

Abordagens do monitoramento do horizonte tecnológico e prospecção tecnológica em dispositivos médicos

Approaches to horizon scanning and technological prospecting in medical devices

Trifluridina/cloridrato de tipiracila no tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático politratados: uma análise de custo-efetividade na perspectiva de pagadores privados no Brasil

Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer perspective in Brazil

Perfil farmacoeconômico do tratamento da fibrose pulmonar idiopática demandado por idosos no estado do Pará

Pharmacoeconomic profile of the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis demanded by the elderly in the state of Pará

Immunotherapy-based first-line treatment of intermediate- and poor-risk advanced renal cell carcinoma: number needed to treat and cost of preventing an event from the perspective of the Brazilian private healthcare system

Tratamento baseado em imunoterapia para primeira linha do carcinoma renal avançado com risco intermediário ou alto: número necessário a tratar e custo para prevenir um evento na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro

Cladribina oral para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa: análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar

Cladribine tablets for the treatment of highly active recurrent multiple sclerosis: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS)

Demographic characteristics and use of resources by patients with atopic dermatitis in the Brazilian Unified Health System (SUS)

Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil

Evaluation of costs associated with fragility fractures in the Brazilian Unified Health System (SUS) and the Supplementary Health System (SSS)

Impacto econômico da infecção por influenza no Brasil: uma análise sob a perspectiva dos sistemas de saúde e da sociedade em 2019

Economic impact of influenza infection in Brazil: analysis from the health systems and society perspective in 2019

Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL

Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Brazil: analysis of the Brazilian subset of multicenter observational TRAL study

Crerios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada

Criteria for setting drug prices in Brazil and selected countries: a comparative review

Custos diretos e indiretos da fibromialgia: uma revisão de escopo

Direct and indirect costs of fibromyalgia: a scoping review

Determinantes da taxa de recuperação da COVID-19: um estudo de caso para o município de Belo Horizonte – MG

Determinants of the COVID-19 recovery rate: a case study for the municipality of Belo Horizonte – MG



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2021, VOLUME 13, NÚMERO 3 | DECEMBER 2021, VOLUME 13, NUMBER 3

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

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;
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 ser 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 sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de síglas deve ser evitado.

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 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 (Stephote, 1978), dois autores (Edwards & Stephote, 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, Stephote PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

Envio/submissão de artigos

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *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

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE OF
MEDICAL JOURNAL EDITORS

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

- 235 **Insegurança jurídica**
Juridical insecurity
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 236 **Abordagens do monitoramento do horizonte tecnológico e prospecção tecnológica em dispositivos médicos**
Approaches to horizon scanning and technological prospecting in medical devices
Fotini Santos Toscas
- 242 **Trifluridina/cloridrato de tipiracila no tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático politratados: uma análise de custo-efetividade na perspectiva de pagadores privados no Brasil**
Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer perspective in Brazil
Fernando Meton de Alencar Camara Vieira, Ana Paula Ornellas de Souza Victorino, Kelly Borges Araújo, Bianca Oesterreicher, Pedro Vitor Pereira Lima, Luciana Calvo Mardegan, Sandro Albuquerque, Juliana Simões Festa de Vasconcellos
- 253 **Perfil farmacoeconômico do tratamento da fibrose pulmonar idiopática demandado por idosos no estado do Pará**
Pharmacoeconomic profile of the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis demanded by the elderly in the state of Pará
Agnes Nami Kaminosono, Ana Maria Ferreira Gillet, Emanuelle Karine Sena Sousa, Jocileide de Sousa Gomes, Orenzio Soler
- 258 **Immunotherapy-based first-line treatment of intermediate- and poor-risk advanced renal cell carcinoma: number needed to treat and cost of preventing an event from the perspective of the Brazilian private healthcare system**
Tratamento baseado em imunoterapia para primeira linha do carcinoma renal avançado com risco intermediário ou alto: número necessário a tratar e custo para prevenir um evento na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro
Ana Paula Casagrande Drozda Oliveira, Camila Finardi Roubik, Matthew T. D. Dyer, Lucienne Pereira Del Grossi Neusquen, Miriam Allein Zago Marcolino, Rodrigo Antonini Ribeiro, Jessica R. May
- 268 **Cladribina oral para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa: análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar**
Cladribine tablets for the treatment of highly active recurrent multiple sclerosis: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian supplementary health system
Leticia Jabase, Gabriel Leonel Marasco, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira, Leonardo Valente Camargo, Giovanna Renelo Puopolo, Roberta Arinelli Fernandes, Alexandre Chehin

- 279 **Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS)**
Demographic characteristics and use of resources by patients with atopic dermatitis in the Brazilian Unified Health System (SUS)
André Santos, Aline Barbosa, Alexandre Taminato, Isabelle Malbouisson, Fernando Laredo
- 288 **Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil**
Evaluation of costs associated with fragility fractures in the Brazilian Unified Health System (SUS) and the Supplementary Health System (SSS)
Luciana L. Mensor, Mariana P. Rosim, Gabriel Marasco, Deborah Rigo, Thiago H. M. Marchesan, Roberta Arinelli
- 300 **Impacto econômico da infecção por influenza no Brasil: uma análise sob a perspectiva dos sistemas de saúde e da sociedade em 2019**
Economic impact of influenza infection in Brazil: analysis from the health systems and society perspective in 2019
Rafael Araújo, Sarah Franco Watanabe, Louis Boiron, Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira, Enzo Asano
- 310 **Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL**
Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Brazil: analysis of the Brazilian subset of multicenter observational TRAL study
Chei Tung Teng, Marco Antonio Caldieraro, Acioly L. T. Lacerda, Antonio Egídio Nardi, Lucas C. Quarantini,

ARTIGOS DE REVISÃO | REVIEW ARTICLES

- 322 **Crerérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada**
Criteria for setting drug prices in Brazil and selected countries: a comparative review
Melissa Borges de Farias, Márcia Ferreira Teixeira Pinto
- 338 **Custos diretos e indiretos da fibromialgia: uma revisão de escopo**
Direct and indirect costs of fibromyalgia: a scoping review
Fernanda Fávero Alberti, Carine Raquel Blatt, Diogo Pilger

ESTUDO DE CASO | CASE STUDY

- 345 **Determinantes da taxa de recuperação da COVID-19: um estudo de caso para o município de Belo Horizonte – MG**
Determinants of the COVID-19 recovery rate: a case study for the municipality of Belo Horizonte – MG
Sinara da Silva Anastácio, Lídia Bolina Silveira, Adriano Provezano Gomes
- 356 **Carta de Agradecimento**
Thank you letter

Insegurança jurídica

Juridical insecurity

Nós que lidamos com farmacoconomia e trabalhamos no sistema de saúde privado brasileiro vivemos uma era de grandes incertezas regulatórias. Temos medida provisória (MP) alterando o rito de renovação do ROL da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) – alteração essa inegavelmente urgente e necessária –, que deve ser votada até fevereiro do próximo ano, sob o risco de caducar; projeto de lei (PL nº 6.330) a respeito da cobertura pelos planos de saúde da quimioterapia administrada por via oral, cujo veto nos surpreendeu a quase todos e cuja discussão deve ser pautada para as próximas semanas no meu vizinho Congresso Nacional (tenho ouvido, de diversas fontes, previsões absolutamente distintas a respeito do desfecho); e, submersas na nossa complexa hierarquia legal, finalmente, as resoluções normativas, a saber: RN nº 465, com a última atualização do ROL de procedimentos da ANS, e RN nº 470, com o respectivo rito de atualização do ROL, com alguns artigos anulados (temporariamente, até a data) pela supracitada MP. Isso sem falar na discussão polêmica que ocorre nos dias atuais, no Superior Tribunal de Justiça, a respeito da natureza desse documento: seria o referencial exemplificativo ou taxativo? Ou ficaremos, ali, salomonicamente, no meio do caminho?

Era bem complicado justificar, do ponto de vista ético, a atualização bianual do ROL da ANS. Isso atrasava de maneira inexplicável o acesso de muitos pacientes a algumas tecnologias altamente eficazes. Evidentemente, não estou me esquecendo de que um processo dinâmico é altamente complexo, demandando recursos e pessoal qualificado. Mas, se queremos ter uma agência eficiente em avaliação de tecnologias em saúde, é assim que precisa ser feito. Ou os usuários, última instância de todo o nosso trabalho, nunca vão estar satisfeitos.

Então, esses movimentos são, sim, compreensíveis. É importante dizer, também, que nosso processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) evoluiu muito nos últimos anos. Mas isso não quer dizer que não precisa mais evoluir. Ao contrário, ainda há muito trabalho a ser feito.

E esse Jornal quer, e muito, colaborar com isso.
Que todos tenham uma boa leitura!

Marcos Santos, MD PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Abordagens do monitoramento do horizonte tecnológico e prospecção tecnológica em dispositivos médicos

Approaches to horizon scanning and technological prospecting in medical devices

Fotini Santos Toscas¹

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p236-41

Palavras-chave:

avaliação da tecnologia biomédica, complexo econômico-industrial da saúde, acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde, gestão de ciência, tecnologia e inovação em saúde

Keywords:

technology assessment, biomedical, health economic-industrial complex, access to essential medicines and health technologies, health sciences, technology, and innovation management

RESUMO

Objetivo: Pretendeu-se abordar os principais tópicos, relevância e particularidades em estudos de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e Prospecção Tecnológica aplicados a dispositivos médicos, na perspectiva de sistema de saúde inclusivo e universal. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas agências internacionais de avaliação de tecnologias e consulta nas estruturas regulatórias de programas de MHT em dispositivos médicos. Também foi realizada busca na literatura com os normativos vigentes relativos a políticas, programas e ferramentas destinados à gestão de tecnologias em saúde e prospecção tecnológica, além de pesquisa em sítios eletrônicos especializados e documento com experiência internacional. **Resultados:** Os recentes relatórios de recomendações, emitidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde, nas avaliações de produtos para a saúde, passaram a contar com seção de MHT. As inovações tecnológicas disruptivas, sendo por inovações próprias dos dispositivos ou decorrentes do seu uso nos serviços de saúde, são ponderadas nos programas de monitoramento tecnológico para informar os tomadores de decisão. **Conclusão:** Os estudos de MHT e prospecção tecnológica são de caráter participativo, de modo a envolver todos os atores interessados. Para estudos tendo como o objeto os dispositivos médicos, a ampla participação e estudos colaborativos são fundamentais para garantir consistência e credibilidade e evitar duplicidade de esforços. Fomentar a sinergia dos trabalhos conjuntos das estruturas dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) e do Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) pode colaborar na elaboração de estudos de MHT e prospecção tecnológica de dispositivos médicos, antecipar demandas e identificar oportunidades que possam contribuir na resolutividade e sustentabilidade dos serviços de saúde.

ABSTRACT

Objective: It was intended to address the main topics, relevance and particularities in the studies of Horizon Scanning (HS) and Technological Prospecting in medical devices from the perspective of an inclusive and universal health system. **Methods:** Searches were carried out in international technology assessment agencies, consultation in regulatory structures the programs of the HS in medical devices. Search the literature with current regulations on policies, programs and tools for the management of health technologies and technological prospecting. In addition to research on specialized websites and document with international experience. **Results:** The recent recommendation reports, issued by the National Commission for the Incorporation of Health Technologies, in the evaluations of health products now have a HS section. Disruptive technological innovations, whether due to innovations inherent to devices or arising from their use in health services, are considered in technological monitoring programs to inform decision makers.

Recebido em: 15/07/2021. Aprovado para publicação em: 11/10/2021.

1. Pesquisadora Científica do Centro de Tecnologias de Saúde para o Sistema Único de Saúde (SUS) do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Centro de Tecnologias de Saúde para o Sistema Único de Saúde (SUS) do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Não houve.

Conflitos de interesse: Não houve.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve.

Autor correspondente: Fotini Santos Toscas. Rua Santo Antônio, 590, Bela Vista, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01314-000.

Telefone: (11) 3116-8500. E-mail: fotini.toscas@isaude.sp.gov.br

Conclusion: HS studies and technological prospecting are participatory, in order to involve all interested actors. For studies focusing on medical devices, broad participation and collaborative studies are essential to ensure consistency, credibility and avoid duplication of effort. Fostering the synergy of joint work between the NATS and NIT structures can collaborate in the preparation of studies on HS and technological prospecting for medical devices, anticipate demands and identify opportunities that can contribute to the resoluteness and sustainability of health services.

Introdução

O futuro requer estratégia. Em um sistema de saúde inclusivo e universal, essa estratégia é um ponto nevrálgico. As decisões em saúde requerem subsídios que comportem uma visão de futuro que antecipe necessidades e identificação das oportunidades, além de reduzir incertezas. Nessa esteira, os estudos de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e de Prospecção Tecnológica têm se destacado como instrumentos preciosos para subsidiar decisões em saúde.

Em 2008, por meio da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu no Art. 84 que a construção da agenda de Prioridade em Pesquisa em Saúde deve estar voltada para o esforço de prospecção, no sentido de adiantar-se às necessidades de novos conhecimentos exigidos pela transformação rápida e permanente do mundo moderno (Brasil, 2008).

Já em 2010, o MS publicou a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) definindo o monitoramento como processo sistemático e contínuo de acompanhamento do uso da tecnologia, visando à obtenção de informações em tempo oportuno para subsidiar a tomada de decisão, relativas à substituição, ao abandono ou à ampliação de cobertura (Brasil, 2010). Cabe destacar a importância dos estudos de MHT em qualquer fase do ciclo de vida tecnológica.

Recentemente, o MS publicou o “Manual metodológico para identificação e avaliação de tecnologias novas e emergentes em saúde”, definindo o monitoramento do horizonte como a identificação sistemática de novas e emergentes tecnologias em saúde com potencial para impactar a saúde, os serviços de saúde e/ou a sociedade. Os métodos utilizados também podem identificar tecnologias de saúde que estão se tornando obsoletas (EuroScan International Network, 2019).

Cabe destacar o Art. 33 do Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, que aprova a Estrutura Regimental do MS, com as competências de coordenação de ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor da saúde para a antecipação de demandas de incorporação e para a indução da inovação tecnológica e da coordenação de ações de monitoramento e a avaliação da efetividade das tecnologias incorporadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Para tanto, o MS conta com o apoio dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) nas elaborações dos estudos de MHT.

No campo do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS), as ações de MHT são cruciais para o estabelecimento e o monitoramento dos produtos de interesse para o SUS, como a publicação de uma lista de produtos estratégicos, que busca promover a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS, com a redução da dependência externa e a vulnerabilidade produtiva e tecnológica do país, assim como minimizar os vazios assistenciais decorrentes de vazios tecnológicos.

Estudo de Rezende *et al.* (2019) discutiu a necessidade da reformulação dos critérios para elaboração da lista de produtos estratégicos do SUS, contemplando, entre outros, a análise para identificar produtos estratégicos de futuro e a inclusão da avaliação de horizonte tecnológico. O estudo também discute a periodicidade da publicação da lista.

Os estudos de MHT no CEIS encontram aderência também como orientadores para ações de fomento em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) e na aplicação de ferramentas do uso de compra governamental, como os estabelecimentos de acordos de compensação tecnológica.

Atente-se ao Marco de Ciência, Tecnologia e Inovação – Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016 –, que estabelece que são competências do Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT), entre outras, desenvolver estudos de prospecção tecnológica e de inteligência competitiva no campo da propriedade intelectual, de forma a orientar as ações de inovação da Instituição de Ciência e Tecnologia.

Tigre e Kupfer (2004) definem a prospecção tecnológica como uma maneira disciplinada de mapear futuros desenvolvimentos científicos e tecnológicos que poderão influenciar de forma considerável uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo, bem como mostrar o que poderá ter êxito em termos de inovação tecnológica. Assim, os NITs assumem papel de relevância nos sistemas de inovação em saúde.

Santos *et al.* (2004) reforçam que nenhum método, técnica ou ferramenta conseguirá trazer, isoladamente, respostas adequadas para todas as questões complexas que estão envolvidas no debate e modelagem do futuro. É preciso, portanto, conhecer e usar adequadamente todo o conjunto de métodos e técnicas hoje disponíveis, selecionando os mais adequados em cada caso. Outro ponto importante é o caráter participativo que deve ter cada exercício prospectivo, de modo a envolver todos os atores interessados, de preferência, desde o início do processo, garantindo os esforços de coordenação, consistência e credibilidade aos resultados.

Paranhos e Ribeiro (2018) destacam que, atualmente, o enfoque da prospecção tecnológica por meio de patentes está voltado, sobretudo, para a busca de anterioridade e monitoramento. Os estudos em bases de dados de patentes permitem identificar os inventores, os países onde a tecnologia está protegida e o requerente que realizou o primeiro depósito de patente. Tais abordagens contribuem para inferir o grau de interesse em determinado setor tecnológico no período analisado, bem como reconhecer as empresas titulares, identificando os prováveis concorrentes ou potenciais parceiros e as redes de parcerias.

Além das pesquisas em base de patentes, as bases de dados com registros de ensaios clínicos são altamente demandadas para busca de informações tecnológicas.

Tendo em vista as características de complementariedade, é oportuna e notória a sinergia dos trabalhos conjuntos dos NATS e do NIT.

Particularidades do setor de dispositivos médicos

Atualmente é praticamente impossível pensar na assistência médica sem o uso de dispositivos médicos. A relação médico-paciente tem sido mediada, quando não monopolizada, pelo uso dessas tecnologias médicas (Toscas & Toscas, 2015).

De acordo com o Relatório de Gestão de 2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a quantidade de pedidos de regularização de novos produtos que teve decisão da agência foi de aproximadamente 9,1 mil itens, desconsiderando a multiplicidade de modelos de um mesmo produto, distribuídos da seguinte forma: 400 implantes ortopédicos, 5,9 mil materiais de uso em saúde, 1,5 mil dispositivos de diagnóstico *in vitro* e 1,3 mil equipamentos de uso em saúde. Desses, a quantidade de produtos autorizados para comercialização chegou a aproximadamente 7,8 mil, sem contar a multiplicidade de modelos de um mesmo produto, assim distribuídos: 200 implantes ortopédicos, 5 mil materiais de uso em saúde, 1,4 mil dispositivos de diagnóstico *in vitro* e 1,2 mil equipamentos de uso em saúde.

Gadelha (2013) ressalta o papel da indústria de equipamentos médicos, tanto por seu potencial de inovação – que incorpora fortemente os avanços associados ao paradigma microeletrônico – quanto pelo impacto que exerce sobre os serviços, por representar uma fonte constante de mudanças nas práticas assistenciais, trazendo permanentemente para o debate a tensão entre a lógica da indústria e a lógica sanitária.

Ainda que o valor movimentado seja cerca de um terço daquele do setor farmacêutico, a área de dispositivos médicos se distingue da área farmacêutica pela vasta heterogeneidade de plataformas tecnológicas simultaneamente utilizadas, assim como pela mão de obra empregada, substancialmente maior. As inovações tecnológicas são constantes, em especial nos dispositivos com maior densidade

tecnológica. Destacam-se também os curtos intervalos entre horizontes tecnológicos do setor. A dinâmica de inovação, no desenvolvimento dos produtos para saúde, apresenta ciclo de vida tecnológico cada vez mais curto, aproximadamente entre 18 e 24 meses, acarretando a obsolescência e o descarte precoces. (Toscas & Nascimento, 2017).

Por suas características peculiares, como dinâmica de inovação e pluralidade de gamas de dispositivos médicos com significativas heterogeneidades, desde os mais simples com baixa densidade tecnológica até os dispositivos de alta complexidade tecnológica, os estudos de MHT e prospecção tecnológica devem considerar as especificidades do setor.

O encurtamento da vida útil tecnológica, com sucessivas atualizações entre as versões dos dispositivos médicos, pode resultar em desfechos clínicos e custos distintos. Além disso, outra diferença significativa, quando comparado ao setor farmacêutico, é que os ciclos de vida tecnológica dos fármacos são únicos e lineares até o desuso, enquanto no setor de dispositivos médicos os processos de PD&I não são necessariamente unidirecionais, apresentando novas versões mesmo quando no auge da difusão e ampla utilização. Assim, os estudos podem acabar por utilizar dados e evidências de versões anteriores, a depender do início e do término de sua elaboração.

Ressalta-se que os estudos em dispositivos, além das particularidades e especificidades do dinamismo do setor, possuem maior fragilidade em seus estudos primários, principalmente por se constituírem em estudos clínicos mais recentes, aliado ao fato de que o tempo para lançamento de algumas versões de atualizações tecnológicas pode ser menor que a duração dos ensaios clínicos. Os estudos são tradicionalmente de padrão metodológico inferior, pelo menos quando comparados com os medicamentos, e ainda são frequentemente influenciados por problemas, incluindo dificuldades no processo de cegamento, problemas com a curva de aprendizado e dependência de processos hospitalares (Pongiglione *et al.*, 2021). A geração de evidências clínicas, especialmente as comparativas, é muito esparsa para dispositivos médicos em geral (Naci *et al.*, 2020).

Em atenção ao dinamismo do setor de dispositivos médicos, com inovações constantes e novos regimentos sanitários, são necessários esforços conjuntos para a realização dos estudos de MHT e prospecção tecnológica.

Métodos

Foram realizadas buscas nas agências internacionais de avaliação de tecnologias e consulta nas estruturas regulatórias de programas de MHT em dispositivos médicos, assim como busca na literatura com os normativos vigentes relativos a políticas, programas e ferramentas destinados à gestão de tecnologias em saúde e prospecção tecnológica.

Por meio de consultas ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde

(Conitec) foram verificados os documentos e estudos de MHT. Também foi analisado o Relatório Anual de Gestão da Anvisa e consultado o portal eletrônico do ClinicalTrials.

Entre os principais documentos analisados neste estudo, está o Relatório Final do projeto “Sistema de monitoramento do Programa Nacional de Dispositivos Médicos HTA (PRONHTA)” da Agência Nacional de Serviços Regionais de Saúde (Agenas) como experiência internacional.

Resultados e discussões

Nas avaliações de produtos para a saúde, os recentes relatórios de recomendações, emitidos pela Conitec, passaram a contar com seção de MHT, apresentando estudos que apontam tecnologias em desenvolvimento ou recém-registradas nas agências sanitárias para a condição clínica abordada. Em consulta ao sítio eletrônico da Conitec, foram verificados outros tipos de estudos de MHT, sendo: i) alertas que avaliam tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica; e ii) informes que detalham o cenário potencial de tecnologias em desenvolvimento clínico ou recém-registradas nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica.

Quanto aos dados de pesquisa clínica em dispositivos médicos, em consulta ao sítio eletrônico do ClinicalTrials com o termo “*medical devices*” no “*Brazil*”, foram identificados 1.225 registros. Já os dados publicados de anuência de ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos pela Anvisa, no período de 2016 até 2019, demonstram que 13 estudos foram aprovados. Cabe destacar que a anuência se aplica a todos os ensaios clínicos com dispositivos médicos cujo desenvolvimento clínico será totalmente ou em parte realizado no Brasil, para fins de registro.

Diante da heterogeneidade e da ampla gama de dispositivos médicos, além da escassez de informações em bases de dados de ensaios clínicos, há no mercado uma base de dados comerciais especializada por segmentos, tais como os Equipamentos Médico-assistenciais (EMA) e as Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME). Assim, deve-se identificar e reconhecer as necessidades e demandas para delimitar o foco para as seleções de dados que contribuem no processo decisório e manutenção de banco de dados.

As inovações tecnológicas disruptivas, sendo por inovações próprias dos dispositivos ou decorrentes do seu uso nos serviços de saúde e práticas assistenciais, são ponderadas nos programas de monitoramento tecnológico para informar os tomadores de decisão. Como exemplo, há estudos disponíveis em países como Bélgica, Austrália, Estados Unidos da América e Canadá para dispositivos personalizados produzidos por meio de impressão em 3D. Para essas tecnologias com inovação disruptiva, são verificados estudos com abordagens sobre a rota tecnológica empregada, e não necessariamente sobre a condição clínica e/ou terapêutica, além de caminhos regulatórios complexos que podem afetar o horizonte de disponibilidade da tecnologia.

A experiência do Hospital Alemão Oswaldo Cruz relatada no livro “Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: Avanços e Desafios”, publicado em 2018 pelo MS, indicou que no contexto hospitalar há mais demanda para monitoramento de dispositivos médicos, equipamentos, testes diagnósticos e procedimentos clínicos e organizacionais do que de medicamentos. Isso é importante, pois há diferenças na dinâmica das fases do ciclo de vida dessas tecnologias, quando comparadas aos medicamentos, o que impacta, por exemplo, o prazo para registro e disponibilização no mercado (Brasil, 2018).

A experiência italiana com o projeto “Sistema de Monitoramento do Programa Nacional de Dispositivos Médicos HTA (PRONHTA)”, realizado em 2018 e coordenado pela Agenas, propôs-se a abordar novas áreas de colaboração em rede para a avaliação preventiva e de impacto das medidas de alocação/disposição de recursos tecnológicos, a introdução de modelos organizacionais inovadores (por exemplo, telemedicina ou formas alternativas de prestação de serviços) e a implementação dos resultados da avaliação, por meio do desenvolvimento e da colaboração para do Programa Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde para dispositivos médicos (Agenas, 2018).

O PRONHTA respondeu à necessidade de evitar a duplicação de avaliações de tecnologias que geram diferenças no acesso às tecnologias inovadoras, desenvolvendo um sistema integrado que permite às regiões participar e apoiar o sistema de governança nacional no setor de dispositivos médicos, aumentando também a capacidade de responder ao crescente número de solicitações e compartilhando produtos técnico-científicos robustos. Em particular, pretendeu-se experimentar no contexto italiano a transferência de uma abordagem de avaliação capaz de abordar todas as fases do ciclo de vida da tecnologia (da pesquisa à obsolescência) e desenvolver métodos de implementação na prática regional e empresarial que levassem em conta a análise de contexto, adaptando ao contexto italiano ferramentas e práticas desenvolvidas e validadas em nível internacional (Agenas, 2018).

