbação da sua patologia, 15 vezes mais chances de necessitar de uma

consulta médica de emergência, um risco 20 vezes maior de hospitalização e uma chance seis vezes maior de uma exacerbação grave após uma exacerbação grave nos últimos três meses (Kupczyk *et al.*, 2014; Miller *et al.*, 2007).

Mais especificamente, sobre a asma grave no Brasil, 90% dos pacientes foram hospitalizados pelo menos uma vez em virtude de sua patologia. Aproximadamente 2/3 deles relatam cinco ou mais episódios de internação, tendo a metade sido hospitalizada pelo menos uma vez durante o ano anterior a esse levantamento, publicado por Carvalho-Pinto *et al.* Metade dos pacientes com asma grave foi internada em UTI e 38% deles necessitaram de intubação orotraqueal (de Carvalho-Pinto *et al.*, 2012).

A terapia biológica é uma estratégia inovadora que, recentemente, tem sido incorporada ao arsenal terapêutico do médico responsável pelo tratamento da asma. Os biológicos são uma classe diversa e heterogênea de produtos. Existem hormônios, fatores de crescimento e diferenciação celular, enzimas, anticoagulantes e os modernos anticorpos monoclonais. Especificamente, os imunobiológicos são moléculas de alto peso molecular que atuam no sistema imune, compreendendo três classes principais: anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citocinas humanas. No caso da asma, só estão disponíveis, comercialmente, anticorpos monoclonais (Tabela 1).

Com o objetivo de discutir o impacto da asma na sinistralidade das operadoras de saúde e a melhor maneira de avaliar e proceder à incorporação desses novos medicamentos que vêm enriquecer o arsenal terapêutico do médico encarregado do tratamento dessa patologia, reunimos, de maneira virtual, no último 29 de agosto, vários especialistas no tema, cobrindo todos os *stakeholders* envolvidos – médicos prescritores, gestores de operadoras de autogestão, medicina de grupo e cooperativa, além de especialistas em economia da saúde –, para propor alternativas e viabilizar o acesso dos pacientes ao melhor tratamento que lhes pode ser disponibilizado.

As operadoras de saúde

Após a abertura feita pelo deputado federal Pedro Westphalen, que descreveu sua intensa atividade parlamentar objetivando melhorar o sistema de saúde público brasileiro (o deputado é presidente da Comissão Parlamentar de Doenças Pulmonares) e, depois da introdução a respeito da patologia feita pela Dra. Norma Rubini, cujas informações principais fo-

ram descritas na introdução deste artigo, passou-se a palavra aos gestores de operadoras de saúde, com a demanda de descreverem qual era o tamanho do problema “asma” nas suas respectivas operadoras. Iniciou a apresentação o Dr. João Paulo, presidente da Capesesp. Ele ressaltou que as operadoras de saúde vêm enfrentando um cenário bastante complicado de envelhecimento da população, o que leva, inexoravelmente, a um aumento do custo dos cuidados. Dada a situação econômica complicada em que vivemos, atualmente, é sensível a diminuição da população jovem entre os segurados.

Em pesquisa que buscava identificar o perfil epidemiológico da população atendida pela Capesesp, foram realizadas entrevistas por correio ou telefone. E o resultado mostrou que 6,7% dos segurados referiam sofrer de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Aproximadamente 1/5 dessa população tinha o diagnóstico há mais de cinco anos e metade fazia uso de alguma medicação de maneira crônica. Em torno de ¼ dos indivíduos tinham se afastado do trabalho, e em 12,5% dos casos esse afastamento tinha sido superior a 15 dias.

Sabemos que existem fortes evidências de que a saúde percebida pelo indivíduo é um excelente preditor da sua saúde objetiva e que indivíduos que consideram a sua saúde como sendo ruim apresentam um risco aumentado de hospitalização, em comparação àqueles que julgam a sua saúde como excelente (Nielsen *et al.*, 2014; Pagotto *et al.*, 2011). Em torno de 7% da população com DPOC/asma avaliou a sua saúde como muito ruim e 33%, como regular. A avaliação de 60% era de que sua saúde era boa ou muito boa. Em seguida, avaliou-se a taxa de utilização do plano entre os segurados que tinham referido asma ou DPOC como diagnóstico. E isso foi comparado com quem não referia ser portador dessas patologias. As taxas, em ambos os grupos, foram multiplicadas pelo custo unitário dos eventos para que fosse estimado o custo *per capita* anual. Esses resultados foram extrapolados para o total de vidas, conforme a prevalência dos problemas de saúde encontrados. A amostra diagnosticada com asma incluiu 50 homens com idade média de 48,8 anos e 81 mulheres, estas com idade média de 56 anos. A utilização do

plano foi, nesse grupo, 1,9x maior para consultas, 1,6x maior para exames, 2,5x maior para terapias e 2,9x maior para internações. O custo anual dos pacientes com asma foi de R\$ 21.494.186,00 *versus* R\$ 17.123.138,00 para os pacientes sem asma. Considerando a prevalência estimada e o custo incremental, o impacto anual da asma foi de R\$ 4.371.048,00. Com isso, os autores concluíram que, apesar da queda da morbidade hospitalar e da mortalidade por asma observada na última década, encontrou-se, no presente estudo, uma maior utilização do plano de saúde pelo grupo composto pelos pacientes asmáticos, resultando em um aumento de 25,5% nos gastos assistenciais. Desse modo, os gestores devem estar atentos a essa doença, como forma de promover o uso racional e eficiente dos recursos, a fim de possibilitar o acesso às novas e promissoras tecnologias que chegam ao mercado, que, apesar do comprovado benefício para o paciente, têm em comum o custo elevado.

Em seguida, os Drs. Julio Ferro e Marcio Vinícius Balzan reforçaram o que havia sido dito anteriormente, compartilhando das preocupações e conclusões para a medicina de grupo e para cooperativas. É de elevadíssima importância o conhecimento que o gestor deve ter de sua carteira. Acrescentaram que centros especializados podem ser úteis na otimização da utilização de tecnologias inovadoras, evitando o desperdício e a utilização sem critérios de eficácia comprovada, e que as melhores decisões são aquelas que, de posse dessa carga de informação, levam em consideração, além das evidências clínicas, conhecimentos médicos e econômicos. Ainda, infelizmente, valoriza-se muito pouco a prevenção como forma de contenção de custos.

A Dra. Zuleid reforçou, em seguida, que, a despeito de todas as limitações acima descritas, não se pode perder de vista que o paciente tem sempre que receber o melhor tratamento que lhe é disponível. E o protocolo do SUS, por exemplo, não é atualizado desde o ano de 2013. Desde então, muita coisa mudou no tratamento dessa patologia: as crianças beneficiam-se do uso do corticoide inalatório, prevenindo-se o remodelamento pulmonar; não se utiliza mais broncodilatador de ação rápida isoladamente em nenhuma etapa do tratamento; a GINA, citada anteriormente neste artigo, incorporou broncodilatadores antimuscarínicos de longa ação a partir dos 6 anos, na etapa 4 (GINA); o conhecimento dos fenótipos direciona para uma terapia sob medida; e, finalmente, houve o aparecimento dos imunobiológicos. A mesma doutora defendeu, quanto aos medicamentos, que não basta o princípio ativo: é importante a apresentação. *Sprays* são mais democráticos. Espaçadores são fundamentais para a boa deposição. A tecnologia de micropartículas permite atingir as pequenas vias aéreas, protegendo do remodelamento pulmonar. É importante lembrar que há a possibilidade de se utilizar o mesmo medicamento para controle dos sintomas e, também, na exacerbação deles, para resgate. E, finalmente, nunca é demais lembrar que pacientes são di-

Tabela 1. Principais anticorpos monoclonais (em ordem alfabética) registrados no Brasil para tratamento da asma grave

| Droga | Nome comercial | Empresa fabricante | Indicação |
|---------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| Benralizumabe | Fasenra | AstraZeneca | Asma grave eosinofílica |
| Dupilumabe | Dupixent | Sanofi | Asma grave inflamação II |
| Mepolizumabe | Nucala | GSK | Asma grave eosinofílica |
| Omalizumabe | Xolair | Novartis | Asma grave alérgica |

ferentes e, portanto, necessitam de tratamentos diferentes, segundo as suas necessidades e condições pessoais.