Na execução do Projeto, foi adotado modelo com definição de cinco categorias de benefícios que as pesquisas em saúde poderiam gerar:

- a) Geração de conhecimento;
- b) Benefícios para pesquisas futuras e para o uso de pesquisas: i) melhorar a determinação de objetivos para pesquisas futuras; ii) desenvolver as habilidades gerais necessárias para pesquisa e habilidades de pessoal; iii) desenvolver uma habilidade crítica e usar a pesquisa existente de forma adequada;
- c) Benefícios políticos e administrativos: i) melhorar as bases de informação que apoiem a tomada de decisões políticas e executivas; ii) outros benefícios políticos decorrentes da atividade de pesquisa;
- d) Benefícios para o setor da saúde: i) redução de custos na prestação dos serviços existentes;

ii) melhorias qualitativas no processo de prestação de serviços; iii) aumento da eficácia dos serviços (por exemplo, melhoria da saúde); iv) justiça (por exemplo, melhor alocação de recursos e acessibilidade);

- e) Benefícios econômicos mais amplos: i) maiores benefícios econômicos derivados da exploração comercial de inovações derivadas de pesquisa e desenvolvimento; ii) benefícios econômicos de uma força de trabalho saudável e dias de trabalho reduzidos.

Cabe destacar que a iniciativa esteve relacionada com as atividades da Sala de Controle (CR), instituída no MS italiano em julho de 2015 e em continuidade com as inúmeras atividades realizadas de apoio ao desenvolvimento e partilha de competências de avaliação nas regionais e sediadas na experiência científica e de gestão do conhecimento adquirida em colaborações nacionais e internacionais para a produção de avaliações conjuntas de tecnologias de saúde (EUnetHTA – www.eunetha.eu) e na implementação da Directiva Europeia 24/2011. O trabalho do CR fez interface com o da Mesa de Inovação elaborada pelo MS italiano para o envolvimento de várias categorias de *Stakeholders*, a fim de sugerir propostas relativas à introdução da inovação no setor dos dispositivos médicos e ao desinvestimento (Agenas, 2018).

Conclusão

De forma geral, os estudos de MHT e prospecção tecnológica são de caráter participativo, de modo a envolver todos os atores interessados. Para estudos que tenham como objeto os dispositivos médicos, a ampla participação e estudos colaborativos são fundamentais para garantir consistência e credibilidade e evitar duplicidade de esforços.

Em tempo, a *EuroScan International Network* (Euroscan) designou um grupo de ação em dispositivos médicos para coletar evidências de tais itens em todo o mundo. A busca pretende encontrar dispositivos médicos inovadores por indicação de uso e infraestrutura, assim como localizar as melhores ferramentas de conhecimento disponíveis para melhorar o reconhecimento, a priorização e a disseminação do conhecimento atualizado (Euroscan, 2021).

Fomentar a sinergia dos trabalhos conjuntos das estruturas dos NATS e do NIT pode colaborar na elaboração de estudos de MHT e prospecção tecnológica de dispositivos médicos, antecipar demandas e identificar oportunidades que possam contribuir na resolutividade e sustentabilidade dos serviços de saúde.

Referências bibliográficas

- Agenas. Relazione Finale. Sistema di monitoraggio del Programma Nazionale HTA dei Dispositivi Medici. [Internet]. [cited 2021 Jul]. Available from: <https://www.agenas.gov.it/aree-tematiche/hta-health-technology-assessment/hs-horizon-scanning>.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. [cited 2021 Jul]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/produtos-para-a-saude/ensaios-clinicos-com-dispositivos-medicos-aprovados-pela-anvisa.pdf>.
- Brasil. Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções de confiança, transforma funções de confiança e substitui cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores – DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo – FCPE.
- Brasil. Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016, que dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e altera a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei nº 6.815, de 19 de agosto de 1980, a Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, a Lei nº 12.462, de 4 de agosto de 2011, a Lei nº 8.745, de 9 de dezembro de 1993, a Lei nº 8.958, de 20 de dezembro de 1994, a Lei nº 8.010, de 29 de março de 1990, a Lei nº 8.032, de 12 de abril de 1990, e a Lei nº 12.772, de 28 de dezembro de 2012, nos termos da Emenda Constitucional nº 85, de 26 de fevereiro de 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil: avanços e desafios/Ministério da Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 71p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. 44p. (Série B. Textos Básicos em Saúde)
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. 1ª ed., 1ª reimpr. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 48p. (Série B. Textos Básicos em Saúde)
- Brasil. Relatório de Gestão Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Monitoramento de Tecnologias. [Internet]. [cited 2021 Jul]. Available from: <http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias>.
- EuroScan International Network, A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, 2014, EuroScan International Network: Birmingham. Editado por Dra. Sue Simpson, Secretária da EuroScan. Tradução para o português pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde e convidadas. Outubro/2019.
- EuroScan International Network. Medical Device Action Group. [Internet]. [cited 2021 Jul]. Available from: <https://euroscan.org/index.php/en/medical-device-group>.
- Gadelha CAG. A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012. p. 105.
- Naci H, Salcher-Konrad M, Kesselheim AS, Wieseler B, Rochaix L, Redberg RF, et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices before approval. *Lancet*. 2020;395(10228):986-97.
- NIH. US. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Internet]. [cited 2021 Jul]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
- Paranhos RCS, Ribeiro NB. Importância da Prospecção Tecnológica em Base de Patentes e seus Objetivos da Busca. *Cadernos de Prospecção*. 2018;11(5):1274-92.
- Pongiglione B, Torbica A, Blommestein H, Groot S, Ciani O, Walker S, et al. Do existing real-world data sources generate suitable evidence for the HTA of medical devices in Europe? Mapping and critical appraisal. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021;37(e62):1-8.

Rezende KS, Silva GO, Albuquerque FC. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: um ensaio sobre a construção das listas de produtos estratégicos. *Saúde Debate*. 2019;43(spe2).

Santos M, Coelho G, Santos DM, Fellows Filho L. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. *Parcerias Estratégicas*. 2004;(19):189-229.

Tigre PB, Kupfer D. *Prospecção Tecnológica*. Rio de Janeiro: Senai; 2004. v. 2.

Toscas FS, Toscas F. Sobrediagnóstico e suas implicações na engenharia clínica. *Rev Bioética*. 2015;23(3):535-41.

Toscas FS, Nascimento MAC. O Ministério da Saúde como indutor da inovação em dispositivos e materiais para saúde. *Avanços e Desafios no Complexo Industrial em Produtos para Saúde*. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. Brasília; Ministério da Saúde; 2017. ID: mis-39347.

Trifluridina/cloridrato de tipiracila no tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático politratados: uma análise de custo-efetividade na perspectiva de pagadores privados no Brasil

Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer perspective in Brazil

Fernando Meton de Alencar Camara Vieira^{1,2}, Ana Paula Ornellas de Souza Victorino^{1,2}, Kelly Borges Araújo^{1,2}, Bianca Oesterreicher³, Pedro Vitor Pereira Lima³, Luciana Calvo Mardegan⁴, Sandro Albuquerque⁴, Juliana Simões Festa de Vasconcellos⁴

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p242-52

Palavras-chave:

câncer colorretal, câncer colorretal metastático, custo-efetividade, farmacoeconomia, trifluridina/cloridrato de tipiracila

Keywords:

colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, cost-effectiveness, pharmacoeconomics, trifluridine/tipiracil Chloridrate

RESUMO

Objetivo: Avaliar a custo-efetividade da trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) em comparação ao melhor cuidado de suporte (sigla em inglês BSC, *best supportive care*) e ao regorafenibe para o tratamento em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) politratados (terceira linha ou linhas posteriores) sob a perspectiva de pagadores privados no Brasil. **Métodos:** Foi construído um modelo de sobrevivência particionado considerando três estados de saúde. A efetividade foi medida em anos-vida ganhos e *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). Os custos foram obtidos a partir da perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro considerando um horizonte temporal de cinco anos. Também foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística para avaliar a robustez do modelo. **Resultados:** A utilização de FTD/TPI pode gerar melhores desfechos clínicos versus BSC e economia de recursos versus regorafenibe. FTD/TPI proporcionou mais 0,098 anos de vida por paciente e uma qualidade de vida incremental de 0,072, comparada ao BSC. Já em relação ao regorafenibe, a FTD/TPI apresentou redução de R\$ 2.088,49 nos custos por paciente e benefícios clínicos com incremento marginal. **Conclusão:** FTD/TPI representa uma opção de tratamento de CCRm custo-efetiva, comparada ao regorafenibe, na perspectiva de pagadores privados no Brasil.

ABSTRACT

Objective: To determine the cost-effectiveness analysis of trifluridine/tipiracil chloridrate (FTD/TPI) compared to best supportive care (BSC) and regorafenib for the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma (mCRC) (3rd line or later lines) in the private payer perspective in Brazil. **Methods:** A partitioned survival model was developed based on three health states. Effectiveness was measured in life-years gained and *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs). Costs were obtained from the perspective of the supplementary healthcare system in Brazil considering a time horizon of five years. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of the model. **Results:** The use of FTD/TPI may generate better clinical outcomes versus BSC and resource savings versus regorafenib. FTD/TPI provided more 0,098 years of life per

Recebido em: 14/07/2021. Aprovado para publicação em: 11/09/2021.

1. Instituto COI de Educação e Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Oncologia Americas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. IQVIA Solutions, Real World Insights, São Paulo, SP, Brasil.
4. Laboratórios Servier, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O projeto foi financiado pelo Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Conflito de interesses: Luciana Mardegan, Sandro Albuquerque e Juliana Festa são funcionários do Laboratórios Servier do Brasil. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

Autor correspondente: Juliana Festa. Estrada dos Bandeirantes, 4.211, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22775-113. E-mail: juliana.festa@servier.com

patient and an incremental quality of life of 0,072 compared to BSC. Regarding regorafenib, FTD/TPI provided a cost reduction of R\$ 2.088,49 per patient and similar clinical benefits. **Conclusion:** FTD/TPI represents a cost-effective treatment option for mCRC compared to regorafenib from the perspective of the supplementary healthcare system in Brazil.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais incidente no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de próstata e mama (WHO, 2020). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimam-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.540 casos de CCR em homens e 20.470 em mulheres (INCA, 2020). Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,64 e 19,03 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2020). Em 20 anos, o número de novos casos e de mortes relacionadas ao CCR poderá quase duplicar (WHO, 2020). Atualmente, a estimativa do número de mortes em 2020 é de 25.500, podendo chegar a 47.500 óbitos por CCR no Brasil em 2040 (WHO, 2020).

O câncer colorretal metastático (CCRm) é o estágio avançado da doença, em que, muitas vezes, não é possível realizar a ressecção do tumor. Nesses casos, o tratamento deve ser realizado de forma contínua, com o objetivo de prolongar a sobrevida, diminuir os sintomas relacionados ao tumor, postergar a progressão da doença e manter a qualidade de vida dos pacientes (Van Cutsem *et al.*, 2014). Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástase no momento do diagnóstico e cerca de 50% apresentarão metástase durante o curso da doença, contribuindo para uma elevada taxa de mortalidade relacionada a esse tipo de câncer (Van Cutsem *et al.*, 2014).

Dos pacientes com CCRm, apenas 28% recebem tratamento em terceira linha (Abrams *et al.*, 2014) e, embora a doença esteja em um estágio mais avançado, esses pacientes ainda estão aptos a receber tratamento, sendo fundamental uma opção terapêutica adequada e otimizada para essa fase (Chibaudel *et al.*, 2012; Heiman *et al.*, 2014).

No Brasil, o tratamento de CCRm no Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta limitações em relação à disponibilidade de tratamentos além da quimioterapia tradicional. Em 2019, apenas 1% dos tratamentos farmacológicos utilizados para CCRm no SUS não utilizaram esquemas clássicos de quimioterapia. Já no sistema de saúde suplementar, 76% dos tratamentos utilizados incluíram outros tipos de terapias, como anti-VEGF e anti-EGFR (Interfarma, 2019).

Trifluridina/cloridrato de tipiracila (FTD/TPI) (Lonsurf®) e regorafenibe (Stivarga®) são medicamentos orais que podem ser usados após a segunda linha de tratamento para CCRm, depois que o paciente se tornou refratário ou intolerante ao tratamento-padrão. Ambos são recomendados pelas diretrizes internacionais de tratamento do CCRm da *European*

Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO, 2016; Van Cutsem *et al.*, 2014) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2018). De acordo com a diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para câncer de cólon avançado, os tratamentos recomendados em terceira ou quarta linha em pacientes com a doença irressecável, independentemente do tipo de mutação RAS/BRAF, são regorafenibe e FTD/TPI (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2021). Esses medicamentos foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2017, 2020), *European Medicines Agency* (EMA, 2019a; EMA, 2019b) e *Food and Drug Administration* (FDA, 2015, 2016). No contexto das agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde, somente FTD/TPI foi aprovado e recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para pacientes com CCRm tratados previamente (NICE, 2015, 2016).

FTD/TPI é um medicamento antineoplásico oral e imunomodulador composto por trifluridina, substância análoga da timidina, um nucleosídeo-base, e cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (Anvisa, 2020). A trifluridina é incorporada ao DNA, o que resulta em efeitos antitumorais. O cloridrato de tipiracila é um inibidor da timidina fosforilase, o que diminui a degradação da trifluridina, prologando o seu efeito (Fukushima *et al.*, 2000). FTD/TPI demonstrou benefício na sobrevida global estatisticamente significativo, em comparação ao placebo, com sobrevida global mediana de 7,2 meses *versus* 5,2 meses. Também foi apresentada redução do risco de morte em 31% com o uso de FTD/TPI em relação ao placebo: *hazard ratio* (HR) de 0,69 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,59 a 0,81). Em um ano, a taxa de sobrevida foi de 27,1% para FTD/TPI (IC de 95%: 23,3% a 30,9%) e de 16,6% para placebo (IC de 95%: 12,4% a 21,4%) (Van Cutsem *et al.*, 2018).

O regorafenibe é um agente antineoplásico oral que bloqueia as multiproteínas quinases envolvidas na angiogênese tumoral, oncogênese, metástase e imunidade tumoral (Anvisa, 2017; Schmieder *et al.*, 2014). O regorafenibe apresentou benefício estatisticamente significativo na sobrevida global mediana em meses de 6,4 *versus* 5,0 para placebo (HR: 0,774; IC de 95%: 0,64 a 0,94) e uma sobrevida livre de progressão significativamente mais longa, quando comparado ao placebo, com uma mediana em meses de 1,9 *versus* 1,7, respectivamente (HR: 0,494; IC de 95%: 0,42 a 0,58) (Grothey *et al.*, 2013).

Embora tanto regorafenibe quanto FTD/TPI sejam recomendados nas diretrizes de tratamento para CCRm, existe uma preocupação com relação à custo-efetividade na

perspectiva privada brasileira, já que os estudos internacionais de custos desenvolvidos sob a perspectiva de outros países não podem ser extrapolados para o cenário brasileiro de maneira fidedigna. Ambos os medicamentos ainda não estão aprovados no Rol de Procedimentos do sistema de saúde suplementar, sendo disponibilizados aos beneficiários por meio de deliberação ou decisão de incorporação voluntária de operadoras de saúde. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a custo-efetividade de FTD/TPI no tratamento de pacientes com CCRm que tenham sido tratados previamente com terapias disponíveis, como fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR, ou não são considerados candidatos para essas terapias, em comparação com opções disponíveis para pacientes nessa linha terapêutica (ou seja, melhor cuidado de suporte [sigla em inglês BSC – *best supportive care*] e regorafenibe), na perspectiva de pagadores privados no Brasil.

Métodos

Estrutura do modelo

Foi construído um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva de pagadores do sistema de saúde privado brasileiro por meio do Microsoft Excel®, utilizando uma abordagem de sobrevivida particionada com ciclos diários e considerando três estados de saúde: pré-progressão, pós-progressão e óbito. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 1 e as setas representam possíveis transições por meio dos estados de saúde do modelo.

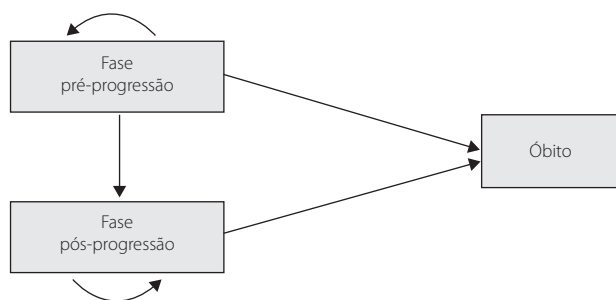


Figura 1. Estrutura do modelo.

As análises de custo-efetividade foram realizadas em tratamentos estratégicos na perspectiva da saúde privada no Brasil: (1) FTD/TPI foi baseado na área de superfície corporal com uma dose inicial em adultos de 35 mg/m²/dose, duas vezes ao dia, nos dias 1 e 5 e nos dias 8 e 12 de cada ciclo de 28 dias (Anvisa, 2020); (2) regorafenibe 160 mg (quatro comprimidos de 40 mg) uma vez ao dia durante três semanas, seguido por uma semana sem terapia, em ciclo de 28 dias (Anvisa, 2017); e (3) BSC, cuidados paliativos sem medicamentos anticâncer.

Um horizonte temporal de cinco anos foi usado no modelo (ou seja, os custos e os resultados para os pacientes

foram considerados até cinco anos após a início do tratamento). Esse horizonte temporal se propõe a refletir a jornada do paciente; após esse período, assumiu-se que mais de 99% dos pacientes já teriam evoluído a óbito em cada braço de tratamento, e posterior extrapolação dos resultados do modelo foi considerada desnecessária para a tomada de decisão.

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde do Brasil, 2014). Os custos foram considerados na moeda local (R\$).

Este estudo levou em consideração os custos médicos diretos, incluindo aquisição de medicamentos, custos com cuidados paliativos e custo de utilização de recursos e exames de monitoramento. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise (Ministério da Saúde do Brasil, 2014).

Os resultados no modelo foram apresentados na forma de razão custo-efetividade incremental (RCEI) e razão custo-utilidade incremental (RCUI), detalhando os custos, anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-Adjusted Life Years* – QALY). QALYs é um resultado combinado para descrever o benefício acumulado do tratamento que leva em consideração tanto o tempo de vida (apresentado como LYs) quanto a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), ajustando o tempo de vida de acordo com a QVRS derivada.

Dados clínicos de eficácia

Utilizando uma coorte hipotética de 1.000 pacientes, o modelo calculou a proporção de pacientes em cada estado de progressão da doença com base nas curvas de sobrevivida dos estudos RECURSE (Mayer *et al.*, 2015) e CORRECT (Grothey *et al.*, 2013). O estudo RECURSE, de fase 3, randomizado e duplo-cego, comparou FTD/TPI e placebo no tratamento de pacientes com CCRm refratários a, no mínimo, dois tratamentos de quimioterapia convencional, com progressão tumoral dentro de seis meses da última administração de terapia adjuvante ou dentro de três meses após a última administração, ou, ainda, descontinuação por eventos adversos (Mayer *et al.*, 2015). O estudo CORRECT, de fase 3, randomizado e duplo-cego, analisou pacientes com CCRm tratados com regorafenibe ou placebo após terem recebido terapia-padrão e apresentado progressão tumoral dentro de três meses após a última administração ou terem descontinuado por eventos adversos (Grothey *et al.*, 2013).

Na ausência de estudos clínicos randomizados de comparação direta (*head-to-head*) para avaliação de FTD/TPI e de regorafenibe, foram adotados os resultados de comparação indireta entre FTD/TPI e regorafenibe, estimados por meio do método de Bucher (Bucher *et al.*, 1997). Esse método foi

utilizado previamente em análises de custo-efetividade internacionais desenvolvidas por Bullement *et al.* (Bullement *et al.*, 2018), publicada na *Clinical Colorectal Cancer*, e Kashiwa *et al.* (Kashiwa & Matsushita, 2020), publicada na *Clinical Therapeutics*. Além disso, o método foi discutido pelo NICE na avaliação de FTD/TPI para CCRm (NICE, 2016), e a agência reportou que, pelo fato de ambos os estudos clínicos de FTD/TPI e regorafenibe (Grothey *et al.*, 2013; Mayer *et al.*, 2015) serem controlados por placebo e não permitirem *cross-over* dos pacientes, não se espera que esse método de comparação esteja enviesado.

As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de FTD/TPI e placebo foram extrapoladas por meio

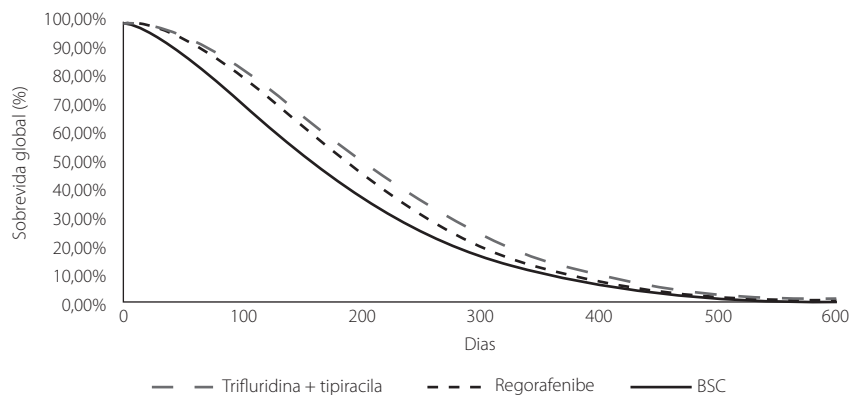
de funções de parametrização, sendo elas lognormal, log-lóístico, exponencial e Weibull. Para ambos os tratamentos, a função adotada foi Weibull, cujo comportamento mais se assemelhou às curvas de Kaplan-Meier, com base em inspeção visual. As curvas de regorafenibe foram estimadas a partir das curvas de FTD/TPI, por meio dos *hazard ratios* calculados pelo Método de Bucher (Tabela 1).

As Figuras 2 e 3 mostram as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos tratamentos utilizados no modelo. Desse modo, o modelo calcula o número de pacientes em cada estado, determinando os benefícios clínicos e custos para FTD/TPI, regorafenibe e BSC ao longo de cada ciclo diário.

Tabela 1. *Hazard ratios* de SG e SLP calculados pelo método de Bucher e retirados dos estudos clínicos

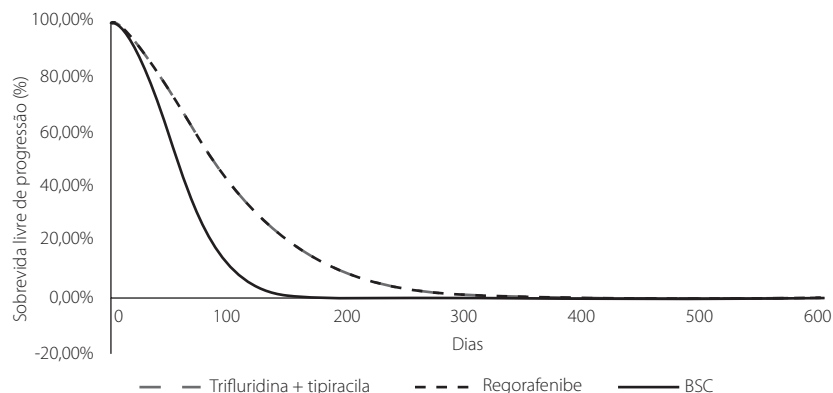
| Parâmetro | Comparação | Média | (IC 95%) | EP | Referência |
|-----------|-----------------|-------|-----------|------|--|
| SG | FTD/TPI vs. BSC | 0,68 | 0,58-0,81 | 0,09 | (Mayer <i>et al.</i> , 2015) |
| | RFB vs. BSC | 0,77 | 0,64-0,94 | 0,10 | (Grothey <i>et al.</i> , 2013) |
| | RFB vs. FTD/TPI | 1,13 | 0,88-1,46 | 0,13 | Calculado por meio do método de Bucher |
| SLP | FTD/TPI vs. BSC | 0,48 | 0,41-0,57 | 0,08 | (Mayer <i>et al.</i> , 2015) |
| | RFB vs. BSC | 0,49 | 0,42-0,58 | 0,08 | (Grothey <i>et al.</i> , 2013) |
| | RFB vs. FTD/TPI | 1,02 | 0,81-1,29 | 0,12 | Calculado por meio do método de Bucher |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*; RFB: regorafenibe; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão; EP: erro-padrão.



BSC: *best supportive care*.

Figura 2. Curva de sobrevida global dos tratamentos avaliados.



BSC: *best supportive care*.

Figura 3. Curva de sobrevida livre de progressão dos tratamentos avaliados.

Dados de utilidade

Para mensuração dos benefícios em qualidade de vida, foram adotados parâmetros de utilidade variáveis com base no estado de saúde do paciente (pré-progressão e pós-progressão). Não houve avaliação de qualidade de vida no estudo clínico RECORDE (Mayer *et al.*, 2015). Por outro lado, o estudo clínico CORRECT avaliou os efeitos do uso de regorafenibe por meio do questionário EQ-5D-3L (Grothey *et al.*, 2013). Segundo esse questionário, na linha de base, pacientes do grupo regorafenibe apresentaram utilidade no valor de 0,73, enquanto pacientes do grupo placebo apresentaram valor de 0,74. Ao final do tratamento, ambos os grupos apresentaram valor de utilidade igual a 0,59, sugerindo semelhante deterioração na qualidade de vida dos pacientes.

Considerando isso, nesse modelo, adotam-se os valores de linha de base, como as utilidades no estado de pré-progressão, e o valor ao final do tratamento, como a utilidade no estado pós-progressão, para regorafenibe e BSC. Dada a ausência de valores de utilidades específicos, as utilidades de FTD/TPI foram assumidas como equivalentes às de regorafenibe nas fases de pré e pós-progressão.

Os anos de vida foram calculados para cada estado de saúde, e a definição do QALYs foi realizada com base na multiplicação da quantidade de anos de vida em cada ciclo pela utilidade de cada tratamento nos estados de pré e pós-progressão da doença.

Dados de custos

Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos associados ao tratamento medicamentoso, ao acompanhamento dos pacientes em tratamento, aos cuidados de fim de vida e ao manejo de eventos adversos.

Para a dosagem, que depende da área de superfície corporal do paciente, considerou-se um paciente de 70 anos de idade (De Campos *et al.*, 2017) e adotou-se uma altura média de 166,9 cm para os homens e de 155,0 cm para as mulheres e um peso médio de 70,3 kg para os homens e de 63,4 kg para as mulheres, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2008). Para a análise, foi considerado que 50% dos pacientes eram do sexo feminino (Instituto Nacional de Câncer, 2019).

FTD/TPI está disponível em embalagens com 20 ou 60 comprimidos contendo 15 mg/7,065 mg e 20 mg/9,420 mg, com um preço por mg de R\$ 12,16 para ambas, considerando um preço de fábrica de 18% de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) (Anvisa, 2021). O regorafenibe é apresentado na forma de comprimido revestido com 40 mg em cartucho com três frascos plásticos contendo 28 comprimidos revestidos cada, com um preço fábrica com 18% de ICMS equivalente a R\$ 4,88 por mg (Anvisa, 2021).

No modelo, também foram considerados exames de monitoramento de acordo com as recomendações da ESMO e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), além das

dispostas no Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC) (Chiorean *et al.*, 2020; ESMO, 2016; Manual de Oncologia Clínica, 2019; Van Cutsem *et al.*, 2014), como exame físico, avaliação laboratorial, tomografia de tórax, abdome e pelve e colonoscopia. O custo e a frequência anual dos exames de monitoramento estão descritos na Tabela 2. No modelo, foram consideradas 16 consultas médicas e 16 consultas multiprofissionais por ano (Rozman, 2018), sendo o custo por consulta equivalente a R\$ 224,90 (Associação Médica Brasileira, 2020).

Também foi levado em consideração o custo de cuidados terminais para pacientes com CCR, referentes aos cuidados paliativos dados a esses pacientes ao final da vida. Dessa forma, foi adotado o custo de R\$ 17.215,47 levando em conta custos referentes a internações, tratamentos paliativos, cirurgias, materiais hospitalares e diárias hospitalares (Rozman, 2018).

O modelo incluiu apenas os eventos adversos de grau maior ou igual a 3, cujas frequências foram extraídas do estudo RECORDE para FTD/TPI e BSC e do estudo CORRECT para regorafenibe (Tabela 2). O RECORDE mostrou que o tratamento com FTD/TPI foi associado a poucos eventos adversos graves, sendo a neutropenia (não febril) o evento mais frequente. Já o tratamento com regorafenibe também foi associado a poucos eventos adversos, apresentando a síndrome de mão-pé como o evento mais observado.

Foram estimados os custos de manejo de eventos adversos de grau maior ou igual a 3, incluindo custos de procedimentos clínicos (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2016), custos complementares de hospitalização (Paloni *et al.*, 2016) e quantidade média de dias de hospitalização estimada de acordo com *expertise* médica. O cálculo do custo total dos eventos adversos foi corrigido pelo IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo) acumulado de julho de 2016 a maio de 2021, equivalente a 22,34% (Banco Central do Brasil, 2021). Com isso, foi realizada uma ponderação entre o custo individual de cada evento adverso e sua respectiva frequência, resultando em um custo ponderado de eventos adversos para cada medicamento avaliado, como mostra a Tabela 3.

Tabela 2. Custo e frequência de exames de monitoramento

| Procedimento | Custo | Frequência anual |
|------------------------------|--------------|------------------|
| Exame físico | R\$ 224,90 | 4 |
| Avaliação laboratorial* | R\$ 206,40 | 4 |
| Tomografia de tórax | R\$ 1.061,85 | 2 |
| Tomografia de abdome e pelve | R\$ 1.524,40 | 2 |
| Colonoscopia | R\$ 2.104,17 | 1 |

*Avaliação laboratorial: hemograma, prova de função hepática e dosagem de antígeno carcinoembrionário. Fonte: Associação Médica Brasileira, 2020; Chiorean *et al.*, 2020; ESMO, 2016; Manual de Oncologia Clínica, 2019; Van Cutsem *et al.*, 2014.

Tabela 3. Frequência, custo total de manejo e custo ponderado de eventos adversos de grau maior ou igual a 3

| Evento adverso | Custo total | Frequência – FTD/TPI (Mayer <i>et al.</i> , 2015) | Frequência – Regorafenibe (Grothey <i>et al.</i> , 2013) | Frequência – BSC (Mayer <i>et al.</i> , 2015) |
|------------------------------------|---------------|--|--|--|
| Alanina aminotransferase elevada | R\$ 478,93 | 2,0% | - | 3,8% |
| Anemia | R\$ 4.561,41 | 18,0% | 2,8% | 3,0% |
| Anorexia | R\$ 9.409,99 | - | 3,2% | - |
| Aspartato aminotransferase elevada | R\$ 478,93 | 4,0% | - | 6,1% |
| Astenia | R\$ 3.275,18 | 3,0% | - | 3,0% |
| Bilirrubina elevada | R\$ 4.241,33 | 9,0% | 2,0% | 11,8% |
| Cefaleia | R\$ 4.128,98 | - | 0,6% | - |
| Creatinina elevada | R\$ 3.324,72 | 0,9% | - | 0,8% |
| Diarreia | R\$ 5.815,48 | 3,0% | 7,2% | 0,4% |
| Dispneia | R\$ 7.749,47 | - | 0,2% | - |
| Disfonia | R\$ 4.881,86 | - | 0,2% | - |
| Dor abdominal | R\$ 6.617,86 | 2,0% | 0,2% | 3,8% |
| Eritrodisestesia palmoplantar | R\$ 2.652,93 | - | 16,6% | - |
| Estomatite | R\$ 5.441,81 | 0,4% | - | - |
| Exantema | R\$ 4.589,10 | - | 5,8% | - |
| Fadiga | R\$ 3.530,12 | 4,0% | 9,6% | 5,7% |
| Febre | R\$ 8.289,13 | 1,0% | 0,8% | 0,4% |
| Fosfatase alcalina elevada | R\$ 2.377,53 | 8,0% | - | 10,7% |
| Hipertensão | R\$ 5.090,25 | - | 7,2% | - |
| Hipofosfatemia | R\$ 8.964,40 | - | 3,8% | - |
| Isquemia cardíaca | R\$ 9.825,93 | 0,2% | - | 0,4% |
| Leucopenia | R\$ 1.118,02 | 21,0% | - | - |
| Mialgia | R\$ 4.044,56 | - | 0,4% | - |
| Mucosite | R\$ 6.456,83 | - | 3,0% | - |
| Náusea | R\$ 3.868,11 | 2,0% | 0,4% | 1,1% |
| Neuropatia sensorial periférica | R\$ 4.864,49 | - | 0,4% | - |
| Neutropenia | R\$ 1.118,02 | 38,0% | - | - |
| Neutropenia febril | R\$ 10.297,66 | 4,0% | - | - |
| Perda de apetite | R\$ 8.212,24 | 4,0% | - | 4,9% |
| Proteinúria | R\$ 3.827,60 | - | 1,4% | - |
| Trombocitopenia | R\$ 9.839,06 | 5,0% | 2,8% | 0,4% |
| Vômito | R\$ 3.868,11 | 2,0% | 0,6% | 0,4% |
| Custo ponderado | | R\$ 4.167,99 | R\$ 3.411,66 | R\$ 2.104,80 |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Análises de sensibilidade

A robustez do modelo foi avaliada por análises de sensibilidade univariada e probabilística. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram variados a partir de seu valor no caso base para seu limite inferior e superior ou, caso esses não estivessem disponíveis, considerando 20% como padrão de variação, com exceção da taxa de desconto de desfechos e custos, que foram variados de 0% a 10%. Já na análise de sensibilidade probabilística, o modelo foi avaliado a partir de 1.000 simulações utilizando a distribuição gamma para a grande maioria dos

parâmetros. A distribuição beta foi utilizada somente nos dados de taxa de desconto, proporção de mulheres e de utilidade.

Resultados

Com base nos dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, foi calculada a distribuição do número de pacientes entre os estados de óbito, pré-progressão e pós-progressão em cada ciclo ao longo do horizonte temporal. A Figura 4 mostra a distribuição dos pacientes no braço de FTD/TPI, regorafenibe e BSC.

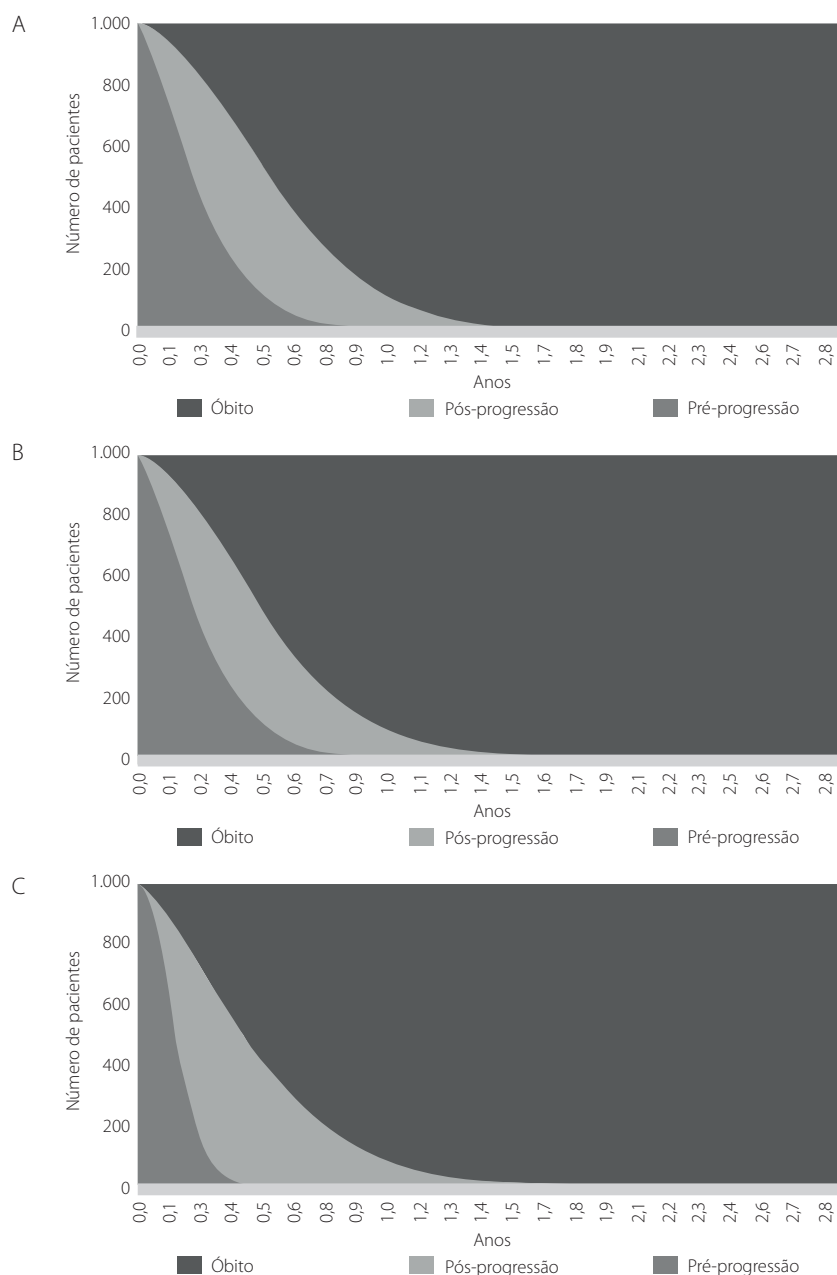


Figura 4. Distribuição dos pacientes no tratamento com (A) FTD/TPI, (B) regorafenibe e (C) BSC.

A Tabela 4 apresenta os anos-vida ganhos por paciente no tratamento com FTD/TPI, regorafenibe e BSC, e a Tabela 5 mostra a composição dos QALYs de cada tratamento nos estados de progressão. FTD/TPI e regorafenibe são superiores ao placebo em relação a anos-vida e QALYs em pacientes com CCRm refratários. O tratamento de CCRm com FTD/TPI proporcionou 0,59 ano-vida e 0,39 QALY por paciente, com regorafenibe foi de 0,55 ano-vida e 0,36 QALY por paciente, enquanto BSC apresentou 0,49 ano-vida e 0,31 QALY. FTD/TPI obteve benefícios clínicos com incremento marginal aos de regorafenibe. Também foram realizados os cálculos dos custos em cada estado de progressão e para os cuidados

terminais da doença (Tabela 6). No âmbito de custos, FTD/TPI demonstrou ser uma opção de tratamento mais econômica do que o regorafenibe, proporcionando uma redução de custos de R\$ 2.088,49 por paciente.

Tabela 4. Composição de anos-vida por paciente

| Composição de anos-vida | BSC | Regorafenibe | FTD/TPI |
|-------------------------|-------|--------------|---------|
| Pré-progressão | 0,162 | 0,268 | 0,271 |
| Pós-progressão | 0,331 | 0,284 | 0,320 |
| Total | 0,493 | 0,552 | 0,591 |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Tabela 5. Composição de QALY por paciente

| Composição de QALY | BSC | Regorafenibe | FTD/TPI |
|--------------------|-------|--------------|---------|
| Pré-progressão | 0,120 | 0,195 | 0,198 |
| Pós-progressão | 0,195 | 0,168 | 0,189 |
| Total | 0,315 | 0,363 | 0,387 |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Dessa forma, a Tabela 7 mostra os resultados do caso base por paciente para todos os medicamentos analisados, apresentando também o custo por ano de vida ganho, custo por QALY e resultados incrementais. Na comparação entre as terapias ativas, os resultados indicam que FTD/TPI pode ser

custo-efetivo em relação a regorafenibe, uma vez que é uma tecnologia de menor custo e com benefícios clínicos de eficácia com incremento marginal.

As Figuras 5 e 6 apresentam os resultados da análise de sensibilidade univariada. Para FTD/TPI em relação ao regorafenibe como comparador (Figura 5), os parâmetros que mais impactaram a análise foram os custos de aquisição dos medicamentos regorafenibe e FTD/TPI. Já para FTD/TPI em relação ao BSC (Figura 6), os parâmetros que mais impactaram foram os dados de utilidade pré e pós-progressão de FTD/TPI. As Figuras 7 e 8 mostram o resultado da análise de sensibilidade probabilística em relação ao regorafenibe e BSC, respectivamente, apresentando o plano de custo-efetividade.

Tabela 6. Composição de custos por paciente

| Composição de custos | BSC | Regorafenibe | FTD/TPI |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Medicamentos (pré-prog.) | - | R\$ 59.317,87 | R\$ 55.877,37 |
| Eventos adversos (pré-prog.) | R\$ 2.104,51 | R\$ 3.411,18 | R\$ 4.167,40 |
| Exames (pré-prog.) | R\$ 1.811,60 | R\$ 2.766,48 | R\$ 2.800,23 |
| Tratamento de suporte (pré-prog.) | R\$ 1.448,34 | R\$ 2.211,74 | R\$ 2.238,73 |
| Pós-progressão | R\$ 5.361,56 | R\$ 4.604,03 | R\$ 5.173,41 |
| Cuidado terminal | R\$ 16.777,97 | R\$ 16.725,52 | R\$ 16.691,20 |
| Total | R\$ 10.726,00 | R\$ 89.036,82 | R\$ 86.948,33 |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

Tabela 7. Resultado do caso base por paciente

| Comparador | Custos | Anos-vida | QALYs | Custo/Ano de vida ganho | Custo/QALY ganho |
|--|---------------|-----------|-------|-------------------------|------------------|
| BSC | R\$ 27.503,97 | 0,493 | 0,315 | R\$ 55.818,51 | R\$ 87.312,78 |
| Regorafenibe | R\$ 89.036,82 | 0,552 | 0,363 | R\$ 161.256,65 | R\$ 245.115,77 |
| FTD/TPI | R\$ 86.948,33 | 0,591 | 0,387 | R\$ 147.118,06 | R\$ 224.846,13 |
| Incremental (regorafenibe vs. FTD/TPI) | -R\$ 2.088,49 | 0,039 | 0,023 | -R\$ 53.734,19 | -R\$ 89.032,78 |
| Incremental (BSC vs. FTD/TPI) | R\$ 59.444,36 | 0,098 | 0,072 | R\$ 604.899,98 | R\$ 829.112,11 |

FTD/TPI: trifluridina/cloridrato de tipiracila; BSC: *best supportive care*.

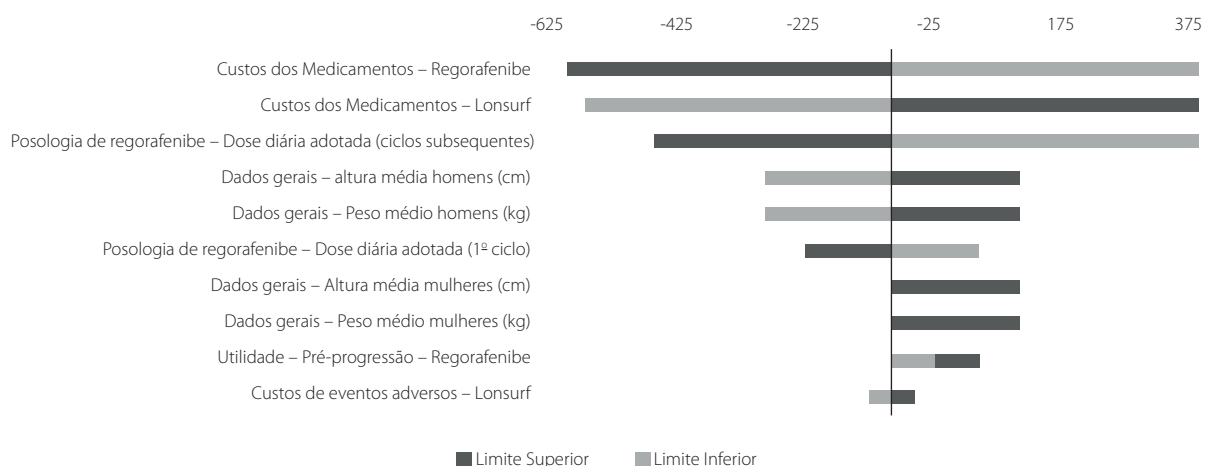


Figura 5. Análise de Sensibilidade Univariada de FTD/TPI em relação ao regorafenibe (em milhares de reais).

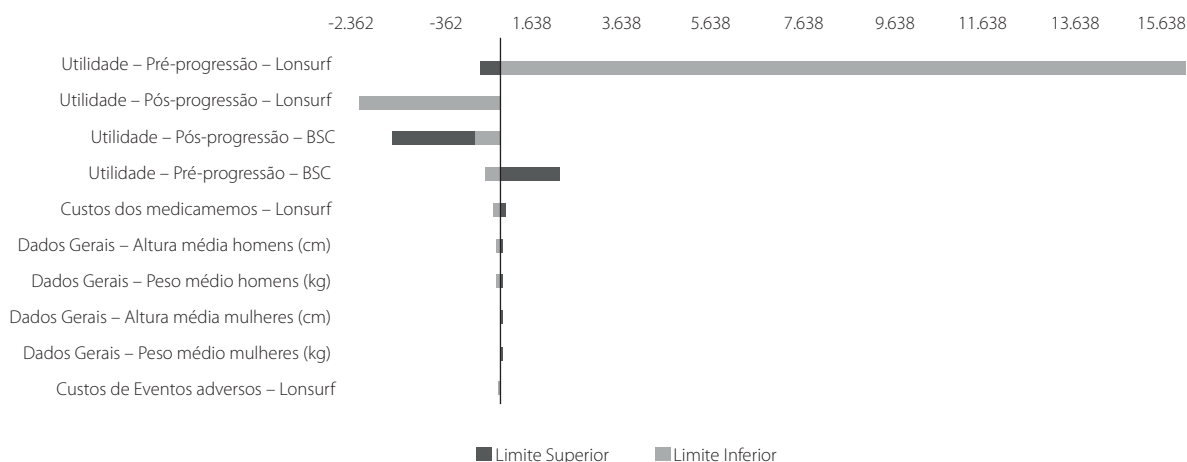


Figura 6. Análise de sensibilidade univariada de FTD/TPI em relação ao BSC (em milhares de reais).

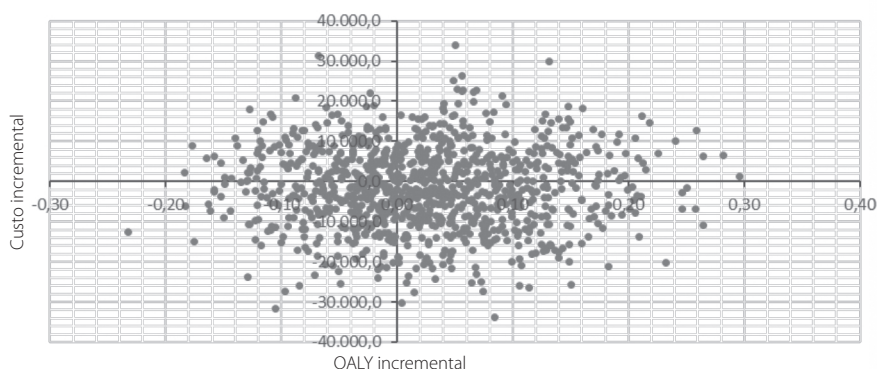


Figura 7. Análise de sensibilidade probabilística de FTD/TPI em relação ao regorafenibe.

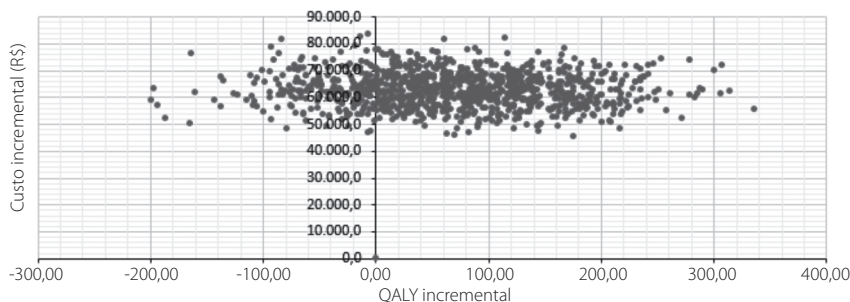


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística de FTD/TPI em relação ao BSC.

Discussão

Os usos de FTD/TPI e regorafenibe no tratamento de CCRm foram avaliados em revisões sistemáticas e metanálises. Esses estudos reportaram que as terapias aparentam ter eficácia semelhante (Abrahao *et al.*, 2018; Sonbol *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2020), não sendo observadas diferenças na sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e taxa de controle da doença (Abrahao *et al.*, 2018). Entretanto, em relação à segurança, o estudo de Abrahao *et al.* reportou que regorafenibe foi associado a toxicidade mais significativa de qualquer grau, bem como a toxicidades de graus 3 a 5, em comparação à FTD/TPI (Abrahao *et al.*, 2018).

No que se refere à avaliação econômica, um estudo realizado na Inglaterra, em 2017, avaliou a custo-efetividade de FTD/TPI e regorafenibe em relação ao BSC no tratamento de pacientes com CCRm tratados previamente com, ou não elegíveis a, quimioterapia padrão. FTD/TPI proporcionou uma economia de custo de £ 6.134 e benefícios clínicos (ganho de 0,10 ano-vida e 0,06 QALY), sendo considerado uma tecnologia dominante em comparação ao regorafenibe (ou seja, aumento de benefício esperado e redução de custo esperado) (Bullement *et al.*, 2018). No Japão, uma análise de custo-efetividade reportou resultados semelhantes, demonstrando que FTD/TPI é uma tecnologia custo-efetiva para pacientes com CCRm na terceira linha de tratamento (Kashiwa & Matsushita, 2020).

Neste presente estudo, procurou-se avaliar a relação de custo-efetividade de FTD/TPI no tratamento de pacientes com CCRm em comparação ao regorafenibe e BSC na perspectiva de pagadores privados. Na comparação entre FTD/TPI e BSC, observou-se um incremento nos custos de tratamento com FTD/TPI, dado que o BSC não contempla nenhum tratamento farmacológico. No entanto, FTD/TPI esteve associado a um incremento relevante em anos-vida e QALYs, em linha com os benefícios clínicos reportados no estudo RECURSE (Mayer *et al.*, 2015).

Já na comparação com regorafenibe, foram observados benefícios clínicos com incremento marginal, porém FTD/TPI apresentou-se como uma terapia de menor custo, mostrando ser uma opção econômica de tratamento para pacientes com CCRm politratados. Observa-se que o menor custo de tratamento com FTD/TPI é conduzido, principalmente, pelo menor custo de aquisição em relação a regorafenibe. No âmbito de gestão de saúde, isso indica que FTD/TPI pode apresentar uma vantagem importante dentro da linha de cuidado aos pacientes com CCRm em linhas de tratamento avançadas.

Apesar de FTD/TPI ter apresentado um maior custo com eventos adversos, esse medicamento demonstra ter um perfil de toxicidade distinto do regorafenibe. O evento adverso mais comum para FTD/TPI foi a neutropenia (não febril) e, para regorafenibe, a eritrodissésia palmoplantar (também conhecida por síndrome de mão-pé). A síndrome de mão-pé provoca inchaço, vermelhidão e dor nas palmas das mãos ou nas plantas dos pés, podendo levar a dor intensa e dificuldade de locomoção, afetando, assim, a qualidade de vida do paciente (Oncoguia, 2013). Por outro lado, a neutropenia é um evento adverso mais comum e esperado no tratamento quimioterápico, além da conduta terapêutica estar mais bem estabelecida (Lustberg, 2012).