A Dra. Zuleid finalizou sua fala citando o estudo publicado por Comaru *et al.*, que descreve que, desde 2011, o SUS começou a distribuir gratuitamente beclometasona e salbutamol a pacientes com asma. Os autores observaram uma importante diminuição nas taxas de internação hospitalar após a implementação dessa política pública, sugerindo que a distribuição gratuita de remédios de custo relativamente baixo tem importância preponderante como estratégia de melhora dos resultados e de controle de custo dessa patologia (Comaru *et al.*, 2016).

Estratégias alternativas de incorporação tecnológica

O Dr. Guilherme Crespo, o Dr. Wilson Follador e o Dr. Marcos Santos foram os responsáveis pela fase final do evento, que objetivava discutir, diante da importância crescente que a asma vem atingindo na sinistralidade das operadoras de saúde, conforme claramente dimensionado anteriormente e, diante da apresentação de novas terapias imunobiológicas para o controle dos casos graves dessa patologia, estratégias alternativas objetivando à incorporação.

O Dr. Marcos falou sobre a ética no tratamento da asma. Ética é o estudo da moral. E moral, palavra de origem grega, é o costume, hábito de uma sociedade. Ética é a ciência dos costumes. Objetiva determinar o que é certo. O método desenvolvido pela nossa sociedade ocidental, para a incorporação tecnológica, foi a farmaeconomia, baseada numa ética consequencialista, a do utilitarismo. O objetivo é conseguir os melhores resultados, e por melhores entenda-se o maior bem-estar para o maior número de pessoas pelo maior tempo possível (Santos, 2014).

Podemos dividir a história da ATS, a avaliação de tecnologia de saúde, em três fases (Tabela 2). A primeira foi aquela vivida na segunda metade do século passado, quando surgiu

essa ciência. No pós-guerra, definiu-se saúde como um completo bem-estar físico, mental e social. Nessa toada, o movimento sanitário brasileiro cravou na Constituição: saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Nessa primeira fase, podia-se ser utópico. Os custos da saúde podiam ser considerados, em comparação com o que vivenciamos hoje, como baixos. Era mais fácil, do ponto de vista ético, aceitar a divisão.

Posteriormente, inicia-se a fase que vivenciamos hoje, intermediária, quando se vislumbra que as curvas de recursos disponíveis e custos vão, em algum momento, se cruzar. Ainda há um largo trabalho de gestão a ser feito para que esse cruzamento se dê em um futuro o mais distante possível. Aqui, a ATS tem sua real utilidade. Inicialmente, elimina-se o desperdício. Paralelamente, restringe-se, subindo o limiar de eficácia exigido da evidência, o acesso a tratamentos menos efetivos. Mas não há, até onde a vista alcança, sinal de que o crescimento dos custos tenha atingido algum tipo de limiar. Na ausência dele, por mais gestão efetiva que se pratique, uma hora esse cruzamento vai ocorrer. A sociedade está sendo chamada a decidir quanto aceita gastar com saúde. Dez por cento do que produz? Vinte? Trinta? Qual é o limite? Esse cruzamento vai em algum momento ocorrer. Teremos, então, a terceira fase, aquela em que tratamentos, ainda que efetivos, ainda que custo-efetivos, não serão incorporados. Simplesmente porque não haverá recursos para tanto. Nem nos países mais ricos, que serão os últimos, muito provavelmente, a atingir essa fase, que chamaremos de pós-ATS, em que as escolhas vão ficar muito mais complicadas do que são hoje. Os nossos critérios, aceitos hoje, vão se tornar insuficientes.