Em um estudo retrospectivo com o objetivo de analisar a frequência de hospitalização durante o tratamento com regorafenibe e FTD/TPI, a probabilidade de hospitalização no início de terceira ou quarta linha foi de 30% com regorafenibe *versus* 18% com FTD/TPI, em cinco semanas, e de 41% *versus* 28%, em 10 semanas, respectivamente. Dessa forma, o tratamento com regorafenibe foi associado a uma maior probabilidade de hospitalização em pacientes com CCRm em terceira ou quarta linha. Somente regorafenibe apresentou hospitalizações em decorrência de toxicidade gastrointestinal em terceira ou quarta linha de tratamento. Entretanto, as hospitalizações durante a terapia de terceira linha ou linhas subsequentes com regorafenibe e FTD/TPI não tiveram impacto sobre a sobrevida global (Huemer *et al.*, 2020).

É importante advertir que essa avaliação econômica possui limitações inerentes às características do estudo realizado. Por se tratar de um modelo matemático, há incertezas associadas ao método, cujo impacto foi avaliado por meio de análises de sensibilidade, demonstrando o comportamento das variáveis

e a robustez dos resultados do caso base. Outra limitação é a ausência de dados publicados de custo de cuidados paliativos do sistema de saúde privado. Para a composição desse custo, foi utilizado como base um estudo realizado em uma instituição pública brasileira (Rozman, 2018). Também é importante evidenciar que a duração do tratamento foi definida com base em recomendações da bula, não considerando possíveis descontinuações, e que não há estudos clínicos de comparação direta entre FTD/TPI e regorafenibe, o que limitou este estudo à utilização de comparações indiretas. Ressalta-se que há extrapolações dos dados de eficácia dos estudos clínicos para dados de efetividade e que foram utilizados dados internacionais de utilidade. Entretanto, apesar das limitações metodológicas expostas, essa avaliação pode auxiliar no processo de tomada de decisão durante a escolha da terapia para o tratamento de pacientes com CCRm refratários.

Conclusão

A análise econômica realizada baseou-se em um modelo de custo-efetividade para projetar os ganhos em eficácia e os custos relacionados ao tratamento de pacientes com CCRm em um horizonte temporal de cinco anos. Os resultados apresentados mostraram que FTD/TPI proporcionou ganhos em anos de vida e QALY em comparação ao BSC, além de apresentar benefícios clínicos com incremento marginal e menor custo que regorafenibe. Dessa forma, FTD/TPI pode ser uma estratégia custo-efetiva em relação ao regorafenibe na perspectiva do sistema privado brasileiro.

Referências bibliográficas

- Abraham ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2):113-20.
- Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt371.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. D-TISS Hospitalar – Painel dos Dados do TISS. 2016. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acao-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss#:~:text=O%20D%2DTISS%20C%3%A9%20um,de%20Informa%C3%A7%C3%B5es%20da%20Sa%C3%BAde%20Suplementar>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lonsurf [bula]. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351387411201887/?nomeProduto=Lonsurf>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regorafenibe [bula]. 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351208761201462/?substancia=25359>.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Câmara de Regulação – CMED. 2021. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_12_v1.pdf
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2020. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão. 2021>.

- Available from: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores>.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
- Bullement A, Underhill S, Fougeray R, Hatswell AJ. Cost-effectiveness of Trifluridine/tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer in England and Wales. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e143-51.
- Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(2):75-89.
- Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:414-38.
- De Campos FGCM, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC, Ceconello I. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(2).
- EMA – European Medicines Agency. EMA public assessment report for Lonsurf. 2019a. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>.
- EMA – European Medicines Agency. EMA public assessment report for Stivarga (regorafenib). 2019b. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stivarga>.
- ESMO – European Society for Medical Oncology. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. 2016. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/fulltext).
- FDA – Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information – Regorafenib. 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203085s007lbl.pdf.
- FDA – Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information – Trifluridine and tipiracil. 2015. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207981s006lbl.pdf.
- Fukushima M, Suzuki N, Emura T, Yano S, Kazuno H, Tada Y, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(10):1227-36.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
- Heiman F, Ripellino C, Visentin E. Real World Data in Oncology: Third- and Fourth-Line Treatments Administered in Metastatic Colon-Rectal Cancer (MCR). *Value Health*. 2014;17(7):A644.
- Huemer F, Piringer G, Schlintl V, Hackl H, Rinnerthaler G, Thaler J, et al. Hospitalizations and clinical outcome in metastatic colorectal cancer during regorafenib or TAS-102 therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2812.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2008. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>.
- Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Câncer no Brasil: A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros. 2019. Available from: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Kashiwa M, Matsushita R. Comparative Cost-utility Analysis of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in The Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Japan. *Clin Ther*. 2020;42(7):1376-87.
- Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(12):825-6.
- Manual de Oncologia Clínica. 2019. Available from: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-gastrointestinal/9-reto/>.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília - DF; 2014.
- National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer NCCN Guidelines for Patients. 2018.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal [TA334] – Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta334/chapter/Advice>.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. NICE Technology appraisal guidance [TA405] – Trifluridine-tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/chapter/1-Recommendations>.
- Oncoguia. Síndrome Mão-Pé. 2013. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sindrome-maope/1340/109/>.
- Paloni E, Asano E, Paiva H. Direct Medical Costs of Treating Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the Private Healthcare System in Brazil: Results From A 24-Month Retrospective Analysis of an Administrative Database (A147). *Value in Health*. 2016;19(3). Available from: <https://coek.info/pdf-direct-medical-costs-of-treating-chronic-lymphocytic-leukemia-patients-in-the-pr.html>.
- Rozman LM. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP); 2018. Available from: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/Tde-27092018-092046/Pt-Br.Php>.
- Schmieder R, Hoffmann J, Becker M, Bhargava A, Müller T, Kahmann N, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): Antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-96.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Cólon: doença localizada. Available from: <https://sboc.org.br/images/32.-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-localizado-FINAL.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Cólon: doença localizada. Available from: <https://sboc.org.br/images/32.-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-localizado-FINAL.pdf>. Access on: Dec 16, 2021.
- Sonbol MB, Benkhadra R, Wang Z, Firwana B, Walden DJ, Mody K, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(9):1174-9.
- Su GL, Wang YY, Wang JC, Liu H. A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer. *J Int Med Res*. 2020;48(7):300060520926408.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
- Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Grávalos C, Benavides M, et al.; RECURSE Study Group. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2018;90:63-72.
- WHO – World Health Organization. Global Cancer Observatory 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.

Perfil farmacoeconômico do tratamento da fibrose pulmonar idiopática demandado por idosos no estado do Pará

Pharmacoeconomic profile of the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis demanded by the elderly in the state of Pará

Agnes Nami Kaminosono¹, Ana Maria Ferreira Gillet²,
Emanuelle Karine Sena Sousa², Jocileide de Sousa Gomes³, Orenzio Soler⁴

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p253-7

Palavras-chave:

fibrose pulmonar idiopática,
doença rara, assistência
farmacêutica, farmacoeconomia

Keywords:

idiopathic pulmonary fibrosis,
rare disease, pharmaceutical
care, pharmacoeconomics

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar o levantamento de custo dos medicamentos antifibróticos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática no estado do Pará. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa documental do tipo descritiva, retrospectiva e quantitativa, referente às tecnologias pirfenidona e nintedanibe, demandadas entre os meses de junho de 2016 a junho de 2019. Para a obtenção dos dados, acessaram-se os relatórios de dispensação por paciente, notas fiscais relacionadas à aquisição dos medicamentos, além de planilha Excel de cadastro e acompanhamento de processos dos anos correspondentes, disponibilizados pela Secretaria de Estado de Saúde. **Resultados:** Foram atendidos 81 processos destinados à aquisição dos medicamentos (2 em 2016, 13 em 2017, 31 em 2018 e 35 em 2019); dos quais 29 solicitando nintedanibe e 52, pirfenidona. Quanto aos gastos, identificou-se que, em 2016, se pagou R\$ 38.673,32 para a aquisição nintedanibe. Em 2017, foi R\$ 158.881,27 para a aquisição de pirfenidona e R\$ 322.277,67 para o atendimento de nintedanibe. Para 2018, percebeu-se o aumento impactante de pirfenidona (R\$ 627.959,33), se comparada aos anos anteriores, enquanto o nintedanibe totalizou R\$ 670.337,55. Já para o primeiro semestre de 2019 foram investidos R\$ 620.393,55 para a pirfenidona e R\$ 464.079,84 para nintedanibe. **Conclusões:** Identificou-se que a demanda de tecnologias em saúde destinadas aos portadores de fibrose pulmonar idiopática no Pará segue em constante crescente, por ser uma tecnologia inovadora que ainda não está incorporada no Sistema Único de Saúde, fazendo-se necessários critérios que regulamentem a sustentabilidade do acesso ao tratamento dessa doença rara.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to perform the cost survey of antifibrotic drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in the state of Pará. **Methods:** This is a descriptive, retrospective and quantitative documentary research on Pirfenidone and Nintedanibe technologies, demanded from June 2016 to June 2019. To obtain the data were accessed dispensing reports per patient, Invoices related to the purchase of medicines, in addition to Excel spreadsheet for registration and monitoring of processes of the corresponding years, available from the Secretary of State for

Recebido em: 21/11/2019. **Aprovado para publicação em:** 25/04/2020.

1. Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA); mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Gestão da Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

2. Graduanda do Curso de Faculdade de Farmácia. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

3. Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA); pós-doutoranda em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-graduação em Saúde, Ambiente e Sociedade da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

4. Pós-doutor em Políticas Públicas em Saúde da Escola Fiocruz de Governo – Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Brasília, DF, Brasil; professor da Faculdade de Farmácia do Instituto de Ciências da Saúde, Belém, PA, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto de Ciências da Saúde/Universidade Federal do Pará e Secretaria Estadual de Saúde do Pará.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Não houve qualquer tipo de financiamento para a pesquisa.

Congresso onde o estudo foi apresentado: Congresso Internacional do Envelhecimento Humano (CIEH) 2019.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

Autor correspondente: Orenzio Soler. Faculdade de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará – Campus Universitário do Guamá. Rua Augusto Corrêa, 1, Guamá, Belém, PA, Brasil. CEP: 66075-110. Telefone: +55 (91) 3201-7201. E-mail: orenziosoler@ufpa.br

Health. **Results:** 81 cases were received for the purchase of medicines (2 in 2016, 13 in 2017, 31 in 2018 and 35 in 2019); of which 29 requesting nintedanibe and 52, pirfenidone. Regarding expenses, it was identified that in 2016, R\$ 38,673.32 was paid for the acquisition of nintedanibe. In 2017, it was R\$ 158,881.27 for the acquisition of pirfenidone and R\$ 322,277.67 for the service of nintedanibe. For 2018, there was a significant increase in pirfenidone (R\$ 627,959.33) compared to the previous year, while nintedanibe totaled R \$ 670,337.55. For the first half of 2019, R\$ 620,393.55 was invested for pirfenidone and R\$ 464,079.84 for nintedanibe. **Conclusions:** It was identified that the demand for health technologies for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Pará continues to grow, as it is an innovative technology that is not yet incorporated into the Unified Health System. sustainability of access to treatment for this rare disease.

Introdução

Considera-se pertinente apresentar três fatores iniciais que motivaram à escolha da pesquisa. O primeiro é o fato de a fibrose pulmonar idiopática (FPI) ser uma doença intersticial crônica fibrosante, de natureza progressiva, associada a piora da qualidade de vida do paciente e a óbito. O segundo é o fato de a FPI se manifestar majoritariamente em indivíduos com idade superior a 50 anos, especialmente em idosos. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), a FPI teve incidência de 4,48 casos por 1.000.000 habitantes, enquanto a mortalidade foi de 12,11 óbitos por 1.000.000 habitantes. O terceiro fator está associado à existência de somente dois únicos medicamentos (nintedanibe e pirfenidona) com registros aprovados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da FPI e, sobretudo, à sua indisponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), o que fere o direito social do utente em ter saúde. A não incorporação dos referidos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) está condicionada ao fato de ambos serem medicamentos novos, o que requer uma avaliação baseada em estudos conclusivos sobre a repercussão dessas drogas na diminuição das exacerbações agudas associadas à doença (Brasil, 2015).

Desse modo, balizada pela orientação da Constituição Federal de 1988 de que a saúde é um direito indispensável do cidadão e um dever do Estado, além dos princípios da universalidade no acesso aos serviços e na integralidade da assistência à saúde, regulamentados pela Lei Orgânica de Saúde (LOA), a sociedade em geral, especialmente a população idosa, vem se fortalecendo em demandar à gestão pública a garantia de seus direitos. É válido ressaltar que, além dos princípios básicos do SUS, a população também possui direito à informação, para que possa fazer bom uso do sistema, sendo de suma importância a comunicação sobre saúde individual e coletiva pelos profissionais da saúde. Atualmente, a Assistência Farmacêutica (AF) vem sendo um bom exemplo para discutir como a garantia da assistência terapêutica integral pode ser atendida quando se esbarra em um de seus principais desafios: a gestão dos recursos financeiros, em tempos de "acesso" pela judicialização da saúde.

Dessa forma, os medicamentos absorvem uma fração significativa de um país, provocando um choque considerável

nas despesas totais de saúde. Na esfera do SUS, com o envelhecimento da sociedade e as mudanças nas estruturas de morbimortalidade da população, houve um incremento de protocolos e recomendações terapêuticas para diversas doenças, inclusive as raras, além de demandas judiciais e/ou administrativas, que impulsionaram os gastos com a saúde. Essa "enorme fatia" a ser retirada do "bolo orçamentário" resultou em uma imposição da compreensão de como os recursos restritos podem ser aplicados de maneira mais eficiente e satisfatória (Packeiser & Resta, 2014), haja vista que tais gastos refletem sobre a satisfação do usuário e sobre a gestão pública em saúde (Secoli *et al.*, 2005). A fim de contribuir com essas discussões, vem se tornando frequente a investigação farmacoeconômica (aplicação da economia ao estudo dos medicamentos), a qual se destaca enquanto ferramenta inovadora para auxiliar os gestores, nivelar possibilidades e decidir sobre a melhor seleção para as necessidades do serviço de saúde, agregando racionalização de despesas e eficiência clínica (Packeiser & Resta, 2014). Diferentes estudos farmacoeconômicos podem ser empregados, tais como minimização de custo e análise de custo-utilidade, custo-benefício e custo-efetividade, no entanto, para que eles sejam conclusivos, deve-se dispor de vários dados inerentes a medicamentos, entre eles o gasto público com a aquisição de tecnologias medicamentosas não padronizadas no SUS.

O interesse deste estudo é analisar o impacto financeiro com a incorporação de novas tecnologias e o alto custo gerado na AF. Nos últimos anos, os gastos com medicamentos no Brasil têm se tornado crescentes, e o orçamento destinado ao fornecimento de medicamentos tem correspondido a uma grande parcela de prioridades do setor de saúde. E esse aumento ameaça a sustentabilidade dos sistemas públicos de saúde (Boing *et al.*, 2011).

Mesmo com os avanços das políticas públicas da AF, ainda há barreiras que bloqueiam o acesso da população aos medicamentos, com conseqüente aumento do número de ações judiciais movidas por pacientes. A lenta obtenção de novas tecnologias tem resultado em aumento frequente dos gastos do Estado, e isso contribui para uma perda crescente na economia do país. A urgência para realizar compras de medicamentos individualizadas leva a uma aquisição mais cara. Os gastos com as tecnologias não correspondem à evolução significativa nos índices de saúde, e o acesso à farmacoterapia não acomoda toda a população, sendo apenas uma pequena

parcela beneficiada com os recursos terapêuticos ofertados (Vieira & Zucchi, 2013). Conforme Mota *et al.* (2008, p. 590): “No Brasil, o volume de recursos financeiros da esfera federal investido na compra e distribuição gratuita de medicamentos no SUS representou, em 2002, 9,7% do gasto em saúde financiado pelo Ministério da Saúde”. Nesse sentido, quando se fala em direito à saúde, leva-se em conta as leis nacionais que garantem o direito fundamental dos cidadãos; no Brasil, as ações governamentais dão suporte ao SUS, que reconhece a promoção, a proteção e a recuperação da saúde como direito fundamental da população, entretanto, quando os usuários julgam que seus direitos foram violados, entram com ações judiciais, reivindicando o acesso aos medicamentos (Cannon, 2012). Tratar sobre o assunto em questão é de fundamental importância, visto que o impacto financeiro com ações de cunho jurídico tem se tornado um forte fenômeno na concretização dos direitos da população; não obstante, os gastos do Ministério da Saúde com a obtenção dos medicamentos têm propiciado um forte comprometimento dos cofres públicos.

Métodos

Trata-se de uma pesquisa documental do tipo descritiva, retrospectiva e quantitativa. O estudo foi realizado no Departamento Estadual de Assistência Farmacêutica (DEAF) da Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA), localizado na Avenida João Paulo II, 602, Bairro do Marco, Belém/Pará, sob consentimento de sua respectiva gestão superior.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de agosto e outubro de 2019, mediante planejamento de visitas à equipe de farmacêuticos responsáveis pelas demandas judiciais e administrativas. Para fins de pesquisa documental, realizou-se consulta às notas fiscais e de empenho arquivadas na Central de Abastecimento e Logística (CALOG) do DEAF, referentes às tecnologias pirfenidona e nintedanibe, demandadas administrativa e judicialmente entre os meses de junho de 2016 e junho de 2019; acessaram-se também os relatórios de dispensação por paciente na Farmácia da Unidade de Referência da Doca (URE-DOCA), além de planilha Excel de cadastro e acompanhamento de processos judiciais e administrativos dos anos correspondentes.

Foram excluídas do estudo as notas fiscais que ainda tinham itens a serem atendidos, classificando-as como incompletas. As informações coletadas foram organizadas e divididas em tipo de demanda (judicial ou administrativa), objeto do empenho (nintedanibe ou pirfenidona), quantidade adquirida, além de valor unitário e valor total gasto com o medicamento. Para a análise dos dados coletados, fez-se uso do programa Microsoft Excel como ferramenta para análise exploratória.

Além disso, fez-se levantamento referencial sobre o tema da pesquisa para fins de discussão dos dados, por intermédio de consulta aos periódicos Capes e Google Acadêmico, fazendo-se uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS):

Assistência Farmacêutica, Farmacoeconomia e Fibrose Pulmonar Idiopática.

Resultados

Entre junho de 2016 e junho de 2019, a SESPA atendeu 81 processos (administrativos e judiciais) destinados à aquisição dos medicamentos pirfenidona e nintedanibe para tratamento de pacientes portadores de FPI, distribuídos em 2 processos no ano de 2016, 13 processos em 2017, 31 processos em 2018 e 35 atendimentos até agosto de 2019.

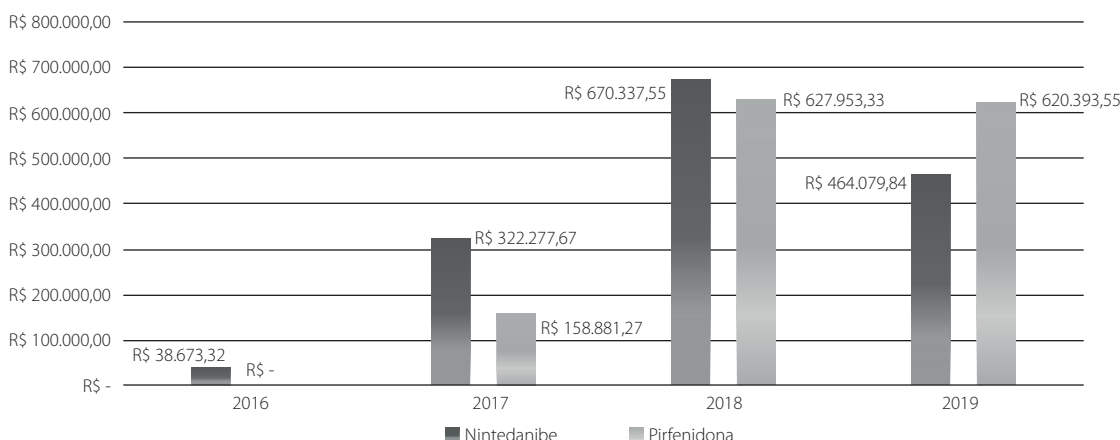
É válido ressaltar que, dos 81 processos, 29 demandaram o medicamento nintedanibe e 52, o pirfenidona. Ao fazer a correlação do ano e da tecnologia medicamentosa solicitada, identificou-se que: em 2016 houve somente duas (n = 2) demandas de nintedanibe; em 2017 foram sete (n = 7) demandas para a pirfenidona e seis (n = 6) demandas para o nintedanibe; em 2018 foram vinte e dois (n = 22) atendimentos para o medicamento pirfenidona e nove (n = 9) para nintedanibe. Até junho de 2019, houve vinte e três (n = 23) demandas para a obtenção de pirfenidona, além de doze (n = 12) para a aquisição de nintedanibe.

Ao se fazer a distribuição dos gastos por ano, identificou-se que, em 2016, foi pago o equivalente a R\$ 38.673,32 para a aquisição nintedanibe. Em 2017, contabilizou-se o valor equivalente a R\$ 158.881,27 para a aquisição de pirfenidona e a R\$ 322.277,67 para o atendimento de nintedanibe. Ao se retratar a quantia gasta em 2018, percebeu-se o aumento significativo no dispêndio orçamentário para a compra de pirfenidona (R\$ 627.959,33), em comparação aos anos anteriores, reflexo do aumento de solicitações da referida tecnologia; e o nintedanibe totalizou R\$ 670.337,55. Já para o a quantia gasta no primeiro semestre de 2019, foram apurados R\$ 620.393,55 para a pirfenidona e R\$ 464.079,84 para o nintedanibe.

Ao se somar o valor total gasto com medicamentos para tratamento da FPI, identificou-se que nos últimos quatro anos foi utilizado, do orçamento público da AF, o equivalente a R\$ 2.902.602,53, sendo R\$ 1.407.234,15 destinados à pirfenidona e R\$ 1.495.368,38, ao nintedanibe, segundo o Gráfico 1, o que se reflete em desafios sobre a gestão dos recursos da referida assistência.

Discussão

De acordo com Diniz *et al.* (2012, p. 479), [...] a política de assistência farmacêutica apresenta uma série de desafios quanto ao desenho, à operacionalização, à atualização das listas, à ausência de instâncias recursais, à celeridade nas decisões, à articulação com outras esferas de fiscalização e ao registro [...]. Tais enfrentamentos são objeto de estudo de várias pesquisas, as quais vêm dando ênfase aos desafios encontrados pela assistência farmacêutica quanto ao fornecimento de medicamentos não padronizados no SUS, dados os impac-



Fonte: Pesquisa de campo, 2019.

Gráfico 1. Gastos do SESP com aquisição de pirfenidona e nintedanibe, entre junho de 2016 a junho de 2019

ses que tais demandas causam à atenção integral à saúde da população, pelo SUS. Pepe *et al.* (2010) alertam que prática se tornou rotineira nos últimos anos, comprometendo, assim, a premissa da Lei Orgânica em Saúde de garantir o acesso da população idosa aos medicamentos e seu uso racional.

Costa *et al.* (2017, p. 2) citam que: [...] a ampliação do investimento público destinado à assistência farmacêutica (AF) no país passou de cerca de R\$ 2 bilhões em 2003 para aproximadamente R\$ 15 bilhões em 2015, o que mostra a importância desse setor nas políticas públicas [...], no entanto, quando se trata de medicamentos de alto custo, as cifras tendem a ser expressivas, haja vista que vários fatores contribuem para sua demanda: [...] desde a não incorporação do medicamento pela política, mas sua oferta no mercado; a inclusão do medicamento na política, mas sem a garantia de acesso; até mesmo o requerimento de medicamentos em fases ainda experimentais de pesquisa clínica, sob forte atuação da indústria farmacêutica [...], conforme apontam Diniz *et al.* (2012; p. 479-80). A afirmativa acima corrobora as demandas dos medicamentos pirfenidona e nintedanibe para FPI, doença que não está contemplada em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), tampouco os únicos medicamentos registrados para seu tratamento. É válido considerar que tais demandas têm o efeito positivo de garantir o acesso em situações especiais que comprometem a qualidade de vida em idosos, como a da FPI, ainda mais quando há atraso na incorporação de medicamento, em contrapartida, podem gerar efeitos negativos (Victoria *et al.*, 2011), sendo esses: comprometimento dos princípios do SUS; dificuldades na gestão da AF; uso não racional de medicamentos (Pepe *et al.*, 2010).

Considerando a quantia total destinada à aquisição dos medicamentos analisados nesta pesquisa, sendo a maioria de natureza judicial, acredita-se que ela tenha repercutido sobre o orçamento destinado à AF no estado do Pará, pois Laffin e Bonacim (2017, p. 7) afirmam: [...] um desembolso dos estados, municípios e União de 7 bilhões de reais para arcar com

demandas judiciais na área da saúde, um pouco mais de 5% do orçamento total da saúde [...]. As demandas em excesso comprometem todo o clico da AF ao ter que lidar com uma exigência de medicamentos que não fazem parte do seu planejamento, e a rapidez nesse processo impede que o gestor siga os trâmites legais da administração pública, impactando os aspectos administrativos e orçamentários (Pepe *et al.*, 2010).