Mas ainda estamos na segunda fase. Aqui, o trabalho do gestor objetivando à otimização ainda é factível. E precisamos pensar em alternativas. O erro médico ainda é a terceira causa

Tabela 2. Fases da ATS

| Fase | Início | Fim | Características |
|------|----------------------------|---|---|
| 1 | Pós-guerra: criação da OMS | Final da década de 1980, início da década de 1990 | <ul style="list-style-type: none"> • Tecnologias relativamente baratas • Visão utópica da saúde (<i>vide</i> OMS, <i>Welfare State</i> europeu e, no Brasil, movimento sanitário brasileiro) • Busca da saúde universal, estabelecimento de metas mundiais (Alma-Ata) |
| 2 | Década de 1990 | ? | <ul style="list-style-type: none"> • Tecnologias com custo exponencialmente crescente • Metas não foram atingidas em nível global • Gerenciamento com capacidade de melhoria no acesso • Aumento significativo da expectativa de vida, principalmente da camada mais favorecida da população • Estratégias (com graus variados de efetividade) de controle (temporário) dos custos |
| 3 | ? | Ruptura? | <ul style="list-style-type: none"> • Manutenção do crescimento exponencial dos custos • Aumento relativo significativo dos recursos investidos em saúde até o limite que a sociedade está disposta a dispender • Gerenciamento, ainda que efetivo, não é suficiente para melhoria do acesso • Aumento da desigualdade dos resultados obtidos em nível global |

de morte nos hospitais dos Estados Unidos (Makary & Daniel, 2016). E há, também, o desperdício. Segundo Quirós & Puerta, a mercantilização da medicina converteu o enfermo em um consumidor como outro qualquer, cujo direito de requerer, segundo seu próprio desejo (e de escolher diante de possibilidades que ele mesmo julga disponíveis), deve, obviamente, ser limitado (e pactuado democraticamente), ainda que qualquer política que trabalhe nessa direção se converta, instantaneamente, em bastante antipática (Quirós & Puerta, 2009).

Em primeiro lugar, como bem pontuou o Dr. Guilherme Crespo, é preciso ficar claro que os tratamentos mais caros são úteis, conforme aponta a evidência, para os pacientes mais graves, e não para aqueles pacientes não controlados que não receberam o tratamento mais simples e mais barato que lhes seria, se bem aplicado, efetivo. Essa primeira seleção, que é efetivada quando o gestor olha atentamente para toda a linha de cuidado do paciente, é extremamente efetiva. Diminuem-se, sem prejudicar o estado de saúde dos doentes, aqueles que realmente vão precisar dos remédios mais caros. E a experiência mostra que, por mais óbvia que essa afirmação possa ser, essa estratégia ainda traz resultados sensíveis em muitas operadoras espalhadas pelo país, porque, ainda que intuitiva, lógica, não tem aplicação fácil. Demanda, entre outras coisas, um intenso programa de educação do segurado. A medicina preventiva atinge aquele indivíduo que ou não está doente ou, se está, ainda não tem uma patologia que atrapalhe sobremaneira a sua vida. Especificamente no caso da asma, que nos interessa na discussão atual, buscar melhora da qualidade de vida do paciente com asma significa atuar diretamente na severidade da doença. A severidade da patologia é o fator que mais influi na qualidade de vida desses pacientes (Hossny *et al.*, 2017).

O próximo passo é ter centros especializados, com profissionais experientes, largamente treinados para o acompanhamento dos casos mais complexos. Os centros de referência vão ter – a literatura mostra – muito mais sucesso no uso de tratamentos mais complexos. O que, ao final, também gera otimização dos recursos. Mas o que fazer quando ainda não temos resultados definitivos da evidência científica? Ou quando a evidência é robusta, mas há dúvidas a respeito do subgrupo de indivíduos que melhor se adaptarão aos tratamentos? Aqui, há incertezas que demandam tempo para o seu esclarecimento. Mas esperar esse tempo pode ser uma oportunidade perdida para um sem número de doentes. Quem fica com o risco?

Uma alternativa foi a estratégia detalhadamente explicada pelo Dr. Wilson. Por que não um compartilhamento dos riscos entre operadora de saúde e indústria farmacêutica? Todos os envolvidos no processo de incorporação tecnológica estão expostos a riscos. A indústria pode ter dificuldade em vender o seu produto, o financiador pode pagar por uma tecnologia que, no futuro, não se mostre efetiva e, finalmente, o paciente pode receber um tratamento que não seja eficiente

ou que ele, deste, não necessite. *Risk-sharing*, ou compartilhamento de riscos, é um modelo de negócios no qual o fornecedor da tecnologia e o pagador concordam em estabelecer, entre si, um acordo em que ambas as partes assumem riscos de perdas e ganhos. No modelo mais geral, o provedor de serviços aplica a tecnologia. Há uma monitorização por um terceiro elemento e, no caso de funcionamento, com desfechos relevantes previamente definidos, há a remuneração. Na ausência da obtenção do desfecho, não há o pagamento.