Tal afirmativa fomentou a adoção de medidas que assegurassem o acesso aos medicamentos pleiteados de maneira racional, a partir do atendimento à Instrução Normativa nº 1/2017. Tal documento foi aprovado pelo Comitê Interinstitucional de Resolução Administrativa de Demandas de Saúde (CIRADS) do Estado do Pará e pelo Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde, do Conselho Nacional de Justiça (CNJ), e foi estruturado a instruir as demandas administrativas e judiciais quanto às informações necessárias para a compreensão da necessidade (laudo médico e prescrição), além da eficácia, efetividade, eficiência e segurança (baseadas em evidências científicas) das tecnologias demandadas, possibilitando uma melhor qualificação técnica das ações de assistência à saúde. Tal instrução normativa culminou na diminuição do número de processos demandantes de nintedanibe, em virtude de a referida tecnologia dispor de alternativa terapêutica igualmente efetiva, como a pirfenidona (Tabela 1), cujo custo é quase a metade do valor do outro antifibrótico. Entretanto, em virtude da ausência de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que, por exemplo, determinassem

Tabela 1. Custos por medicamentos e atendimentos de processos, entre 2016 a 2019

| Medicamentos | Processos atendidos | Custos |
|--------------|---------------------|------------------|
| Nintedanibe | 29 | R\$ 1.495.368,38 |
| Pirfenidona | 52 | R\$ 1.407.228,15 |
| Total | 81 | R\$ 2.902.596,53 |

Fonte: Pesquisa de campo, 2019.

alguns critérios de custo-minimização, a SESPA foi obrigada a adquirir a tecnologia mais cara, em virtude de determinação judicial.

Conclusão

Considerando os dados obtidos na presente pesquisa, identificou-se que a demanda de tecnologias em saúde destinadas aos portadores de FPI no Pará segue em constante crescente, dada a própria gravidade da patologia associada à falta de políticas públicas que assegurem seu tratamento pelo SUS.

Fazem-se necessários critérios que regulamentem a atuação do gestor público, utilizando-se de conceitos da farmacoeconomia, como custo-minimização e custo-efetividade, além das evidências científicas, no intuito ser transparente com os recursos disponíveis e comprovar a real suficiência orçamentária para aplicação em tecnologias de saúde não contempladas pelo SUS, possibilitando uma avaliação prévia pelo judiciário e não onerando o cofre público desnecessariamente, promovendo a sustentabilidade do sistema.

Agradecimentos

Ao Departamento Estadual de Assistência Farmacêutica, Secretaria de Estado de Saúde do Pará, Governo do Estado do Pará.

Referências bibliográficas

Boing AC, Bertoldi AD, Peres KG. Desigualdades socioeconômicas nos gastos e comprometimento da renda com medicamentos no Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(5):897-905.

- Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação para priorização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras nº 142, maio/2015.
- Cannon LRC. Ações judiciais impetradas para obtenção de medicamentos e tratamentos especiais: a judicialização da saúde. *Rev Brasília Médica*. [Internet] 2012;49(3). Available from: <http://netamaria.com.br/testes/ambr/2013/03/05/acoes-judiciais-impetradas-para-obtencao-de-medicamentos-e-tratamentos-especiais-a-judicializacao-da-saude/>
- Costa KS, Tavares NUL, Nascimento Júnior JM, Mengue SS, Álvares J, Guerra Junior AA, et al. Avanços e desafios da assistência farmacêutica na atenção primária no Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública*. 2017;51(2):3.
- Diniz D, Medeiros M, Schwartz IV. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(3):479-89.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Brasília: IBGE. Censo 2010 – Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade. Available from: https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/%20webservice/frm_piramide.php
- Laffin HF, Bonacim CAG. Custos da saúde: judicialização de medicamentos ofertados pelo SUS. In: Anais do XXIV Congresso Brasileiro de Custos de Florianópolis, de 15 a 17 de novembro de 2017. Santa Catarina, SC.
- Mota DM, Fernandes MEP, Coelho HLL. Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil. *Rev Acta Farmacêutica Bonaerense*. 2003;22(2):177-86.
- Packeiser BP, Resta DG. Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos. *Infarma Ciências Farmacêuticas*. 2014;26(4):215-23.
- Pepe VLE, Figueiredo TA, Simas L, Castro OCG, Ventura M. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(5):2405-14.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda TS. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2005;10:287-96.
- Scheren G. *Revista Acta Farmacêutica Bonaerense*. In: Anais do 1º Congresso de Contabilidade da UFRGS, Chapecó, SC, 2016.
- Vieira FS, Zucchi P. Financiamento da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Soc*. 2013;22(1):73-84.

Immunotherapy-based first-line treatment of intermediate- and poor-risk advanced renal cell carcinoma: number needed to treat and cost of preventing an event from the perspective of the Brazilian private healthcare system

Tratamento baseado em imunoterapia para primeira linha do carcinoma renal avançado com risco intermediário ou alto: número necessário a tratar e custo para prevenir um evento na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro

Ana Paula Casagrande Drozda Oliveira¹, Camila Finardi Roubik¹,
Matthew T. D. Dyer², Lucienne Pereira Del Grossi Neusquen¹,
Miriam Allein Zago Marcolino^{3,4}, Rodrigo Antonini Ribeiro^{3,4,5}, Jessica R. May²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p258-67

Keywords:

renal cell carcinoma, axitinib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, costs and cost analysis, health care costs

Palavras-chave:

carcinoma renal, axitinibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, custos e análise de custo, custos de cuidados de saúde

ABSTRACT

Objective: To perform an analysis over time of the number needed to treat (NNT) and the cost of preventing an event (COPE) for nivolumab + ipilimumab (NIVO+IPI) and pembrolizumab + axitinib (PEMBRO+AXI) as first-line treatments for advanced renal cell carcinoma patients with intermediate or poor-risk, under the Brazilian private healthcare system perspective. **Methods:** The NNT for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) from 12-month to maximum available follow-up from CheckMate 214 and KEYNOTE-426 studies were used to estimate the COPE. Treatment costs were estimated considering the labeled dosing and median PFS as a proxy for treatment duration. **Results:** The OS NNT for NIVO+IPI decreased from 12 to 8 and for PEMBRO+AXI increased slightly from 7 to 8 at 12 and 42 months, respectively. For PFS, NNT for NIVO+IPI decreased from 15 to 6, and for PEMBRO+AXI increased from 7 to 10 at 12 and 30 months. The estimated treatment cost is R\$ 638,620 for an estimated median of 11.2 months of NIVO+IPI treatment and R\$ 966,818 for 13.8 months of PEMBRO+AXI treatment. COPE for OS at 12 and 42 months was R\$ 7,663,440 and R\$ 5,108,960 with NIVO+IPI and R\$ 6,047,417 and R\$ 7,734,547 with PEMBRO+AXI. For PFS, COPE at 12 and 30 months was R\$ 9,579,300 and R\$ 3,831,720 with NIVO+IPI and R\$ 6,047,417 and R\$ 9,668,184 with PEMBRO+AXI. **Conclusions:** Treatment with NIVO+IPI results in lower COPE than PEMBRO+AXI from month 18 onwards, driven by lower treatment costs and improved NNT over time with NIVO+IPI.

RESUMO

Objetivo: Analisar ao longo do tempo o número necessário a tratar (NNT) e o custo para prevenir um evento (COPE) para nivolumabe + ipilimumabe (NIVO+IPI) e pembrolizumabe + axitinibe (PEMBRO+AXI) na primeira linha de tratamento do carcinoma de células renais avançado com risco intermediário ou alto na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro. **Métodos:** O NNT

Received on: 10/25/2021. Approved for publication on: 11/19/2021.

1. Bristol Myers Squibb, São Paulo, SP, Brazil.

2. Bristol Myers Squibb, Uxbridge, UK.

3. Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

4. Instituto para Avaliação de Tecnologia em Saúde – INCT/IATS (CNPQ 465518/2014-1), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

5. HTAnalyze Consultoria e Treinamento, Porto Alegre, RS, Brazil.

Funding: The study was supported by Bristol Myers Squibb, Brazil.

Conflict of interests: Ana Paula Casagrande Drozda Oliveira, Lucienne Pereira Del Grossi Neusquen, Matthew T. D. Dyer, and Jessica R. May are employees of Bristol Myers Squibb. Camila Finardi Roubik is a contracted employee of Bristol Myers Squibb.

Corresponding author: Ana Paula Casagrande D. Oliveira. Rua Verbo Divino, 1.711, Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04719-002. Telephone: +55 (11) 3882-2209. E-mail: anapaula.oliveira@bms.com

para sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para 12 meses até o máximo de tempo de seguimento disponível dos estudos CheckMate 214 e KEYNOTE-426 foi usado para estimar o COPE. Custos de tratamento foram estimados considerando a dosagem em bula e a mediana de SLP como aproximação para duração de tratamento. **Resultados:** O NNT de SG para NIVO+IPI reduziu de 12 para 8 e para PEMBRO+AXI subiu de 7 para 8 em 12 e 42 meses, respectivamente. Para SLP, NIVO+IPI teve redução de 15 para 6 e para PEMBRO+AXI aumentou de 7 para 10 em 12 e 30 meses. O custo estimado é de R\$ 638.620 para mediana de 11,2 meses de tratamento com NIVO+IPI e de R\$ 966.818 para 13,8 meses com PEMBRO+AXI. O COPE para SG foi de R\$ 7.663.440 e R\$ 5.108.960 com NIVO+IPI e de R\$ 6.047.417 e R\$ 7.734.547 com PEMBRO+AXI para 12 e 42 meses. Para SLP, foi de R\$ 9.579.300 e R\$ 3.831.720 com NIVO+IPI e de R\$ 6.047.417 e R\$ 9.668.184 com PEMBRO+AXI em 12 e 30 meses. **Conclusões:** O tratamento com NIVO+IPI resulta em menor COPE, em comparação com PEMBRO+AXI, a partir de 18 meses de seguimento, justificado por menor custo de tratamento e melhora do NNT ao longo do tempo com NIVO+IPI.

Introduction

Kidney cancers represent 2.4% of all diagnosed cancers among men and 1.6% among women in Brazil (IARC, 2020; Sung *et al.*, 2021). GLOBOCAN estimate showed an age-adjusted incidence for 100,000 men and women in Brazil of 5.8 and 3.3, respectively, and mortality of 2.4 and 1.2, respectively (IARC, 2020; Sung *et al.*, 2021). These statistics include parenchymal and renal pelvis tumors, though renal cell carcinoma (RCC) comprises approximately 80%-90% of those tumors (Escudier *et al.*, 2019; NCCN, 2021). Clear cell RCC (ccRCC) is the most common histological subtype and represents 80% of malignant renal tumors in adults (Escudier *et al.*, 2019; Hsieh *et al.*, 2017). About two-thirds of diagnoses occur at the local stage, partially attributed to an incidental diagnosis of asymptomatic tumors by image exams conducted for urological or other reasons (ACS, 2021; Muglia & Prando 2015). However, around 20% of these patients will relapse and develop metastatic RCC (mRCC) during follow-up (Ljungberg *et al.*, 2011). In addition, many RCC tumors are already at an advanced stage at the first presentation, being nearly 38% in Brazil (Aguilar *et al.*, 2016).

Immunotherapy and targeted therapies, sometimes with radical nephrectomy, are the main treatment options for metastatic disease (ACS, 2021; Escudier *et al.*, 2019; NCCN, 2021). The first-line systemic treatment algorithm of advanced RCC is defined by a risk stratification of patients' prognosis at favorable-, intermediate- or poor-risk disease (Heng *et al.*, 2013; Heng *et al.*, 2009), depending on the number of clinical and laboratory risk factors present (Escudier *et al.*, 2019; NCCN, 2021). Based on 2020 ESMO Guidelines, for first-line treatment of metastatic ccRCC, pembrolizumab plus axitinib (PEMBRO+AXI) and nivolumab plus cabozantinib are recommended for all risk categories, while nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) is recommended for intermediate- and poor-risk (I/P-risk) patients (ESMO, 2020). In this guideline, if the recommended combined treatments are not available or contraindicated, sunitinib (all risks), pazopanib (all risks), tivozanib (favorable-risk), and cabozantinib (I/P-risk) are alternative options. The Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC) guideline recommends the following options for

I/P-risk patients: NIVO+IPI, cabozantinib monotherapy, nivolumab plus cabozantinib, avelumab plus axitinib, and PEMBRO+AXI (Fay *et al.*, 2021). Sunitinib or pazopanib are the alternative options for those with no access to immunotherapy (Fay *et al.*, 2021).

In Brazil, between 2013 and 2016, 79% of metastatic RCC (mRCC) patients in public and private institutions received first-line systemic treatment, mostly with sunitinib (56.5%) (Bergerot *et al.*, 2018). Notably, an estimate of premature deaths that could be averted by treating patients with immunotherapy (NIVO+IPI) in the Brazilian Public Health System (SUS) showed that over ten years, approximately 1,040 patients with metastatic ccRCC would die prematurely due to lack of access to immunotherapy (Lenz *et al.*, 2019).

NIVO+IPI and PEMBRO+AXI have shown improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) compared with sunitinib in first-line treatment of advanced ccRCC (Powles *et al.*, 2020; Albiges *et al.*, 2020). Recently, Botrel *et al.*, 2021 compared the number needed to treat (NNT) and the cost of preventing an event (COPE) between PEMBRO+AXI and NIVO+IPI as first-line treatments of advanced RCC from the private health system perspective. Both analyses were conducted over a 12-month time horizon, using the I/P-risk patient subgroup data from the KEYNOTE-426 study (Rini *et al.*, 2019b) for PEMBRO+AXI, and the CheckMate 214 study for NIVO+IPI (Motzer *et al.*, 2018). The 12-month follow-up choice was justified by claiming that PEMBRO+AXI did not have available data for a longer follow-up period. Currently, both studies have already presented results for an extended analysis. Results for median follow-ups of 30.6 months and 42.8 months are now available for KEYNOTE-426 (Powles *et al.*, 2020; Rini *et al.*, 2021). Furthermore, CheckMate 214 is the phase III immunotherapy-based clinical trial with longer follow-up available; published data of 4 years minimum follow-up was available when this study was developed (Albiges *et al.*, 2020). Considering the available longer follow-up data, the objective of this study is to perform an extended analysis of NNT and COPE for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI as first-line treatment of I/P-risk patients with advanced RCC from the Brazilian private health system perspective.

METHODS

General description

The study compares the COPE (Maharaj, 2008) of two first-line treatment strategies for I/P-risk advanced RCC, NIVO+IPI and PEMBRO+AXI over time.

The NNT for PFS and OS from 12 months to the longer follow-up available for I/P-risk patients at the time of study development (at 6-month intervals) from the corollary studies for each treatment combination (CheckMate 214 and KEYNOTE-426 for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI, respectively) were used to estimate the COPE. NNT is calculated as the inverse of absolute risk reduction for each treatment combination versus sunitinib. COPE is calculated by multiplying the treatment cost in a specific time by the NNT.

Clinical data sources and data extraction

CheckMate 214 for NIVO+IPI (Albiges *et al.*, 2020; Motzer *et al.*, 2018; Tannir *et al.*, 2019) and KEYNOTE-426 for PEMBRO+AXI (Powles *et al.*, 2020; Rini *et al.*, 2019b; Rini *et al.*, 2021) were chosen as the data sources to assess effectiveness. Both studies are phase III randomized clinical trials investigating the effect of immunotherapy combinations on the first-line treatment of advanced ccRCC compared with sunitinib. Patients included were characterized according to IMDC risk stratification, based on the number of presented risk factors among six predictors, as favorable- (0 factor), intermediate- (1 or 2), or poor-risk (3 to 6) (Heng *et al.*, 2009). Randomization was stratified by risk in both studies.

In CheckMate 214, the primary outcome analysis considered the I/P-risk patients (Albiges *et al.*, 2020; Motzer *et al.*, 2018), while in KEYNOTE-426, the primary analysis was performed for the intention-to-treat (ITT) population, including all risk categories; however, subgroup analyses for the I/P-risk subgroup were also reported (Powles *et al.*, 2020; Rini *et al.*, 2019b). In CheckMate 214, 1,096 patients were randomized, 550 were allocated to NIVO+IPI, and 546 to sunitinib. Of those, 425 and 422 patients, respectively, were classified as I/P-risk patients (Motzer *et al.*, 2018). In KEYNOTE-426, 861 patients were randomized (432 to PEMBRO+AXI and 429 to sunitinib); 294 and 298 of those patients were classified as I/P-risk, respectively (Rini *et al.*, 2019b). Patients' characteristics were well balanced between groups within each study (Motzer *et al.*, 2018; Rini *et al.*, 2019b).

PFS and OS rates in each time point were extracted from the publications with the longest follow-up data or Kaplan-Meier curve available for the I/P-risk patients from CheckMate 214 (median follow-up of 55 months, minimum follow-up of 48 months) (Albiges *et al.*, 2020) and KEYNOTE-426 (median follow-up of 30.6 months) (Powles *et al.*, 2020). For KEYNOTE-426, the OS rate at month 42 for I/P-risk patients was later reported in a conference presentation at the 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting (Rini *et al.*, 2021); however, the PFS rate was not reported for I/P-risk patients. In both studies, data from the comparator arm (sunitinib) was also extracted to estimate the NNT. NNT was rounded up for all analysis and reporting (McQueen, 2011). OS and PFS rates used are presented in Table 1.

Table 1. PFS and OS rates and NNT per time point for I/P-risk patients

| Outcome | CheckMate 214 | | | | KEYNOTE-426 | | | |
|-----------|---------------|-------|------|------------------|--------------|-------|------|------------------|
| | NIVO + IPI | SUN | ARR | NNT [#] | PEMBRO + AXI | SUN | ARR | NNT [#] |
| | OS rate (%) | | | | OS rate (%) | | | |
| 12 months | 80.3 | 71.8 | 8.5 | 12 | 86.7 | 72.0 | 14.7 | 7 |
| 18 months | 73.8 | 59.6 | 14.2 | 8 | 75.5 | 63.2 | 12.3 | 9 |
| 24 months | 66.4* | 52.4* | 14.0 | 8 | 69.2* | 55.8* | 13.4 | 8 |
| 30 months | 59.6 | 47.2 | 12.4 | 9 | 61.3 | 48.9 | 12.4 | 9 |
| 36 months | 54.5 | 43.6 | 10.9 | 10 | - | - | - | - |
| 42 months | 52.0 | 39.2 | 12.8 | 8 | 50.6* | 37.6* | 13.0 | 8 |
| 48 months | 50.0* | 35.8* | 14.2 | 8 | - | - | - | - |
| | PFS rate (%) | | | | PFS rate (%) | | | |
| 12 months | 49.6 | 42.8 | 6.8 | 15 | 55.8* | 40.9* | 14.9 | 7 |
| 18 months | 42.8 | 32.5 | 10.3 | 10 | 44.5 | 33.2 | 11.3 | 9 |
| 24 months | 36.4* | 25.1* | 11.3 | 9 | 34.3* | 22.7* | 11.6 | 9 |
| 30 months | 35.8 | 19.0 | 16.8 | 6 | 28.4 | 17.7 | 10.7 | 10 |
| 36 months | 34.5 | 17.3 | 17.2 | 6 | - | - | - | - |
| 42 months | 34.1 | 14.8 | 19.3 | 6 | - | - | - | - |
| 48 months | 32.7* | 12.3* | 20.4 | 5 | - | - | - | - |

OS rate and PFS rate were extracted from Kaplan-Meier curves for intermediate-/poor-risk patients in each study. *Data extracted directly from publication; ARR, absolute risk reduction; #Absolute number; NNT, number needed to treat; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; OS, overall survival; PEMBRO+AXI, pembrolizumab + axitinib; PFS, progression-free survival; SUN, sunitinib.

The data available in curves were extracted using the WebPlotDigitizer software version 4.4 (Rohatgi, 2020).

Costs

Treatment costs for each time point were estimated considering the dosing and cycle duration defined by the Brazilian approved labels of NIVO+IPI and PEMBRO+AXI, assuming a mean corporal weight of 70 kg per patient (Cortellini *et al.*, 2019). All costs are presented as Brazilian Reais (R\$), 2021.

Drug acquisition costs were obtained from the official price list of the Medicines Market Regulation Chamber (*Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED*), considering the factory price with 18% of tax (*Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS*) (Anvisa, 2021). Units needed for each presentation were estimated considering cycle or month, using the combination of drug presentations with the minimum possible waste.

In the base case analysis, median PFS (mPFS) for I/P-risk patients for NIVO+IPI (Albiges *et al.*, 2020) and PEMBRO+AXI (Rini *et al.*, 2021) were used to estimate treatment costs. If mPFS was longer than 12 months, costs were limited to 12-month treatment for the 12-month follow-up estimate. The use of mPFS should be considered a conservative analysis for NIVO+IPI as previous studies have demonstrated a treatment-free interval for patients who had discontinued treatment and had not received subsequent systemic anticancer therapy or died (McDermott *et al.*, 2018; Regan *et al.*, 2020). To date, no treatment-free interval has been reported for PEMBRO+AXI, and previously it has been reported congruence between time on treatment and mPFS for this regimen (Bensimon *et al.*, 2020).

An alternative scenario analysis was performed using median duration of treatment (mDOT) for the ITT population as reported from both studies. The mDOT was not chosen as the base case because it was not available for I/P-risk patients. Moreover, for the longer follow-up of KEYNOTE-426 (median follow-up = 30.6 months), the authors reported only the total treatment exposure in person-months (7,715.4 person-months). This could be converted only to mean DOT by dividing it by the number of patients ($n= 432$), resulting in a mean DOT of 17.86 months (Powles *et al.*, 2020). This value would be much higher than the one reported for NIVO+IPI (mDOT of 7.9 months with median follow-up = 55 months) (Albiges *et al.*, 2020). Thus, the mDOT reported for the 12.8 months follow-up of KEYNOTE-426 was used in the scenario analysis (9.2 months for pembrolizumab and 9.6 months for axitinib) (Rini *et al.*, 2019).

For all analyses, a month was considered as 30 days and a year as 52 weeks. The treatment protocols for each medication, units and presentations needed to complete the estimated dose per cycle or application are presented in Table 2.

The base case analysis considered only drug acquisition costs, but an additional analysis including monitoring costs, as defined by the microcosting described by Botrel *et al.*, 2021, was also performed. The monitoring costs proposed are R\$ 4,785.62 in the first cycle and R\$ 4,322.39 per subsequent cycle (Botrel *et al.*, 2021). Monitoring costs were deemed to be equal between interventions and to remain constant while on treatment. Noteworthy, the microcosting used for monitoring cost did not include adverse event management (Botrel *et al.*, 2021).

COPE analysis

COPE is the product of NNT and treatment cost. It was calculated considering the NNT to prevent one death (OS) and the NNT to prevent one progression or death (PFS) for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI, both versus sunitinib. NNT was estimated from 12 months to maximum available time points.

In the base case, COPE calculation used the treatment costs estimated for I/P-risk patients' mPFS. As mPFS with PEMBRO+AXI was longer than 12 months, the annual PEMBRO+AXI treatment costs were used for the 12-month time point (Table 2). In the scenario analysis considering ITT mDOT for treatment costs estimation, this correction was not required since the mDOT for both treatments is under 12 months.

RESULTS

NNT

The estimated number of patients needed to be treated to prevent one's death, and the number of patients needed to be treated to prevent one's death or progression event at month 12 to maximum available follow-up for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI, both vs. SUN, are presented in Table 1. The NNT for OS was reasonably stable for PEMBRO+AXI, rising from 7 at the 12-month time point to 8 at the 42-month OS time point. In contrast, for NIVO+IPI, NNT for OS became more favorable with longer follow-up time, decreasing from 12 at the 12-month cut to 8 at the 42- and 48-month evaluations. For PFS, a similar phenomenon was seen with NIVO+IPI, starting with a NNT of 15 at the 12-month analysis, reducing by nearly two-thirds to 6 at the 30-month evaluation and later to 5 at the 48-month assessment. Conversely, NNT of PEMBRO+AXI increased over time from 7 at the 12-month analysis to 10 at the 30-month follow-up.

Cost per treatment

The cost estimates are presented in Table 2. Considering the mPFS for I/P-risk patients with each therapy combination, the estimated cost per treatment in the base case is R\$ 638,620 for a median 11.2 months of treatment with NIVO+IPI and R\$ 966,818 for a median 13.8 months of treatment with PEMBRO+AXI. With the addition of the monitoring costs, the NIVO+IPI treatment cost is R\$ 734,176, and PEMBRO+AXI treatment cost is R\$ 1,053,729.

Table 2. Drug presentations, dosing, and treatment costs

| Drug | Nivolumab | Ipilimumab | Pembrolizumab | Axinitinib |
|---|--|---|---|-----------------------------------|
| Commercial Name | Opdivo | Yervoy | Keytruda | Inlyta |
| Presentations | 100 mg/10 mL (10 mg/mL) solution, single vial 40 mg/4 mL (10 mg/mL) solution, single vial | 50 mg/10 mL (5 mg/mL) solution, single vial | 100 mg/4 mL (25 mg/mL) solution, single-dose vial | 5 mg tablets, 60 tablets per unit |
| Price per unit (R\$) | 100 mg: 9,269.37 40 mg: 3,707.75 | 19,576.59 | 16,684.92 | 21,697.22 |
| Dosing | I: 3 mg/kg (210 mg) Q3W, 4 cycles M: 240 mg Q2W | 1 mg/kg (70 mg) Q3W, 4 cycles | 200 mg Q3W | 5 mg twice a day |
| Presentation units per cycle/month | I: 1 un. of 100 mg and 3 un. of 40 mg M: 2 un. of 100 mg and 1 un. of 40 mg | 2 un. per cycle (total 100 mg) | 2 un. per cycle | 1 un. per month |
| Cost per cycle/month (R\$) | I: 20,392.62 M: 22,246.49 | 39,153.18 | 33,369.84 | 21,697.22/month |
| Treatment costs based on median PFS (base case) | | | | |
| Median PFS | 11.2 months | | 13.8 months | |
| Median treatment doses | 22* | 4* | 20* | 828 tablets† |
| Units per treatment ‡ | I: 4 un. of 100 mg + 12 un. of 40 mg M: 36 un. of 100 mg + 18 un. of 40 mg | 8 un. | 40 un. | 13.8 un. |
| Cost per treatment (R\$) | I: 81,570.48 M: 400,436.82 Total: 482,007.30 | 156,612.72 | 667,396.80 | 299,421.64 |
| Total cost per treatment combination (R\$) | 638,620 | | 966,818 | |
| Cost per treatment with monitoring costs (R\$) § | 734,176 | | 1,053,729 | |
| Treatment costs based on median treatment duration (scenario analysis) | | | | |
| mDOT (ITT population) | 7.9 months | | 9.2 months¶ | 9.6 months¶ |
| Median treatment doses | 14 | 4 | 14* | 576 tablets† |
| Units per treatment‡ | I: 4 un. of 100 mg + 12 un. of 40 mg M: 20 un. of 100 mg + 10 un. of 40 mg | 8 un. | 28 un. | 9.6 un. |
| Cost per treatment (R\$) | I: 81,570.48 M: 222,464.90 Total: 304,035.38 | 156,612.72 | 467,177.76 | 208,293.31 |
| Total cost per treatment combination (R\$) | 460,648 | | 675,471 | |
| Cost per treatment with monitoring costs (R\$) § | 521,625 | | 736,448 | |
| Annual estimates | | | | |
| Annual cost (R\$) | 526,500.28 | 156,612.72 | 600,657.12 | 263,259.60* |
| Annual cost per treatment combination (R\$) | 683,113 | | 863,917 | |
| Annual cost per treatment combination with monitoring costs (R\$) § | 787,314 | | 937,861 | |

*Median treatment doses estimated considering median treatment duration in months and cycle duration. †Median treatment doses estimated multiplying median treatment duration in months by the number of tablets per month. ‡ Units needed to cover the dose needed for the treatment duration, keeping the relation between dose and units needed per cycle. § Monitoring costs added considering treatment duration in each study (Botrel *et al.*, 2021). || Median duration of treatment and doses for the intention-to-treat population reported by the study (Albiges *et al.*, 2020). ¶ Median duration of treatment for each drug for the intention-to-treat population reported by the study (Rini *et al.*, 2019b). I, induction, M, maintenance; mDOT, median duration of treatment; PFS, progression-free survival; Q2W, every two weeks; Q3W, every three weeks; un., unit.