Esse acordo pode trazer benefícios: aos pacientes, como acesso a tratamentos restritos; aos provedores de serviços de saúde, como redução dos atritos com as operadoras e ampliação do arsenal terapêutico; aos gestores do sistema de saúde, porque conseguem um melhor controle do impacto orçamentário ocasionado pelas novas tecnologias, com redução das incertezas inerentes ao processo de incorporação; e, finalmente, à indústria farmacêutica, que tem um acesso mais rápido e efetivo ao mercado, com redução dos riscos relacionados ao uso inapropriado da sua tecnologia. Há, também, é preciso ressaltar, algumas desvantagens, como em todo acordo. Os pacientes estão sujeitos ao risco de interrupção do fornecimento caso o contrato seja encerrado. Os provedores podem ser forçados a atuar em novas atividades, como monitorização e controle (o que, a longo prazo, tende a deixar de ser uma desvantagem); gestores de saúde enfrentam, frequentemente, as dificuldades inerentes na definição dos indicadores mais pertinentes; e, por fim, a indústria enfrentará, em troca da rapidez no acesso e no uso da tecnologia, uma potencial redução nos ganhos, além da necessidade do custeio de processos acessórios àquele do compartilhamento dos riscos.

Para todos os envolvidos, há sempre os obstáculos legais, os riscos de infidelidade dos partícipes, a possibilidade de haver baixa adesão aos protocolos de tratamento e a elevada dependência da competência daquele que ficar responsável pela definição da obtenção ou não do desfecho combinado. É preciso que haja adaptações às necessidades específicas de cada operadora e de cada tecnologia. O Dr. Wilson concluiu a sua apresentação dizendo que não há uma receita pronta, um modelo de remuneração ideal, mas que distribuir os ganhos pode ajudar. Pode ser uma forma de equilibrar as forças e tornar o sistema mais sustentável. Há vários modelos de remuneração fartamente descritos na literatura e o *risk-sharing* é um grande passo na direção de modelos assistenciais baseados em valor.

Pesquisa pós-evento

Após o evento, os participantes foram convidados a responder a algumas perguntas. A seguir, descrevemos os resultados. Inicialmente perguntamos aos gestores qual era a importância da asma para as suas operadoras, no que se referia a custos, número de pacientes e sinistralidade. A maioria dos respondedores atestou que a tal importância era, ainda, pequena (Figura 1).

Em seguida, perguntamos aos gestores qual era a sua opinião a respeito dos imunobiológicos no tratamento da asma. Seriam esses medicamentos eficazes? A maioria (80%) respondeu que sim, enquanto 20% entendem que esses medicamentos são “extremamente eficazes” (Figura 2).

Mas, apesar disso, a maioria também entende que esses medicamentos são caros (Figura 3).

Finalmente, perguntamos aos gestores se, na ocorrência da não incorporação dos imunobiológicos no Rol de procedimentos de cobertura obrigatória da Agência Nacional de Saúde, qual seria a probabilidade de que ela/ele advogasse pela incorporação deles no protocolo de sua operadora. A maioria respondeu que tal atitude dependeria de uma contrapartida (Figura 4).