Considering the mDOT of each therapy combination for the scenario analysis, the estimated cost per treatment is R\$ 460,648 for a median 7.9 months of treatment with NIVO+IPI and R\$ 675,471 for a median 9.2 months of treatment with PEMBRO and 9.6 months of treatment with AXI. Adding monitoring costs, the treatment cost based on mDOT of NIVO+IPI is R\$ 521,625 and of PEMBRO+AXI is R\$ 736,448.

COPE

The COPE in the base case analysis using treatment costs based on mPFS for I/P-risk patients and NNT for OS and PFS at each time point considered is presented in Table 3. An additional analysis including monitoring costs is also presented. The COPE for OS of NIVO+IPI decreased from R\$ 7,663,440 at month 12 to R\$ 5,108,960 at month 42. For PEMBRO+AXI, COPE for OS increased from R\$ 6,047,417 at month 12 to R\$ 7,734,547 at month 42 for the base case analysis.

The COPE for PFS decreased over time with NIVO+IPI, from R\$ 9,579,300 at the 12-month follow-up to R\$ 3,831,720 at the 30-month follow-up. Conversely, for PEMBRO+AXI, the COPE increased from R\$ 6,407,417 to R\$ 9,668,184 at 12- and 30-month follow-up, respectively. Additional follow-up available for NIVO+IPI showed a continued COPE reduction of R\$ 3,193,100 at month 48.

The scenario analysis using treatment costs based on mDOT, with or without monitoring costs, is presented in Table 4. COPE values for this scenario are lower than the base case for all therapies and time points. At months 12 and 42, the COPE for OS with NIVO+IPI was R\$ 5,527,777 and R\$ 3,685,185, respectively, and with PEMBRO+AXI was R\$ 4,728,298 and R\$ 5,403,769, respectively. For PFS, the COPE with NIVO+IPI was R\$ 6,909,772 and R\$ 2,763,889 at months 12 and 30, further reducing to R\$ 2,303,241 at month 48. For PEMBRO+AXI, the COPE increased from R\$ 4,728,298 at month 12 to R\$ 6,754,711 at month 30.

Discussion

This study demonstrated that the NNT and COPE for OS and PFS vary with the follow-up time used to estimate the event rates for PEMBRO+AXI and NIVO+IPI as first-line treatments for I/P-risk patients with advanced RCC. Overall, NIVO+IPI showed the lowest COPE in all analyses, except for the 12-month time point. The result was driven by the NNT decrease for NIVO+IPI with time for OS and PFS and its lower treatment cost. The NNT reduction with time represents the durable effect of the combination of two immuno-oncology agents. For PFS, specifically, a change in shape is visible in the Kaplan-Meier curve from 18 months onwards, with a plateau

Table 3. COPE for OS and PFS estimates for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI as first-line treatments for I/P-risk patients

| Outcome | Base case (R\$) | | | With monitoring costs (R\$) | | |
|------------------------|-----------------|------------|-------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------|
| | NIVO +IPI | PEMBRO+AXI | Relative COPE increase* | NIVO +IPI | PEMBRO+AXI | Relative COPE increase* |
| Treatment cost† | 638,620 | 966,818 | | 734,176 | 1,053,729 | |
| COPE – OS | | | | | | |
| 12 months‡ | 7,663,440 | 6,047,417 | -21.1% | 8,810,110 | 6,565,024 | -25.5% |
| 18 months | 5,108,960 | 8,701,366 | 70.3% | 5,873,407 | 9,483,565 | 61.5% |
| 24 months | 5,108,960 | 7,734,547 | 51.4% | 5,873,407 | 8,429,836 | 43.5% |
| 30 months | 5,747,580 | 8,701,366 | 51.4% | 6,607,582 | 9,483,565 | 43.5% |
| 36 months | 6,386,200 | - | - | 7,341,758 | - | - |
| 42 months | 5,108,960 | 7,734,547 | 51.4% | 5,873,407 | 8,429,836 | 43.5% |
| 48 months | 5,108,960 | - | - | 5,873,407 | - | - |
| COPE – PFS | | | | | | |
| 12 months‡ | 9,579,300 | 6,047,417 | -36.9% | 11,012,637 | 6,565,024 | -40.4% |
| 18 months | 6,386,200 | 8,701,366 | 36.3% | 7,341,758 | 9,483,565 | 29.2% |
| 24 months | 5,747,580 | 8,701,366 | 51.4% | 6,607,582 | 9,483,565 | 43.5% |
| 30 months | 3,831,720 | 9,668,184 | 152.3% | 4,405,055 | 10,537,295 | 139.2% |
| 36 months | 3,831,720 | - | - | 4,405,055 | - | - |
| 42 months | 3,831,720 | - | - | 4,405,055 | - | - |
| 48 months | 3,193,100 | - | - | 3,670,879 | - | - |

*Relative COPE increasing calculated with the difference of COPE for PEMBRO+AXI minus COPE of NIVO+IPI divided by the COPE from NIVO+IPI. †Treatment cost considering mPFS from each study. ‡At the 12-month time point, the annual treatment cost from PEMBRO+AXI was used (R\$ 863,917 without monitoring costs and R\$ 937,861 with monitoring costs), as mPFS was longer than the landmark time point. COPE, cost of preventing an event; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; mPFS, median progression-free survival; NNT, number needed to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PEMBRO+AXI, pembrolizumab + axitinib.

observed from approximately 24 months in the CheckMate 214 trial that is not observed for sunitinib (Albiges *et al.*, 2020). Also, based on the latest PFS curve for I/P-risk patients from KEYNOTE-426, no plateau for PFS was observed for both PEMBRO+AXI and sunitinib groups (Powles *et al.*, 2020).

Botrel *et al.*, 2021 conducted a NNT and a COPE analysis with PEMBRO+AXI and NIVO+IPI in the first-line treatment of I/P-risk patients with mRCC. The study indicated that PEMBRO+AXI would be a better treatment option than NIVO+IPI, with the lower values of NNT and COPE for OS and PFS at 12-month follow-up. The present study shows the results for subsequent follow-up time based on analysis with more mature OS and PFS data for both therapies (Albiges *et al.*, 2020; Powles *et al.*, 2020; Rini *et al.*, 2021). Our results show that the NNT of each therapeutic option varies with time and becomes more favorable or with the same magnitude for NIVO+IPI compared with PEMBRO+AXI beyond 12 months. Supported by lower treatment costs and lower NNT for NIVO+IPI with time, COPE was considerably lower for NIVO+IPI from month 18 onwards in all analyses, reflecting a difference in treatment effect for patients over time with NIVO+IPI versus sunitinib.

There are some differences between the analysis conducted in this study and that published recently by Botrel

et al., 2021. Botrel *et al.*, 2021 used the area under the PFS curve until 12 months as a proxy for time on treatment from an interim analysis based on shorter follow-up for both studies. Reviewing acquisition costs used in this study, the choice of nivolumab dosing (2 x 100 mg/10 mL vials + 1 x 40 mg/4 mL vial) resulted in 30 mg excess dose compared with our study, leading to a 9% overestimation of its actual cost per cycle in the induction phase. These differences may explain the variation in results observed in this current study and the study by Botrel *et al.*, 2021 for the 12-month time point.

From month 18 onwards, the difference in NNT for OS between NIVO+IPI and PEMBRO+AXI is reduced, and the same NNT value is reached at the 42-month time point. For PFS, the NNT of NIVO+IPI drops below the NNT of PEMBRO+AXI in the 30-month time point analysis. Thus, the potential superiority of PEMBRO+AXI at month 12 for OS and PFS, shown by our and Botrel *et al.*, 2021 analyses, was no longer seen in the subsequent time points analyzed in this study. On the contrary, COPE was lower for NIVO+IPI than PEMBRO+AXI in all subsequent time points for both OS and PFS analysis. Noteworthy, the OS NNT and COPE for NIVO+IPI decreased or remained relatively stable until the maximum time point analyzed (48 months). A reduction in PFS NNT and COPE for NIVO+IPI was also observed from the 18-month to

Table 4. COPE for OS and PFS estimates for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI for I/P-risk patients as first-line treatments using median duration of treatment for treatment cost estimates

| Outcome | Base case (R\$) | | | With monitoring costs (R\$) | | |
|------------------------|-----------------|------------|-------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------|
| | NIVO +IPI | PEMBRO+AXI | Relative COPE increase* | NIVO +IPI | PEMBRO+AXI | Relative COPE increase* |
| Treatment cost† | 460,648 | 675,471 | | 521,625 | 736,448 | |
| COPE – OS | | | | | | |
| 12 months | 5,527,777 | 4,728,298 | -14.5% | 6,259,497 | 5,155,134 | -17.6% |
| 18 months | 3,685,185 | 6,079,240 | 65.0% | 4,172,998 | 6,628,030 | 58.8% |
| 24 months | 3,685,185 | 5,403,769 | 46.6% | 4,172,998 | 5,891,582 | 41.2% |
| 30 months | 4,145,833 | 6,079,240 | 46.6% | 4,694,623 | 6,628,030 | 41.2% |
| 36 months | 4,606,481 | - | - | 5,216,248 | - | - |
| 42 months | 3,685,185 | 5,403,769 | 46.6% | 4,172,998 | 5,891,582 | 41.2% |
| 48 months | 3,685,185 | - | - | 4,172,998 | - | - |
| COPE – PFS | | | | | | |
| 12 months | 6,909,722 | 4,728,298 | -31.6% | 7,824,372 | 5,155,134 | -34.1% |
| 18 months | 4,606,481 | 6,079,240 | 32.0% | 5,216,248 | 6,628,030 | 27.1% |
| 24 months | 4,145,833 | 6,079,240 | 46.6% | 4,694,623 | 6,628,030 | 41.2% |
| 30 months | 2,763,889 | 6,754,711 | 144.4% | 3,129,749 | 7,364,478 | 135.3% |
| 36 months | 2,763,889 | - | - | 3,129,749 | - | - |
| 42 months | 2,763,889 | - | - | 3,129,749 | - | - |
| 48 months | 2,303,241 | - | - | 2,608,124 | - | - |

* Relative COPE increasing calculated with the difference of COPE for PEMBRO+AXI minus COPE of NIVO+IPI divided by the COPE from NIVO+IPI. †Treatment cost considering mDOT from ITT population of each study. COPE, cost of preventing an event; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; mDOT, median duration of treatment; NNT, number needed to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PEMBRO+AXI, pembrolizumab + axitinib.

48-month time point. The OS NNT and COPE for PEMBRO+AXI went on the other way and increased or remained relatively stable until the maximum follow-up analyzed (42 months). An increase in the PFS NNT and COPE for PEMBRO+AXI was also observed from 12-month to 30-month analyses.

The COPE estimation is an alternative to cost-effectiveness analysis. It is simpler to conduct and easier to interpret by decision-makers as it represents the cost for every event potentially avoided by the treatment of interest (Maharaj, 2008). However, COPE does not represent a complete economic evaluation. It ignores several elements included in a full cost-effectiveness analysis, such as the modeling of the disease course over time, estimation of costs and consequences possibly including the disease impact on quality of life, alternative treatments under the same assumptions, and estimation of the incremental cost-effectiveness ratio between alternatives (Brazil, 2014). However, it provides rapid insight into the drug cost at a population level for the given effectiveness as determined by the randomized controlled trial (Maharaj, 2008).

We must emphasize that the comparison between therapies in this study is a naive, unadjusted comparison and should not be used to prove the treatments' clinical or economic superiority. Possible differences in potential confounding factors, including baseline characteristics, between the studies may impact the NNT result. Still, the COPE estimated for each therapy individually should not have significant problems with confounding, even with data extracted for only a subgroup of patients, as the PFS and OS are originated from randomized clinical trials with randomization stratified by risk. Therefore, the analysis provides an approximate estimate of each treatments' efficiency. As mDOT was not published for the I/P-risk patients in the clinical trials, we used mPFS for I/P-risk patients to estimate the treatment costs in the base case analysis, which may have overestimated the treatment costs and consequently the COPE results, especially for NIVO+IPI. There is evidence that NIVO+IPI treated patients experienced survival time free of therapy (including subsequent anticancer therapy) despite treatment discontinuation, suggesting that the base case with the mPFS approach may be conservative for this therapeutic option (McDermott *et al.*, 2018; Regan *et al.*, 2020).

Moreover, data from CheckMate 214 at a minimum follow-up of 4 years (median follow-up = 55 months) showed that only 53 (10%) of 547 patients in the NIVO+IPI arm (ITT patients) were reported to continue therapy (Albiges *et al.*, 2020). At this follow-up, 31% of patients in the ITT group and 32.7% in the I/P-risk subgroup had not progressed (Albiges *et al.*, 2020). So far, no treatment-free survival or treatment-free interval was published for PEMBRO+AXI.

A scenario analysis was added to consider mDOT for the ITT population of each study as an approximation for time

on treatment cost calculation, which produced lower COPE estimates for both treatments. This scenario analysis also has some limitations; it was based on treatment duration in the ITT population, not specific to I/P-risk patients, and mDOT for PEMBRO+AXI was reported only for a limited median follow-up of 12.8 months from KEYNOTE-426 (Rini *et al.*, 2019b). Furthermore, mDOT may also underestimate the actual treatment cost compared with mean DOT, considering that mean DOT for PEMBRO+AXI was approximately 18 months in the longer follow-up based on reported mean treatment exposure (Powles *et al.*, 2020), resulting in much higher COPE results for PEMBRO+AXI than the ones presented in this article. Therefore, the base case based on mPFS for time on treatment approximation was considered balanced for PEMBRO+AXI given the concurrence between PFS and time on treatment in both arms of KEYNOTE-426 reported by a cost-effectiveness analysis previously published (Bensimon *et al.*, 2020).

As mentioned before, the microcosting used in this study for monitoring cost did not include adverse event management. A recent network meta-analysis including NIVO+IPI and PEMBRO+AXI analyzed the rates of \geq grade 3 adverse event to measure treatment toxicity (Mori *et al.*, 2021). Compared with sunitinib, NIVO+IPI was the only treatment associated with a significantly lower likelihood of toxicity (OR 0.50, 95% credible interval 0.39-0.64); based on analysis of the treatment ranking, it was highly likely that NIVO+IPI had the lowest rate of serious AEs (Mori *et al.*, 2021). A recently published study reported that NIVO+IPI was associated with lower costs of managing grade \geq 3 adverse events than PEMBRO+AXI from a United States healthcare payer perspective (McGregor *et al.*, 2021). Therefore, if adverse event management were included in the microcosting, an even larger difference between NIVO+IPI and PEMBRO+AXI COPE results should be noted from 18 months onwards, and the absence of AE management in our study could be considered conservative.

This study limited the analysis to immunotherapy-based studies, given the paradigm shift in the treatment of mRCC since the introduction of regimens based on immunotherapy (Rini *et al.*, 2019a). This analysis did not include other recommended immunotherapy-based regimens for the treatment of first-line advanced RCC, including nivolumab plus cabozantinib and avelumab plus axitinib (ESMO, 2020; Fay *et al.*, 2021; NCCN, 2021). The nivolumab plus cabozantinib combination, which showed improved PFS and OS compared with sunitinib (Choueiri *et al.*, 2021), was not considered because the Brazilian regulatory agency has not yet approved it. The avelumab plus axitinib combination was not included because the OS data were still immature at the most recent publication, not showing significant benefit for this outcome, with a median follow-up for OS of approximately 19 months (Choueiri *et al.*, 2020). Finally, our study compared the NNT

and COPE of NIVO+IPI versus PEMBRO+AXI through different time points using more mature data from CheckMate 214 and KEYNOTE-426, respectively. The results showed that NNT and COPE are parameters that vary with the time point chosen, highlighting that a single follow-up analysis should be interpreted with caution.

Conclusion

This analysis, with extended follow-up time points to assess NNT and COPE from NIVO+IPI and PEMBRO+AXI as first-line treatments for I/P-risk patients with advanced RCC from the Brazilian private health system perspective, showed that the NNT and COPE for PFS and OS may vary per the time point chosen in the analysis. From month 18 to 42, NNT for OS for NIVO+IPI was approximately the same as for PEMBRO+AXI. The NNT for PFS, on the other hand, inverted relative to PEMBRO+AXI from the 12-month time point, after which NIVO+IPI had a lower NNT that continued to decrease with increasing follow-up time. Although the true COPE for NIVO+IPI and PEMBRO+AXI may be underestimated due to limited data available, regardless of the approach used to calculate treatment costs, the treatment with NIVO+IPI results in lower COPE than PEMBRO+AXI from month 18 onwards. This reduction in COPE for NIVO+IPI is mainly driven by improved NNT of NIVO+IPI over time compared with stable or increased NNT of PEMBRO+AXI over time, as well as lower treatment costs of the double immunotherapy option, suggesting that NIVO+IPI may be a therapy with better efficiency over longer follow-up time.

Acknowledgments

We would like to acknowledge Frederico José Bighetti Magro, who at the time of the analysis was an employee of Bristol Myers Squibb (Brazil), for leading and supporting the planning of this article.

References

- ACS. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2021. American Cancer Society [Internet]. [cited 2021 July 25]. 2021. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>
- Aguiar P, Pádua TC, Guimarães DP. Brazilian data of renal cell carcinoma in a public university hospital. *Int Braz J Urol*. 2016;42:29-36.
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Secretaria Executiva. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. Publicada em 06/08/2021. 2021. [cited 2021 Aug 9]. Available in: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_20210806_212115653.pdf
- Bensimon AG, Zhong Y, Swami U, Briggs A, Young J, Feng Y, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab with axitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(9):1507-17.
- Bergerot PG, Bergerot CD, Dizman N, Zequi S, Fay A, Dara Y, et al. Assessment of Treatment Patterns for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Brazil. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-8.
- Botrel TEA, Abadi MD, Haas LC, da Veiga CRP, Ferreira DV, Jardim DL. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab as first-line treatments of advanced intermediate- or poor-risk renal-cell carcinoma: a number needed to treat analysis from the Brazilian private perspective. *J Med Econ*. 2021;24(1):291-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030-9.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-41.
- Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):57.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-20.
- ESMO. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. 2020. [cited 2021 July 28]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3>
- Fay AP, Bastos DA, Oliveira FNG, Morbeck I, Trindade KM. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – Rim. Diretrizes 2021 – Atualização. 2021. [cited 2021 July 28]. Available from: <https://www.sbo.org.br/images/18.-Diretrizes-SBOC-2021---Rim-FINAL.pdf>
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-9.
- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
- IARC. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today. GLOBOCAN 2020. [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Lenz G, Peruzzo N, Arraes C, Lopes G. An estimate of premature deaths averted with immunotherapy in treating Brazilian patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_Suppl):e16114.

- Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-21.
- Maharaj R. Adding cost to NNT: the COPE statistic*. *ACP J Club.* 2008;148(1):A8.
- McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, et al. Treatment-free interval (TFI) following discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): CheckMate 214 analysis. *Ann Oncol.* 2018;29:viii309.
- McGregor B, Geynisman D, Burotto M, Porta C, Suarez C, Bourlon MT, et al. PCN53 Grade 3/4 Adverse Event (AE) Costs of Nivolumab Plus Ipilimumab (N+I) Versus Nivolumab Plus Cabozantinib (N+C) and Pembrolizumab Plus Axitinib (P+A) for Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). *Value Health.* 2021;24:S28-9.
- McQueen D. Numbers-needed-to-treat analysis. *Adv Psychiatr Treat.* 2011;17(2):158.
- Mori K, Mostafaei H, Miura N, Karakiewicz PI, Luzzago S, Schmidinger M, et al. Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(2):265-73.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
- Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2015;48:166-74.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 1.2022 – July 1, 2021. [cited jul 23, 2021]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440>. 2021.
- Powles T, Plimack ER, Soulieres D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563-73.
- Regan M, Jegede OA, Mantia C, Powles T, Werner L, Huo S, et al. 713P Treatment-free survival, with and without toxicity, after immunotherapy vs targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (aRCC): 42-month results of CheckMate 214. *Ann Oncol.* 2020;31:S561.
- Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer.* 2019a;7(1):354.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol.* 2019b;37(15_Suppl):4500.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_Suppl):4500.
- Rohatgi A. WebPlotDigitizer [software]. Version 4.4. Pacifica, California, USA. 2020.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 2019;37:547.

Cladribina oral para o tratamento da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa: análise de impacto orçamentário sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar

Cladribine tablets for the treatment of highly active recurrent multiple sclerosis: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Leticia Jabase¹, Gabriel Leonel Marasco², Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira², Leonardo Valente Camargo³, Giovanna Renelo Puopolo¹, Roberta Arinelli Fernandes², Alexandre Chehin¹

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p268-78

Palavras-chave:

esclerose múltipla recidivante-remitente, análise de impacto orçamentário, saúde suplementar, cladribina

Keywords:

relapsing-remitting multiple sclerosis, budgetary impact analysis, supplemental health, cladribine

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento de esclerose múltipla remitente-recorrente em alta atividade da doença (EMRR HDA) no Sistema de Saúde Suplementar (SSS). **Métodos:** Foi conduzida uma análise de impacto orçamentário, sob a perspectiva do SSS, com horizonte temporal de quatro anos, considerando a abordagem de coorte aberta na qual o número de pacientes elegíveis para tratamento varia em cada ano com a introdução de novos pacientes diagnosticados de EMRR HDA e a retirada de indivíduos prevalentes devido a morte ou progressão secundária. Foram considerados custos médicos diretos, incluindo a aquisição e administração de medicamentos, monitoramento, eventos adversos e surtos. Os comparadores utilizados na análise foram: alentuzumabe, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe. Os custos foram apresentados em real brasileiro (BRL). **Resultados:** O custo incremental da inclusão da cladribina oral para o SSS foi estimado em 463.265 BRL, 739.691 BRL, -1.414.963 BRL, -3.719.007 BRL, nos anos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Isso resultou em um custo incremental total de -3.931.015 BRL no período analisado, representando 1,5% da redução orçamentária total no tratamento de EMRR HDA. **Conclusão:** A inclusão da cladribina oral para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EMRR HDA poderia gerar uma economia substancial para o sistema brasileiro de saúde suplementar, atingindo um valor de cerca de 3,9 milhões de BRL em um período de quatro anos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the budget impact of adopting cladribine tablets as a treatment strategy for relapsing remitting multiple sclerosis with high disease activity (RRMS HDA), from the Brazilian private healthcare system perspective. **Methods:** A budget impact analysis, under private healthcare system perspective, with a 4-years time horizon was conducted, considering the open

Recebido em: 27/10/2021. Aprovado para publicação em: 03/12/2021.

1. Merck S/A, São Paulo, SP, Brasil, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

2. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil.

3. Professor adjunto doutor da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Londrina, PR, Brasil; chefe do Serviço de Neurologia e Supervisor do Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital Evangélico de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Merck S/A.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Pôster apresentado no Fórum de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia de 2020.

Conflitos de interesse: Este estudo foi financiado pela Merck S/A. Gabriel Marasco, Roberta Arinelli Fernandes e Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira trabalham em uma consultoria que presta serviços à Merck Group e receberam apoio financeiro para participar das análises deste trabalho. Leonardo Valente Camargo recebeu apoio para viagem, preceptorias e apoio à pesquisa da Action, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Cristália, Genzyme, Merck e Shire/Takeda.