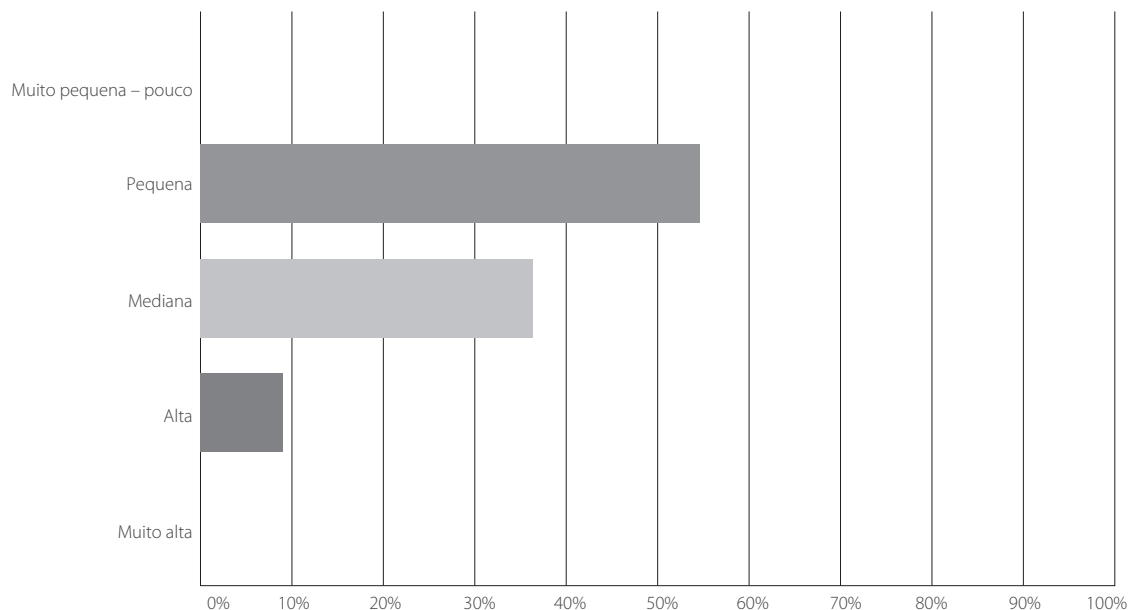


Figura 1. Importância da asma para a sua operadora.

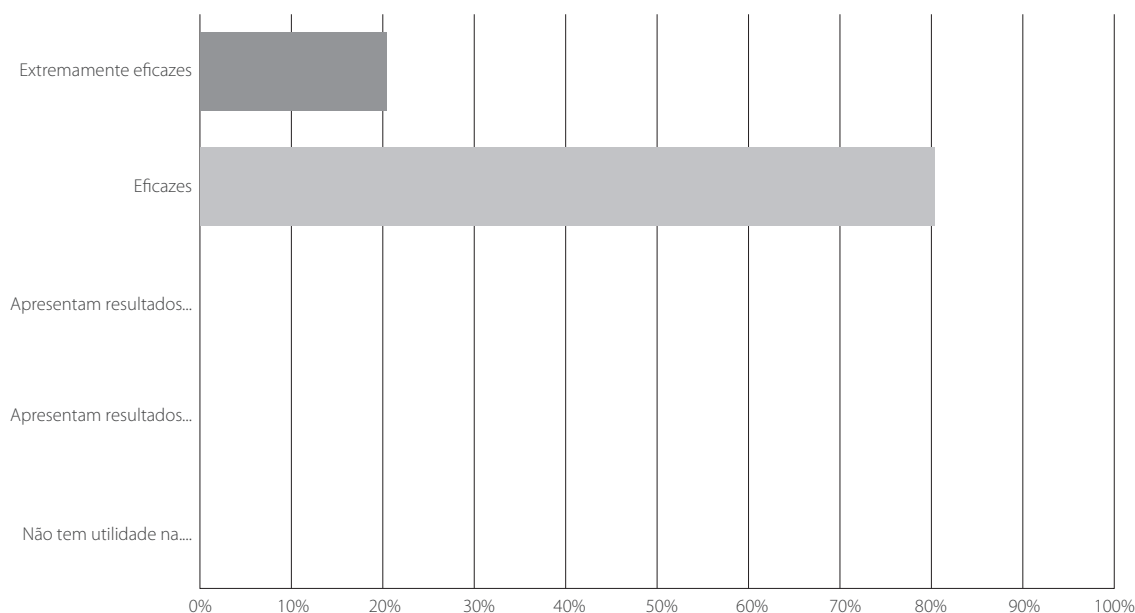


Figura 2. Eficácia dos imunobiológicos no tratamento da asma.