Declaração: This work has been funded by Merck S/A, São Paulo, Brazil, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany (CrossRef Funder ID: 10.13039/100009945)

Autor correspondente: Giovanna Renelo Puopolo. Avenida das Nações Unidas, 12.995, 30º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04578-000. Telefone: (11) 97591-1350. E-mail: giovanna.puopolo@merckgroup.com

cohort approach in which the number of patients eligible for treatment varies each year with the introduction of newly diagnosed RRMS HDA patients and the drop out of prevalent individuals due to death or secondary progression. Direct medical costs, including acquisition, drug administration, monitoring, adverse events and relapses were considered. Comparators used in the analysis were: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab and ocrelizumab. Costs were presented in Brazilian real (BRL). **Results:** The incremental cost of incorporating cladribine tablets into the private healthcare system was estimated at 463,265BRL, 739,961BRL, -1,414,963 BRL, -3,716,007 BRL, in years 1, 2, 3 and 4, respectively. This resulted in a total incremental cost of -3,931,015 BRL over the period analyzed, representing 1.5% of the total budget reduction in the treatment of RRMS HDA. **Conclusion:** Incorporation of cladribine tablets for the management of RRMS HDA could generate substantial savings for the private healthcare system, reaching a value of approximately 3.9 million BRL in a 4-years period.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma condição neurológica crônica e degenerativa, associada a danos neurológicos, severa incapacidade e mortalidade prematura (Finkelsztejn *et al.*, 2009). De acordo com o relatório publicado em 2020 pela Federação Internacional de Esclerose Múltipla (*Multiple Sclerosis International Federation – MSIF*), existem atualmente 2,8 milhões de pessoas com a doença no mundo (Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Já no Brasil, a prevalência da EM foi estimada em 8,69 casos por 100.000 habitantes, de acordo com o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, sendo as maiores estimativas de prevalência observadas na região Sudeste (Ministério da Saúde, 2021; Pereira *et al.*, 2015). No PCDT de 2018, essa prevalência foi estimada em 15 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2018). Conforme recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), não existem dados estatísticos nacionais no Brasil, apenas dados epidemiológicos regionais, em que essa prevalência varia conforme a região geográfica (Academia Brasileira de Neurologia, 2012).

Tradicionalmente, a doença pode ser classificada em quatro fenótipos clínicos distintos: esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) e esclerose múltipla primária recidivante. Dessas, a EMRR é o fenótipo mais comumente observado, correspondendo a aproximadamente 85% dos diagnósticos (Finkelsztejn *et al.*, 2009). A forma remitente-recorrente é caracterizada por surtos (episódios com sintomas neurológicos novos) intercalados com períodos de remissão, com recuperação completa ou parcial dos déficits. Durante esse período de recidiva, as lesões se desenvolvem em uma taxa rápida (conforme mostrado pela atividade da ressonância magnética [MRI]) e podem se desenvolver até 10 a 20 vezes mais frequentemente do que as recidivas clínicas (Gold *et al.*, 2010). A alta atividade da doença (HDA) é caracterizada quando o paciente apresenta um surto no ano precedente e, pelo menos, uma lesão em T1 Gd+ ou nove ou mais lesões em T2, enquanto em tratamento com outros medicamentos

modificadores do curso da doença (MMCD) ou com dois ou mais surtos no ano precedente, em tratamento com MMCDs ou não (Merck S/A, 2020). Estudos conduzidos para estimar a prevalência da doença de alta atividade na EMRR mostraram valores em torno de 4% a 15% (Díaz *et al.*, 2019). Já um estudo de vida real realizado na Alemanha, em 2016, estimou incidência da condição de 8,5% (Ohlmeier *et al.*, 2020).

Em razão da sua característica progressivamente incapacitante e por acometer especialmente jovens adultos, a doença tem impactos físicos, psicossociais e econômicos, não apenas para o paciente, mas para seus familiares e para a sociedade como um todo (Grytten *et al.*, 2012; Fisk *et al.*, 2005). Indivíduos com diagnóstico de EM apresentam piores estimativas de qualidade de vida quando comparados àqueles com outras doenças crônicas (Kobelt & Kasteng, 2009). Além disso, observam-se entre esses pacientes a dificuldade de manutenção do emprego e a necessidade de aposentadoria de maneira precoce (Kordovski *et al.*, 2015; van der Hiele *et al.*, 2015). Kobelt e colaboradores (2019) conduziram um estudo para avaliar o impacto econômico da doença sob a perspectiva da sociedade brasileira e estimaram um custo anual médio por paciente de 33.872 reais brasileiros (BRL), sendo 81% relacionado aos custos diretos. Considerando a perspectiva do pagador, os custos diretos foram estimados em 16.793 BRL (Kobelt *et al.*, 2019). Dessa forma, diversas estratégias vêm sendo propostas para um melhor e mais sustentável manejo da doença (Li *et al.*, 2021).

Para o manejo farmacológico da EM, atualmente estão disponíveis diversos MMCDs, que são utilizados com o objetivo de reduzir a frequência e a intensidade dos surtos da doença, além de retardar a progressão da incapacidade, por meio da estabilização ou redução das lesões (Ministério da Saúde, 2018). A ABN e o Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla publicaram no ano de 2018 o consenso brasileiro para o tratamento da EM, que aborda recomendações práticas para o manejo da doença no país. Considerando pacientes com diagnóstico de EMRR HDA, o documento propõe a utilização de alemtuzumabe, fingolimode, natalizumabe, ocrelizumabe ou cladribina. No entanto, na época da publicação do documento, a cladribina

ainda não estava aprovada para o tratamento da EM no Brasil (Marques *et al.*, 2018).

A cladribina oral é um nucleosídeo análogo da desoxiadenosina que foi aprovado para o tratamento de pacientes adultos com EMRR HDA no Brasil em setembro de 2019 (Merck S/A, 2020; Ministério da Saúde, 2021). Além disso, a cladribina oral possui posologia única, conforme bula do medicamento, em que são recomendados dois ciclos no primeiro e no segundo ano, e, após a conclusão deles, não são necessários tratamentos adicionais com cladribina oral nos anos 3 e 4 (Merck S/A, 2021). Em estudos clínicos envolvendo o tratamento da EMRR, a cladribina oral apresentou padrão de eficácia e segurança satisfatório, quando comparada ao placebo. Em pacientes com HDA, foi observado um efeito consistente no tratamento dos surtos, com redução significativa de sua ocorrência em comparação ao placebo, além de redução no risco de progressão da incapacidade (Montalban *et al.*, 2016; Giovannoni *et al.*, 2010; Giovannoni *et al.*, 2013; Giovannoni *et al.*, 2016). Quando comparada de maneira indireta com outros MMCDs, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de surtos e progressão da incapacidade (Siddiqui *et al.*, 2018; Berardi *et al.*, 2019). Dessa forma, considerando a similaridade entre as terapias atualmente disponíveis para o manejo da EMRR HDA, a condução de uma análise de impacto orçamentário é imprescindível para auxiliar no processo de tomada de decisão.

No Brasil, o sistema de saúde é formado por dois principais atores, os setores público e privado, representados em âmbito federal pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelo Sistema de Saúde Suplementar (SSS), respectivamente (Paim *et al.*, 2011). Em relação ao SUS, a última atualização do PCDT da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde, publicada em fevereiro de 2021, inclui a nova classificação por atividade de doença para pacientes com EMRR. Os critérios para EMRR HDA, de acordo com o novo PCDT, são: *“incidência de dois ou mais surtos incapacitantes com resolução incompleta e evidência de pelo menos uma nova lesão captante no gadolínio ou aumento significativo da carga da lesão em T2 no ano anterior em pacientes não tratados; ou atividade da doença no ano anterior, durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de intolerância ou não adesão, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma nova lesão captante de gadolínio”* (Ministério da Saúde, 2021). No ano de 2021, cerca de 48 milhões de indivíduos eram beneficiários do SSS, o que corresponde a aproximadamente 25% da população do país (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019). O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde (ANS) garante o direito assistencial dos beneficiários dos planos de saúde, contemplando os procedimentos considerados indispensáveis ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças

e eventos em saúde, em cumprimento ao disposto na Lei nº 9.656, de 1998. A atualização válida a partir de abril de 2021 desse documento incluiu novas terapias para o manejo da EMRR, sem atualização e inserção de critérios de alta atividade (Ministério da Saúde, 2021). Analisando o cenário brasileiro de recentes inclusões de terapias e novos conceitos de critérios de HDA, e considerando principalmente o âmbito do sistema privado, este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento de EMRR HDA, frente às atuais terapias disponíveis no SSS brasileiro.

Métodos

Uma análise de impacto orçamentário com horizonte temporal de quatro anos foi conduzida para estimar o efeito da inclusão da cladribina oral para pacientes com EMRR HDA no sistema privado brasileiro. Foi considerada a abordagem de coorte aberta, na qual o número de pacientes elegíveis para tratamento varia em cada ano com a introdução de novos casos diagnosticados de EMRR HDA e a retirada de indivíduos prevalentes devido a morte ou progressão secundária.

A população elegível foi estimada utilizando um funil epidemiológico para os pacientes incidentes e outro para os pacientes prevalentes. O funil se inicia com uma população total de 46.829.760, número referente ao total de beneficiários cobertos pelo sistema de saúde suplementar, consultados na sala de situação da ANS, em julho de 2020. A partir desse número inicial, foi aplicada a incidência ou prevalência da EM no Brasil. A prevalência aplicada se baseou no valor de 15 pacientes para 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2018), já a incidência foi calculada utilizando dados disponíveis no Datasus (Ministério da Saúde, 2019; Ministério da Saúde, 2020), resultando em uma incidência de 0,00188%. Para os dois funis epidemiológicos, assumiu-se que 85% dos pacientes apresentam EMRR (Finkelsztejn *et al.*, 2009), e, por fim, foi aplicado o valor de 8,5% relacionado aos pacientes que apresentam HDA (Ohlmeier *et al.*, 2020). A população elegível resultante dos dois funis epidemiológicos foi de 568, 569, 570 e 571 pacientes para os anos 1, 2, 3 e 4 da análise, respectivamente.

Os comparadores utilizados na análise foram alentuzumabe, fingolimode, natalizumabe e ocrelizumabe, tratamentos de alta eficácia para EMRR disponíveis no SSS. A Tabela 1 apresenta os medicamentos, as respectivas posologias e os custos anuais de tratamento considerados na análise, que tomou como base os preços de fábrica (ICMS de 18%) oficiais da lista CMED de junho de 2021 (Ministério da Saúde, 2020), e suas respectivas bulas (Merck S/A, 2020; EMS S/A, 2021; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A., 2021; Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., 2021; Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., 2021). O peso médio dos pacientes considerados na análise foi de 70 kg.

Tabela 1. Posologia e custos anuais de tratamento por medicamento

| Medicamento | Posologia | Custo 1º ano (BRL) | Custo demais anos (BRL) |
|-----------------|---|--------------------|-------------------------|
| Cladribina oral | Dose cumulativa de 3,5 mg/kg em 2 anos (1,75 mg/kg/ano) | 145.282 | 145.282 |
| Alentuzumabe | 12 mg por dia** | 197.176 | 118.306 |
| Fingolimode* | 1 comprimido ao dia | 105.102 | 105.102 |
| Natalizumabe | 300 mg a cada 4 semanas | 79.541 | 79.541 |
| Ocrelizumabe | 600 mg a cada 6 meses | 139.186 | 139.186 |

* Considerou-se o PF 18% do medicamento fingolimode (Novartis). BRL: reais brasileiros. ** 1º ciclo: 12 mg/dia durante cinco dias; 2º ciclo: 12 mg/dia durante três dias; ciclos adicionais conforme necessidade.

Conforme explicitado, a perspectiva adotada foi a do SSS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo a aquisição, administração de medicamentos, monitoramento, eventos adversos e surtos. Para a obtenção desses custos, a estratégia de microcusteio foi utilizada. O microcusteio seguiu uma abordagem *bottom-up*, ou seja, todos os custos dos recursos utilizados por um determinado paciente foram calculados (Pittoni & Scatto, 2009). Dessa forma, primeiro são elencados todos os recursos que seriam necessários para tratar um único paciente e em seguida são atribuídos custos para esses recursos. Para tal, o padrão de utilização de

recursos (itens consumidos, quantidades e frequência dentro de um período predeterminado) foi elaborado com base em diretrizes clínicas, bulas dos medicamentos e opinião de especialistas. Os custos unitários foram derivados das listas oficiais de preços e reembolsos (CMED, CBHPM, UNIDAS), cujas consultas foram realizadas em julho de 2020, e multiplicados por sua frequência derivada das respectivas bulas, ensaios clínicos ou diretrizes de tratamento (Ministério da Saúde, 2020; União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde, 2018; Associação Médica Brasileira, 2018). A Tabela 2 apresenta os custos generalizados, resultantes do microcusteio.

Tabela 2. Custos levantados utilizando o microcusteio

| Custos com monitoramento | | |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Exames | Custo unitário (BRL) | Referência |
| Teste bioquímico | 104,74 | Calculado |
| Hemograma completo | 18,57 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Teste de HPV | 706,34 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Ressonância magnética | 3.194,68 | Calculado |
| Consulta com neurologista | 167,43 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Consulta com oftalmologista | 167,43 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Teste de função tireoidiana | 129,25 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Reação à tuberculina | 16,11 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Exame de urina | 18,01 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Teste para o vírus John Cunningham | 231,34 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Teste de hepatite C | 125,03 | Calculado |
| Teste de hepatite B | 258,18 | Calculado |
| Custos relacionados à administração | | |
| Admissão para administração | 30,00 | Planserv |
| Metilprednisolona 1 g | 111,76 | CMED, 06/2021, PF18% |
| Clorfenamina 10 mg (5 comprimidos) | 2,07 | CMED, 06/2021, PF18% |
| Paracetamol (16 comprimidos) | 8,08 | CMED, 06/2021, PF18% |
| Aciclovir (25 comprimidos) | 146,88 | CMED, 06/2021, PF18% |
| Consulta com neurologista | 167,43 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Custos com manejo de eventos adversos | | |
| LEMP | 37.426,96 | Calculado |
| Infecção severa | 27.869,68 | Calculado |
| Edema macular | 574,52 | Calculado |

Custos com manejo de eventos adversos

| Exames | Custo unitário (BRL) | Referência |
|---|----------------------|--------------------------------------|
| Gastrointestinal | 2.767,32 | Calculado |
| Hipersensitividade | 167,43 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Evento autoimune relacionado à tireoide | 956,08 | Calculado |
| Sintomas relacionados à influenza | 167,43 | CBHPM 2018 Porte 2019 |
| Malignidade | 98.956,15 | (Souza <i>et al.</i> , 2009) |
| ITP | 1.113,57 | (do Nascimento <i>et al.</i> , 2017) |
| Eventos de recaída sem hospitalização | 9.654,61 | Calculado |
| Eventos de recaída com hospitalização | 30.703,50 | Calculado |

BRL: reais brasileiros.

Conforme microcusteio, a Tabela 3 apresenta os custos com administração por medicamento e a Tabela 4 apresenta o custo de monitoramento de cada medicamento utilizado na análise. Segundo a bula de ocrelizumabe, recomenda-se a administração da pré-medicação (por exemplo, metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. No entanto, para fins de simplificação do cálculo de frequência, a inclusão de custo da pré-medicação não foi considerada, sendo considerado apenas o custo de infusão. Informações mais detalhadas, como quais itens foram considerados para o monitoramento dos pacientes, são apresentadas no material suplementar.

Tabela 3. Custos anuais de administração por medicamento

| Medicamento | Custo 1º ano (BRL) | Custo demais anos (BRL) |
|-----------------|--------------------|-------------------------|
| Cladribina oral | 0 | 0 |
| Alentuzumabe | 498 | 438 |
| Fingolimode | 0 | 0 |
| Natalizumabe | 390 | 390 |
| Ocrelizumabe | 60 | 60 |

BRL: reais brasileiros.

Tabela 4. Custos anuais de monitoramento por medicamento

| Medicamento | Custo 1º ano (BRL) | Custo demais anos (BRL) |
|-----------------|--------------------|-------------------------|
| Cladribina oral | 3.985 | 622 |
| Alentuzumabe | 3.849 | 3.849 |
| Fingolimode | 2.609 | 2.609 |
| Natalizumabe | 3.061 | 3.061 |
| Ocrelizumabe | 593 | 593 |

BRL: reais brasileiros.

Por fim, a Tabela 5 apresenta os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos considerados para cada tratamento.

Tabela 5. Custos de manejo de eventos adversos por tratamento

| Medicamento | Custo (BRL) |
|-----------------|-------------|
| Cladribina oral | 1.397,40 |
| Alentuzumabe | 1.267,28 |
| Fingolimode | 678,49 |
| Natalizumabe | 325,53 |
| Ocrelizumabe | 1.216,80 |

BRL: reais brasileiros.

Para o cenário atual, a participação de mercado dos medicamentos foi baseada na distribuição do mercado privado atual e apresenta-se da seguinte forma: alentuzumabe teria 22,7%, fingolimode, 10,9%, natalizumabe, 29,7% e ocrelizumabe, 36,7%. Para o cenário proposto, a cladribina oral iniciaria o primeiro ano da análise com 5% de participação do mercado, ganhando 5% ao ano, finalizando o quarto ano da análise com 20% do mercado. Além disso, utilizou-se uma premissa de que o ganho de *market-share* da cladribina oral é resultado da perda uniforme de mercado de seus comparadores.

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. As análises de sensibilidade univariadas consideram variações predefinidas de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Nesse caso, os parâmetros considerados críticos como preço da cladribina oral, *market-share* no terceiro e quarto ano, entre outros, foram variados a partir do seu valor no cenário-base para valores limites. A Tabela 6 apresenta os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada, junto com o limite inferior e superior considerados. Em sua maioria, os limites variaram em torno de 20% do valor-base, com exceção do preço, em que se considerou a máxima alíquota de ICMS possível.

Tabela 6. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada

| Parâmetro | Cenário-base | Limite inferior | Limite superior |
|---|--------------|-----------------|-----------------|
| Preço Cladribina oral | 11363,0300 | 9090,424 | 13635,64 |
| Preço Ocrelizumabe | 34796,4400 | 27837,15 | 41755,73 |
| Proporção HDA | 0,0850 | 0,04 | 0,15 |
| Market share 4º ano | 0,2000 | 0,16 | 0,24 |
| Preço Alentuzumabe | 39435,2100 | 31548,17 | 47322,25 |
| Market share 3º ano | 0,1500 | 0,12 | 0,18 |
| Preço Natalizumabe | 6118,5500 | 4894,84 | 7342,26 |
| Market share 2º ano | 0,1000 | 0,08 | 0,12 |
| Preço Fingolimode | 8057,1300 | 6445,704 | 9668,556 |
| Market share 1º ano | 0,0500 | 0,04 | 0,06 |
| Ressonância magnética (detecção de PML) | 3194,6800 | 2555,744 | 3833,616 |
| EA gastrointestinal | 2767,3200 | 2213,856 | 3320,784 |
| Malignidade | 98956,1500 | 79164,92 | 118747,4 |
| Consulta com neurologista | 167,4300 | 133,944 | 200,916 |
| Teste para hepatite B | 258,1800 | 206,544 | 309,816 |
| Admissão para administração | 30,0000 | 24 | 36 |
| Infecção severa | 27869,6800 | 22295,74 | 33443,62 |
| Teste para hepatite C | 125,0300 | 100,024 | 150,036 |
| Metilprednisolona 1 g | 111,7600 | 89,408 | 134,112 |
| Hemograma | 18,5700 | 14,856 | 22,284 |
| LEMP | 37426,9600 | 29941,57 | 44912,35 |
| Teste cutâneo de tuberculina | 16,1100 | 12,888 | 19,332 |
| Evento autoimune tireoidiano | 956,0800 | 764,864 | 1147,296 |
| Tratamento com aciclovir | 5,8752 | 4,70016 | 7,05024 |
| Hipersensibilidade | 167,4300 | 133,944 | 200,916 |
| ITP | 1113,5700 | 890,856 | 1336,284 |
| Edema macular | 574,5200 | 459,616 | 689,424 |
| Tratamento com paracetamol | 0,5050 | 0,404 | 0,606 |
| Sintomas de influenza | 167,4300 | 133,944 | 200,916 |
| Teste bioquímico | 104,7400 | 83,792 | 125,688 |
| Teste de HPV | 706,3400 | 565,072 | 847,608 |
| Consulta com oftalmologista | 167,4300 | 133,944 | 200,916 |
| Teste de função tireoidiana | 129,2500 | 103,4 | 155,1 |
| Urina tipo I | 18,0100 | 14,408 | 21,612 |
| Teste para vírus JC | 231,3400 | 185,072 | 277,608 |
| Clorofenamina 10 mg | 0,4140 | 0,3312 | 0,4968 |
| Consulta de enfermeira | 0,0000 | 0 | 0 |
| Consulta com neurologista | 167,4300 | 133,944 | 200,916 |
| Reação ao sítio de infusão | 0,0000 | 0 | 0 |
| Reação ao sítio de injeção | 0,0000 | 0 | 0 |
| Peso | 0,0000 | 69,7192 | 55,77533564 |

Resultados

Análise de impacto orçamentário

Os resultados comparativos entre o cenário atual de tratamento de EMRR HDA e o cenário proposto com inclusão da cladribina oral foram medidos pela análise de impacto orçamentário por um horizonte de tempo de quatro anos no SSS, conforme Tabela 7.

Nos primeiros dois anos, a inclusão de cladribina oral estaria associada a um incremento de custos, no entanto, a partir do terceiro ano, esse cenário se inverte e, dessa forma, o uso de cladribina oral estaria associado a uma redução de custos nos anos 3 e 4 do modelo econômico. O impacto orçamentário cumulativo de quatro anos mostra uma economia de 3.931.015 BRL com a introdução da cladribina oral no sistema de saúde privado brasileiro. Para os anos 1 e 2, o tratamento com cladribina oral é ativamente administrado aos pacientes, compensados pelos anos restantes em que nenhum tratamento ativo é administrado a pacientes com cladribina oral.

Análise de sensibilidade univariada

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e os resultados das variações dos seus respectivos valores estão descritos na Tabela 6. Os resultados demonstram que o parâmetro mais sensível da análise é o preço da cladribina oral, seguido pelo preço do ocrelizumabe e a proporção de HDA (Figura 1). Os resultados mais detalhados podem ser observados no material suplementar.

Discussão

Este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário da inclusão da cladribina oral no tratamento

de EMRR HDA no SSS brasileiro. Os resultados apresentados podem ser de fundamental importância para auxiliar no processo de tomada de decisão.

Em um cenário de constante desenvolvimento de novas tecnologias e escassez de recursos, torna-se fundamental a condução de estudos que avaliem o impacto econômico da incorporação dessas tecnologias em protocolos oficiais, seja no âmbito público ou privado (Silva *et al.*, 2016). Nesse contexto, as análises de impacto orçamentário são capazes de fornecer estimativas do provável impacto da nova tecnologia no orçamento anual de um determinado pagador. Esse tipo de análise constitui parte essencial de uma avaliação econômica para incorporação de tecnologias e é exigido em diversos países (Ghabri *et al.*, 2018; Mauskopf *et al.*, 2005). No Brasil, uma análise de impacto orçamentário também é fundamental para o possível reembolso de tecnologias pelo SSS. Recentemente, com a introdução do conceito de HDA e com as recentes atualizações do PCDT, a EMRR HDA, apesar das incertezas da real prevalência, buscam nas análises de impacto orçamentário fonte de enriquecimento de dados e suporte nas tomadas de decisão.

De acordo com os dados observados nesta análise, a inclusão da cladribina oral como estratégia de tratamento da EMRR HDA resultaria em uma economia de cerca de 3,9 milhões de BRL para o SSS em um período de quatro anos. Apesar de ser observado um incremento nos custos nos primeiros dois anos da inclusão da cladribina oral, ao final do período, a redução incremental representa 1,5% da redução orçamentária total no tratamento da doença.

A redução nos custos com a inclusão de cladribina está potencialmente relacionada a menor aquisição e administração

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário (BRL)

| Cenários | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Total |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Cenário atual | 62.394.441 | 65.497.146 | 66.124.928 | 63.161.014 | 257.177.530 |
| Cenário projetado | 62.857.706 | 66.236.837 | 64.709.965 | 59.442.007 | 253.246.515 |
| Incremental | 463.265 | 739.691 | -1.414.963 | -3.719.007 | -3.931.015 |

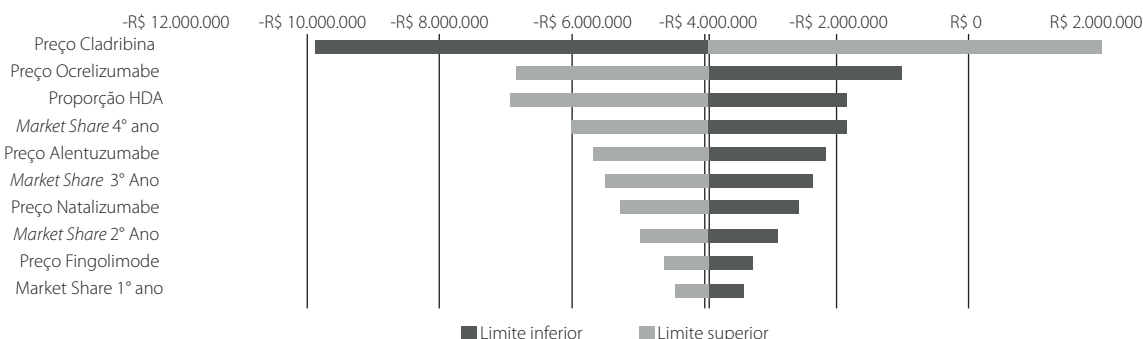


Figura 1. Resultado da análise de sensibilidade univariada.

de medicamentos, além do menor uso de recursos no monitoramento e gerenciamento de eventos adversos. Isso se deve, principalmente, à posologia única da cladribina oral previamente descrita (dois ciclos de tratamento no primeiro e no segundo ano, e anos 3 e 4 livres de tratamento) (Merck S/A, 2021). Nesse aspecto, conforme premissas, os pacientes do modelo econômico que usufruíram dos anos 3 e 4 livres de tratamento não tiveram custo de aquisição da cladribina oral. Outra variável que possibilitou a redução de custos foi a via de administração oral da cladribina (Merck S/A, 2021). Outras estratégias, administradas por via injetável, necessitam de infusão em ambiente hospitalar, eventualmente com a necessidade de administração de outras medicações antes ou durante a infusão, além de monitoramento após a infusão para avaliar a ocorrência de reações de hipersensibilidade (Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., 2021; Inshasi *et al.*, 2020). Por fim, é estimado que cerca de 95% dos pacientes com EM preferem o uso de terapias orais, dada a facilidade de uso e por sua administração não invasiva (The National Institute for Health and Care Excellence, 2017).