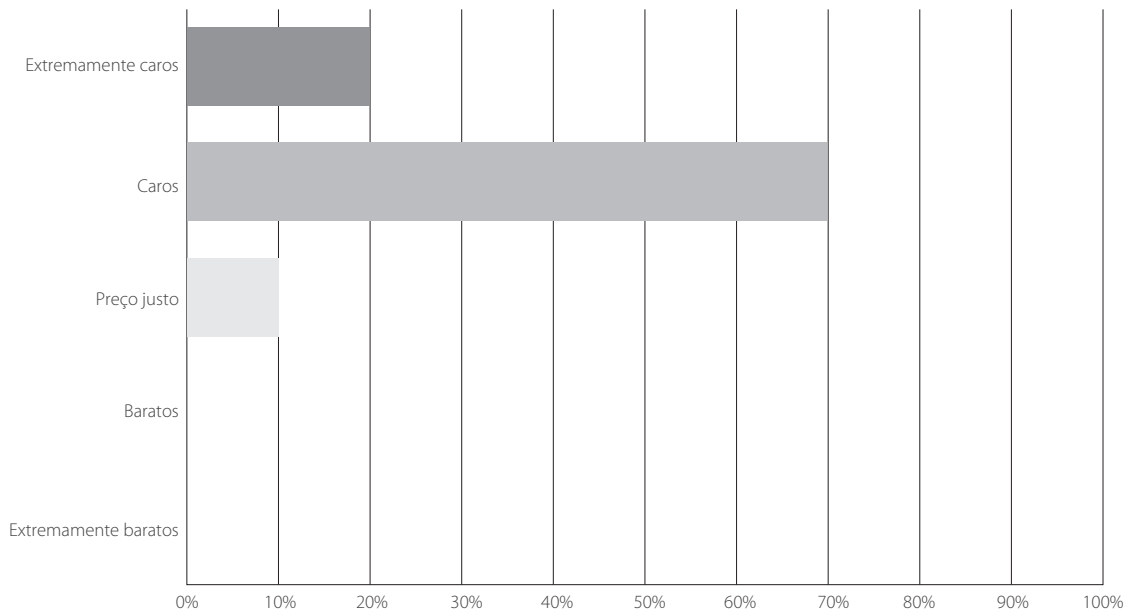


Figura 3. Valoração sobre o preço dos imunobiológicos no tratamento da asma.

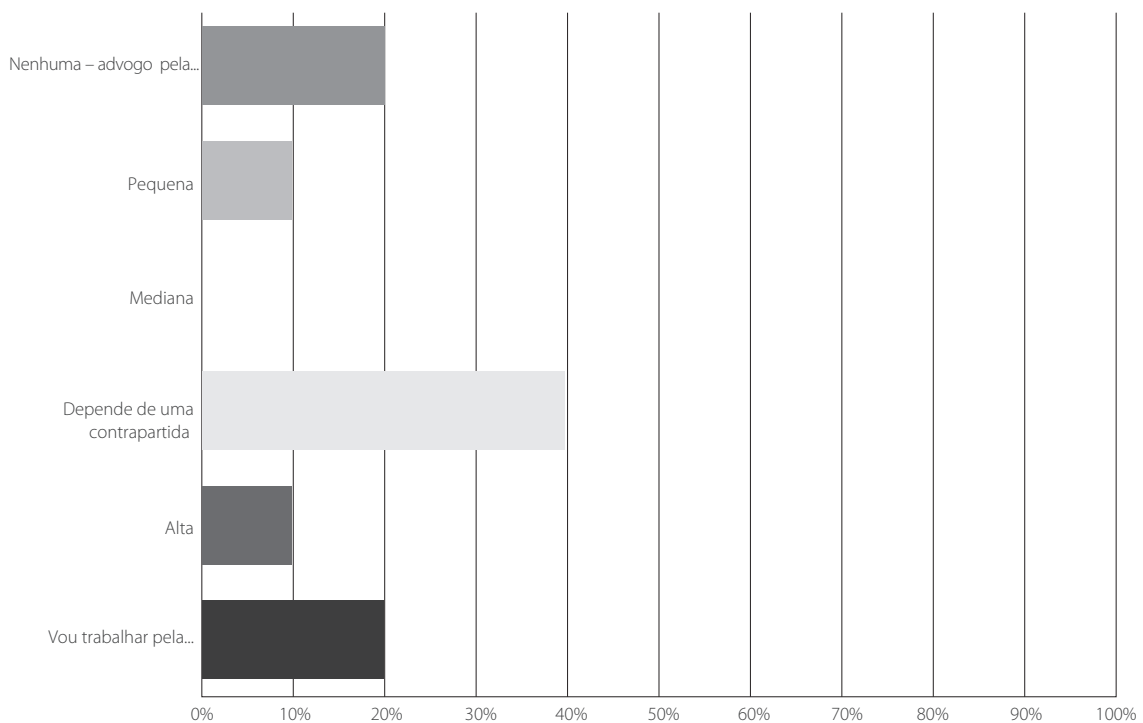


Figura 4. Probabilidade de que o gestor defenda a incorporação dos imunobiológicos para o tratamento da asma no protocolo de sua operadora, caso não haja incorporação no Rol da Agência Nacional de Saúde.

Conclusões

Observamos, a partir do exposto, que, embora a asma ainda não seja responsável por uma parcela preocupante dos gastos e da sinistralidade das operadoras de saúde privadas no Brasil, esse cenário é dinâmico e pode vir a ser alterado no futuro. Novas tecnologias estão sendo apresentadas e uma fotografia atual indica que muitas vidas ainda se perdem e mui-

tas internações (muitas delas em UTI) ainda são necessárias, não porque os pacientes tenham asma grave, mas porque têm asma não controlada. Com uma disseminação do acesso, com consequente aumento do uso de medicações inovadoras, é possível que esse cenário melhore, mas vai trazer consigo um inevitável aumento dos custos. Contrapartidas são necessárias (e neste artigo algumas delas são descritas) para que nossos pacientes tenham um melhor controle de

suas patologias. É isso, conforme mostra a literatura, que mais vai interferir nas suas respectivas qualidades de vida.

Ações proativas são necessárias. Não fazer nada, neste momento, pode significar não atentar para uma necessidade não atendida e, também, a manutenção de altos custos, secundários a internações, muitas delas em terapia intensiva. Esse encontro mostrou que esse gasto não é percebido como muito alto neste momento, mas, seguramente, não é o mais efetivo para um número considerável de pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos imensamente a Henrique Perdigão Oliveira e Ribeiro, pelo competente trabalho de divulgação do evento citado neste *paper* e por sua enorme e insubstituível contribuição para o sucesso dele.

Referências bibliográficas

- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
- Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, Silveira VD, Pinto LA. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med*. 2016;121:21-5.
- Costa E, Caetano R, Werneck GL, Bregman M, Araújo DV, Rufino R. Estimated cost of asthma in outpatient treatment: a real-world study. *Rev Saúde Pública*. 2018;52.
- de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med*. 2012;106(1):47-56.
- GINA – Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):28.
- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212-21.
- Makary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139.
- Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007;101(3):481-9.
- Nielsen AB, Siersma V, Waldemar G, Waldorff FB. The predictive value of self-rated health in the presence of subjective memory complaints on permanent nursing home placement in elderly primary care patients over 4-year follow-up. *Age Ageing*. 2014;43(1):50-7.
- Pagotto V, Nakatani AY, Silveira EA. [Factors associated with poor self-rated health in elderly users of the Brazilian Unified National Health System]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1593-602.
- Quirós J, Puerta J. Tecnología, demanda social y medicina del deseo. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:671-5.
- Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(12):1823-7.
- Rodrigues PCO, Ignotti E, Rosa AM, Hacon SS. Spatial distribution of asthma-related hospitalizations of the elderly in the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):523-32.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80.
- Santos M. Princípios básicos de bioética aplicados em economia da saúde e em auditoria médica. *JBES*. 2014;6(2):97-101.

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

Compartilhando evidências em Economia da Saúde



Primeiro periódico independente de
Economia da Saúde na América Latina



Importante ferramenta para tomada
de decisão em processos de Avaliação
de Tecnologias em Saúde



Indexado nas bases
LILACS, LATINDEX e EBSCO



Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de
Tecnologia em Saúde) e outras instituições para
avaliação de artigos em processo *peer-review*



Número DOI aplicado a todos os artigos



Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das
melhores práticas em Economia da Saúde

www.jbes.com.br



doctorpress