Não foram localizadas, até o momento, outras análises publicadas avaliando o impacto da inclusão da cladribina oral no tratamento da EMRR HDA no Brasil. Rigolon e colaboradores (2019) avaliaram o impacto orçamentário do uso de natalizumabe para o manejo da condição, também sob a perspectiva do SSS. Nesse estudo, foi observado que a incorporação de natalizumabe acarretaria um incremento no custo de cerca de 0,64 BRL por beneficiário do sistema de saúde (Rigolon *et al.*, 2019). Apesar dos resultados apresentados para o natalizumabe em literatura nacional, a comparação com este presente estudo não pode ser feita diretamente, já que ambos possuem metodologias diferentes. A hipótese de benefício econômico, entre esses dois estudos, precisaria ser mais bem analisada em estudos futuros.

Além do benefício econômico, a cladribina oral apresenta perfil de eficácia e segurança satisfatório quando utilizada em pacientes com EMRR HDA. Estudos de comparação indireta entre a cladribina oral e outros MMCDs alternativos (fingolimode, natalizumabe, alentuzumabe e ocrelizumabe) reportaram a ausência de diferenças significativas entre as estratégias para desfechos como progressão da incapacidade e ocorrência de surtos (Siddiqui *et al.*, 2018; Berardi *et al.*, 2019). Da mesma maneira, aspectos relacionados à segurança são, também, similares entre a cladribina oral e outros MMCDs, de acordo com dados reportados em uma análise de comparação indireta (Lucchetta *et al.*, 2019). Esses achados permitem que o benefício econômico seja ponderado no processo de tomada de decisão. Uma revisão da literatura considerando outras revisões sistemáticas que comparassem os tratamentos de EMRR HDA em eficácia e segurança seria de grande importância para o enriquecimento da análise econômica e suas conclusões.

Como a análise do presente estudo foi uma avaliação do impacto orçamentário, as limitações do estudo estão relacionadas à ausência de detecção das principais consequências da progressão da doença, da incapacidade, e em geral, o detalhamento dos ciclos de cada paciente, que poderiam ser medidos em uma análise de custo-efetividade. Adicionalmente, os dados de prevalência e incidência de EMRR HDA no Brasil são bastante variados, e o valor utilizado no modelo pode ter incertezas. É importante ressaltar que esse parâmetro foi testado na análise de sensibilidade.

Conclusão

A condução deste estudo permitiu observar que a inclusão da cladribina oral para o tratamento de pacientes com diagnóstico de EMRR HDA poderia gerar uma economia substancial para o SSS, atingindo um valor de cerca de 3,9 milhões de BRL em um período de quatro anos, representando uma redução orçamentária de 1,5%. Esse benefício econômico da cladribina oral, além de seu perfil de eficácia e segurança, permite considerá-la como uma opção terapêutica sustentável para o manejo desses pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos à Origin Health Company pelo apoio com o desenvolvimento do modelo econômico e a redação científica durante o desenvolvimento deste manuscrito. Esse apoio foi financiado pela Merck S/A.

Referências bibliográficas

- Academia Brasileira de Neurologia (ABN). Recomendações – Esclerose múltipla. São Paulo: Omnifarma; 2012.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sala de Situação – ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 2]. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>
- Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM-2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2018.
- Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1371-8.
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Tysabri® natalizumabe [bula]. 2021. p. 33.
- Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;30:215-24.
- do Nascimento AC, Annichino-Bizzacchi JM, Maximo C de A, Minowa E, Julian GS, dos Santos RF. Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. *J Med Econ.* 2017;20(8):884-92.
- EMS S/A. Cloridrato de fingolimode [Bula]. 2021.

- Finkelsztejn A, Cristovam RA, Moraes GS, Lopes MG, Silva AV, Garcia MS, et al. Clinical features of multiple sclerosis in the south of Brazil: a partial analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1071-5.
- Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):58-63.
- Ghabri S, Autin E, Poullié AI, Josselin JM. The French National Authority for Health (HAS) Guidelines for Conducting Budget Impact Analyses (BIA). *Pharmacoeconomics*. 2018;36(4):407-17.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Rammohan K, Sørensen PS, et al. Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Final Results from the 120-Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study (P3.028). *Neurology* [Internet]. 2016;86(16 Suppl):P3.028. Available from: http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.028.abstract
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. Safety and Efficacy of Oral Cladribine in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the 96 Week Phase IIIb Extension Trial to the CLARITY Study (P07.119). *Neurology* [Internet]. 2013;80(7 Suppl):P07.119 LP-P07.119. Available from: http://n.neurology.org/content/80/7_Supplement/P07.119.abstract
- R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(6):351-67.
- Grytten N, Aarseth JH, Espeset K, Berg Johnsen G, Wehus R, Lund C, et al. Health-related quality of life and disease-modifying treatment behaviour in relapsing-remitting multiple sclerosis – a multicentre cohort study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;126(195):51-7.
- Inshasi JS, Almadani A, Fahad S Al, Noori SI, Alsaadi T, Shakra M, et al. High-efficacy therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for adherence. An expert opinion from the United Arab Emirates. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10(4):257-66.
- Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. 2009.
- Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(1):1-12.
- Kordovski VM, Frndak SE, Fisher CS, Rodgers J, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Identifying employed multiple sclerosis patients at-risk for job loss: When do negative work events pose a threat? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(5):409-13.
- Li H, Lian G, Wang G, Yin Q, Su Z. A review of possible therapies for multiple sclerosis. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(9):3261-70.
- Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:7-15.
- Marques VD, Dos Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and Brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-54.
- Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: Review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;5(1):65-79.
- Merck S/A. Mavenclad® (cladribina) [bula]. Rio de Janeiro; 2020. 24p.
- Merck S/A. Mavenclad® (cladribina) [bula]. 2021. p. 25.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos [Internet]. [cited 2021 June 13]. Available from: <http://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sala de Situação. 2019.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa no 1008904110029 - MAVENCLAD [Internet]. 2021 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1008904110029>
- Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2020a.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Informações de Saúde (TABNET). 2020b.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2018.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. 2021. p. 1-39.
- Montalban X, Cohen B, Leist T, Moses H, Hicking C, Dangond F. Efficacy of Cladribine Tablets as Add-On to IFN-beta Therapy in Patients with Active Relapsing MS: Final Results from the Phase II ONWARD Study (P3.029). *Neurology* [Internet]. 2016;86(16 Suppl):P3.029. Available from: http://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P3.029.abstract
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2020 – Mapping multiple sclerosis around the world. 2020. p. 1-28.
- Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One*. 2020;15(5):e0231846.
- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
- Pereira ABCN da G, Sampaio Lacativa MC, Pereira FFC da C, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-9.
- Pittoni GM, Scatto A. Economics and outcome in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):232-6.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A. Ocrevus® ocrelizumabe [bula]. 2021.
- Rigolon J, Silva AAA, Rosim RP. Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. *J Bras Econ da Saúde*. 2019;11(2):128-34.
- Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Lemtrada® alemtuzumabe [bula]. 2021.
- Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(8):1361-71.
- Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(1):205-7.
- Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009;84(3):237-43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000300004&lng=pt&tlng=pt

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal – Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]- Committee Papers. 2017. p. 594.

União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018. São Paulo: UNIDAS; 2018. 68p.

van der Hiele K, van Gorp DA, Heerings MA, van Lieshout I, Jongen PJ, Reneman MF, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol.* 2015;15(1):134.

Material suplementar

| Parâmetro | Limite inferior (BRL) | Limite superior (BRL) | Spread (BRL) | Spread/Incremental (%) |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------|------------------------|
| Preço Cladribina | - 9.888.192,43 | 2.026.163,24 | 11.914.355,68 | 303,0860 |
| Preço Ocrelizumabe | - 1.017.756,13 | - 6.844.273,07 | 5.826.516,94 | 148,2192 |
| Proporção HDA | - 1.849.889,22 | - 6.937.084,58 | 5.087.195,36 | 129,4118 |
| Market share 4º ano | - 1.847.380,46 | - 6.014.648,74 | 4.167.268,28 | 106,0100 |
| Preço Alentuzumabe | - 2.168.767,53 | - 5.693.261,67 | 3.524.494,14 | 89,6586 |
| Market share 3º ano | - 2.370.623,27 | - 5.491.405,93 | 3.120.782,66 | 79,3887 |
| Preço Natalizumabe | - 2.583.707,92 | - 5.278.321,28 | 2.694.613,36 | 68,5475 |
| Market share 2º ano | - 2.892.393,13 | - 4.969.636,07 | 2.077.242,94 | 52,8424 |
| Preço Fingolimode | - 3.277.647,58 | - 4.584.381,62 | 1.306.734,04 | 33,2416 |
| Market share 1º ano | - 3.412.566,47 | - 4.449.462,72 | 1.036.896,25 | 26,3773 |
| Ressonância magnética (detecção de PML) | - 4.009.110,45 | - 3.852.918,74 | 156.191,71 | 3,9733 |
| EA gastrointestinal | - 3.915.175,43 | - 3.946.853,76 | 31.678,33 | 0,8059 |
| Malignidade | - 3.916.276,81 | - 3.945.752,38 | 29.475,57 | 0,7498 |
| Consulta com neurologista | - 3.941.972,88 | - 3.920.056,31 | 21.916,57 | 0,5575 |
| Teste para hepatite B | - 3.941.601,10 | - 3.920.428,10 | 21.173,00 | 0,5386 |
| Admissão para administração | - 3.921.812,13 | - 3.940.217,06 | 18.404,93 | 0,4682 |
| Infecção severa | - 3.923.037,53 | - 3.938.991,67 | 15.954,14 | 0,4059 |
| Teste para hepatite C | - 3.936.141,37 | - 3.925.887,82 | 10.253,54 | 0,2608 |
| Metilprednisolona 1 g | - 3.927.178,64 | - 3.934.850,56 | 7.671,92 | 0,1952 |
| Hemograma | - 3.933.298,95 | - 3.928.730,25 | 4.568,70 | 0,1162 |
| LEMP | - 3.929.661,94 | - 3.932.367,25 | 2.705,31 | 0,0688 |
| Teste cutâneo de tuberculina | - 3.931.675,18 | - 3.930.354,02 | 1.321,16 | 0,0336 |
| Evento autoimune tireoidiano | - 3.931.158,82 | - 3.930.870,37 | 288,45 | 0,0073 |
| Tratamento com aciclovir | - 3.930.880,16 | - 3.931.149,03 | 268,87 | 0,0068 |
| Hipersensibilidade | - 3.930.901,52 | - 3.931.127,68 | 226,16 | 0,0058 |
| ITP | - 3.930.908,33 | - 3.931.120,87 | 212,54 | 0,0054 |
| Edema macular | - 3.931.000,53 | - 3.931.028,67 | 28,14 | 0,0007 |
| Tratamento com paracetamol | - 3.931.008,82 | - 3.931.020,38 | 11,56 | 0,0003 |
| Sintomas de influenza | - 3.931.010,12 | - 3.931.019,08 | 8,96 | 0,0002 |
| Teste bioquímico | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Teste de HPV | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Consulta com oftalmologista | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Teste de função tireoidiana | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Urina tipo I | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Teste para vírus JC | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Clorofenamina 10 mg | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |

| Parâmetro | Limite inferior (BRL) | Limite superior (BRL) | Spread (BRL) | Spread/Incremental (%) |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Consulta de enfermeira | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Consulta com neurologista | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Reação ao sítio de infusão | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |
| Reação ao sítio de injeção | - 3.931.014,60 | - 3.931.014,60 | 0,00 | 0,0000 |

BRL: reais brasileiros.

Detalhamento do custo com monitoramento anual por medicamento.

Cladribina 1º ano: 3 hemogramas, 1 ressonância magnética, 2 consultas com neurologista, 1 prova cutânea da tuberculina, 1 exame para hepatite C e 1 exame para hepatite B.

Cladribina 2º ano: 3 hemogramas, 1 consulta com neurologista, 1 exame de hepatite C e 1 exame de hepatite B.

Alentuzumabe 1º ano: 12 exames bioquímicos, 12 hemogramas, 1 prova cutânea da tuberculina, 4 exames da função tireoidiana, 12 exames de urina, 1 teste de HPV e 2 consultas com neurologista.

Alentuzumabe 2º ano e demais: 12 exames bioquímicos 12 hemogramas, 4 exames da função tireoidiana, 1 teste de HPV e 1 consulta com neurologista.

Fingolimode: 2 exames bioquímicos, 2 hemogramas e 1 consulta com neurologista.

Natalizumabe: 2 exames bioquímicos, 1 ressonância magnética, 2 consultas com neurologista e 2 testes para o vírus John Cunningham.

Ocrelizumabe: 2 hemogramas e 1 consulta com neurologista.

Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS)

Demographic characteristics and use of resources by patients with atopic dermatitis in the Brazilian Unified Health System (SUS)

André Santos¹, Aline Barbosa², Alexandre Taminato², Isabelle Malbouisson³, Fernando Laredo²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p279-87

Palavras-chave:

dermatite atópica, utilização de recursos, carga, custos, Sistema Único de Saúde, SUS

Keywords:

atopic dermatitis, resource utilization, burden, costs, Brazilian Unified National Health System, SUS

RESUMO

Objetivo: O estudo tem por objetivo entender as características demográficas e a utilização de recursos para o tratamento da dermatite atópica (DA) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (Datusus). Os pacientes de interesse foram selecionados por meio do CID-10 L20 (DA). Os dados de interesse foram extraídos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Ambulatoriais (SIA) do SUS. Foram extraídos dados de janeiro de 2015 a junho de 2020. **Resultados:** Foram identificados 27.813 pacientes que realizaram algum procedimento (ambulatorial ou hospitalar) relacionado diretamente com o CID-10 L20. A maior prevalência dos pacientes encontra-se no estado de SP, com 28,6% do total. Foram identificados 116 pacientes que utilizaram alguma das terapias sistêmicas utilizadas no tratamento da DA, sendo a ciclosporina o medicamento mais utilizado (53%). Todas as dispensações estão vinculadas a CIDs de doenças diferentes da DA, porém, pelas premissas adotadas nesse estudo, assumimos que os medicamentos utilizados foram para tratamento da DA, com exceção daqueles relacionados a transplante. Foram realizados 49.245 procedimentos/atendimentos. Identificaram-se 5.006 internações, realizadas por 4.616 pacientes. Foi observado um repasse total de R\$ 2.007.757,13 para atendimentos; 77% desse total representam gastos com hospitalizações. **Conclusões:** Entender o perfil da população afetada pela DA no Brasil e o padrão de uso de recursos pode ajudar a compreender a carga da doença para o sistema público de saúde e auxiliar no desenvolvimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da doença.

ABSTRACT

Objective: The study aims to understand the demographic characteristics and use of resources related to atopic dermatitis (AD) treatment in the Brazilian Unified National Health System (SUS). **Methods:** Retrospective observational study of data obtained from Brazilian Health Informatics Department (Datusus). Patients of interest were selected using the ICD-10 L20 (AD). The data of interest were extracted from the Hospital (SIH) and the Outpatient Information System (SIA). Data were extracted from January 2015 to June 2020. **Results:** We identified 27,813 patients who underwent some procedure (outpatient or hospital) directly related to ICD-10 L20. The highest prevalence of patients is in the state of SP, with 28,6% of the total. We identified 116 patients who used some of the systemic therapies used in the treatment of AD, and cyclosporine was the most used drug (53%). However, all dispensations are linked to ICDs of diseases other than AD, but due to the premises adopted in this study, we assumed that the use of the drugs were for the treatment of AD, except for those related to transplantation. 49,245 procedures/visits were performed. A total of 5,006 hospitalizations were identified by 4,616 patients. A total transfer of 2,007,757.13 BRL was

Recebido em: 26/10/2021. Aprovado para publicação em: 03/12/2021.

1. Consultor, ATsaúde, São Paulo, SP, Brasil.

2. Economia da Saúde, Sanofi, São Paulo, SP, Brasil.

3. Gerente Médica Sênior, Sanofi Genzyme, São Paulo, SP, Brasil.

Local onde o trabalho foi executado: ATsaúde e Sanofi, São Paulo/Brasil

Financiamento: O estudo foi financiado pela Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Conflito de interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Aline Barbosa. Avenida das Nações Unidas, 1.4401, Brooklin, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000.

Telefone: +55 (11) 2889-3103. E-mail: aline.barbosa@sanofi.com

observed for health care, and 77% of this total represent hospitalization expenses. **Conclusions:** Understanding the profile of the population affected by AD in Brazil and the pattern of resource use can help to understand the burden of the disease on the public health system and assist in the development of clinical protocols and therapeutic guidelines for the treatment of the disease.

Introdução

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença imunomediada tipo 2 caracterizada por inflamação sistêmica persistente e disfunção na barreira cutânea (Gandhi *et al.*, 2016). Os pacientes com DA apresentam pele seca, rachaduras, exsudação, liquenificação/espessamento da pele, descamação, sangramento, inchaço e prurido (Simpson *et al.*, 2016, Schneider *et al.*, 2013). Embora não totalmente compreendida, a etiologia da DA parece ser uma interação complexa entre vários fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Eyerich *et al.*, 2015).

A DA é uma das condições dermatológicas mais comuns entre a população pediátrica, afetando entre 15% a 20% dessa população (Hay *et al.*, 2015, Nutten, 2015). No Brasil, o estudo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) sugere uma prevalência cumulativa de DA entre 11,7% e 13,8% para crianças entre 6 e 12 anos (Yamada *et al.*, 2002). Outro estudo, que entrevistou especialistas da área em todo o país, estimou uma prevalência em adultos de 7%, dos quais 35% possuem DA moderada e 30%, grave (Mesquita *et al.*, 2019).

A apresentação clínica da DA varia de formas leves e localizadas até formas graves e disseminadas. As formas moderadas a graves necessitam de tratamento contínuo e a longo prazo e de reavaliações seriadas, em períodos curtos de tempo, para evitar ou tratar precocemente as exacerbações. O controle geral da doença é um aspecto crucial para o entendimento da carga da DA. Os dados em adultos revelam que pacientes com a doença controlada de modo inadequado têm a qualidade de vida mais afetada do que aqueles com a doença controlada (Simpson *et al.*, 2018).

Além do impacto clínico, a DA também pode resultar em grande impacto econômico para os pacientes, sistemas de saúde e sociedade. Um dos maiores impactos causados pela doença é a perda de produtividade devido à perda de dias de trabalho ou estudo (De Bruin-Weller *et al.*, 2019). Nos pacientes pediátricos e adolescentes, há também um ônus econômico significativo sobre cuidadores e familiares. Um estudo com pacientes com DA realizado no Brasil mostrou clara tendência de aumento da frequência em consultas quanto maior a gravidade da doença (Lipnharski *et al.*, 2013). Outra consequência trazida pela DA é o incremento de custos para os sistemas de saúde, principalmente por conta das hospitalizações decorrentes de infecções cutâneas secundárias, causadas em grande parte devido ao comprometimento da barreira da pele e ao aumento da colonização por bactérias patogênicas. Pacientes com DA apresentam maior risco para

outros tipos de infecções graves, comparados a indivíduos sem a doença, e tais infecções requerem, frequentemente, tratamentos antivirais e/ou antibióticos, aumentando os custos associados ao tratamento (Narla & Silverberg, 2018).

Objetivo

O estudo tem por objetivo entender as características demográficas e a utilização de recursos com relação ao tratamento da DA no Sistema Único de Saúde (SUS), com relação aos procedimentos e medicamentos utilizados e ao impacto financeiro dessa doença na perspectiva do sistema público de saúde.

Métodos

Estudo observacional retrospectivo de dados secundários e públicos provenientes do SUS, disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (Datapus), acessado por meio do endereço eletrônico <ftp://ftp.datasus.gov.br/>.

Os pacientes de interesse foram selecionados por meio do CID-10 L20 (Dermatite atópica), que constitui a população-alvo do estudo. Foram excluídos os pacientes com o CID-10 L20.0 (Prurigo de Besnier), por não se tratar de pacientes de interesse do estudo. Os dados de interesse foram extraídos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), por meio das bases de Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade/Custo (APAC) de Medicamentos (AM), Boletim Individual (BI) e Produção Ambulatorial (PA). Foram extraídos dados de um período de 66 meses, de janeiro de 2015 a junho de 2020.

Para mapear a dispensação de medicamentos para os pacientes de interesse (selecionados por meio do CID-10 L20), foram selecionados os registros de APACs de medicamentos para os pacientes identificados em etapa anterior. Os medicamentos azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato e ciclosporina foram selecionados por meio dos códigos SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS). Tais medicamentos foram selecionados por estarem associados ao tratamento da DA.

Para mapear o fluxo do paciente no âmbito ambulatorial ao longo do período, foram avaliadas as bases AM e BI, utilizando a variável "Cartão Nacional de Saúde Codificada".

Devido à limitação das bases públicas utilizadas, para estimar o número de internações, foram aplicadas técnicas de *linkage* determinístico que relacionaram os registros hospitalares com os registros ambulatoriais. Por meio dessa

metodologia, foi possível relacionar 53,6% das internações com pacientes que apresentaram alguma interação no sistema ambulatorial.

O *linkage* foi realizado em dois passos. No Passo 1, as internações nas quais a faixa etária do paciente está fora do intervalo das idades mínimas e máximas dos pacientes atendidos no sistema ambulatorial foram excluídas. Para o Passo 2, foram utilizadas variações de combinação das variáveis: (1) data de atendimento; (2) sexo (normalizado); (3) raça; (4) município de residência; (5) data de nascimento (foi utilizada a idade reportada e também a inferida, e, dependendo do cenário, foi utilizado a data de nascimento completa, ou somente mês e ano); (6) idade; e (7) CEP. Pacientes que apresentavam algum campo vazio daqueles incluídos na combinação foram excluídos da comparação. As diferentes combinações criadas foram comparadas entre as bases (hospitalar e ambulatorial); quando encontrada uma correlação exata de um único paciente com o atendimento hospitalar, o CNS (Cartão Nacional de Saúde) codificado foi salvo para aquele atendimento. Esses pacientes relacionados nas etapas prévias foram excluídos das comparações seguintes.

Os custos foram obtidos por meio dos valores reembolsados pelo Ministério da Saúde e reportados nas bases do Datasus, aqui já citadas, do âmbito ambulatorial e hospitalar.

O processamento e a análise de dados foram realizados com os seguintes *softwares*/linguagem de programação: TabWin, MariaDB e Python.

Resultados

Caraterização da população

Foram identificados 27.813 pacientes que realizaram algum procedimento (ambulatorial ou hospitalar) relacionado diretamente ao CID-10 L.20. Foi observado que 55,1% dos pacientes eram do sexo feminino e 44,9%, do sexo masculino. Para mapear as faixas etárias, foram utilizadas as idades reportadas

no primeiro atendimento, e 78,9% dos pacientes realizam a primeira interação com o sistema com até 39 anos, e 48,9% têm o primeiro contato com o sistema por meio do CID-10 L.20 com até 9 anos (Figura 1).

Foram analisados apenas os pacientes que tiveram pelo menos uma visita ambulatorial (25.869 casos), e a maioria deles (59,7%) se encontra na faixa etária até os 17 anos (Figura 2).

A maior prevalência dos pacientes encontra-se no estado de SP (Figura 3), que, em números absolutos de pacientes, corresponde a 28,6% do total, seguido por RJ (19,6%), SC (9,2%), MG (8,8%) e AL (6,0%). A distribuição dos pacientes por faixa etária, nas diferentes UFs, indicou diferenças no perfil de pacientes, se comparada com a distribuição geral (média Brasil) (Figura 4). Foi observado que 13 estados estão acima da média Brasil de pacientes com até 5 anos (34,0%), sendo o estado do Tocantins o que apresentou o maior quantitativo de pacientes nessa faixa etária (56%). A mesma diferença foi observada para as demais faixas etárias, onde oito estados estão acima da média Brasil em relação a pacientes entre 6 e 11 anos (17,7%), 10 estados em relação a pacientes entre 12 e 17 anos (8,0%) e 15 estados para pacientes acima de 18 anos (40,3%).

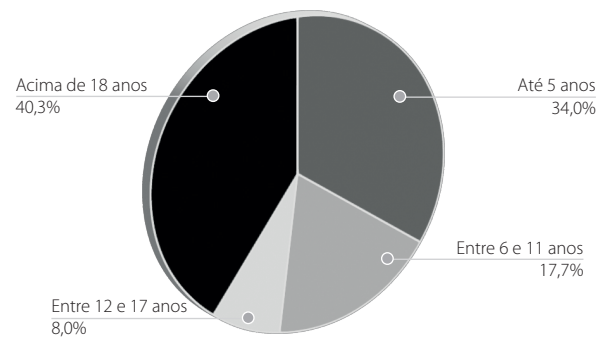


Figura 2. Distribuição de pacientes com pelo menos uma interação no sistema ambulatorial por faixa etária.

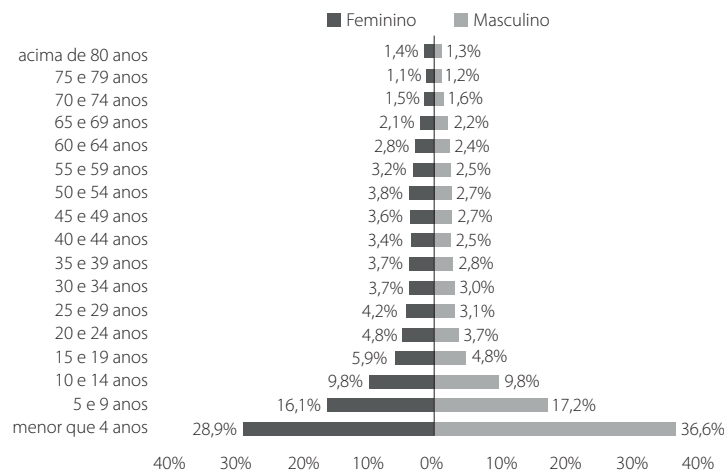


Figura 1. Pirâmide etária dos pacientes identificados por meio do CID-10 L.20.

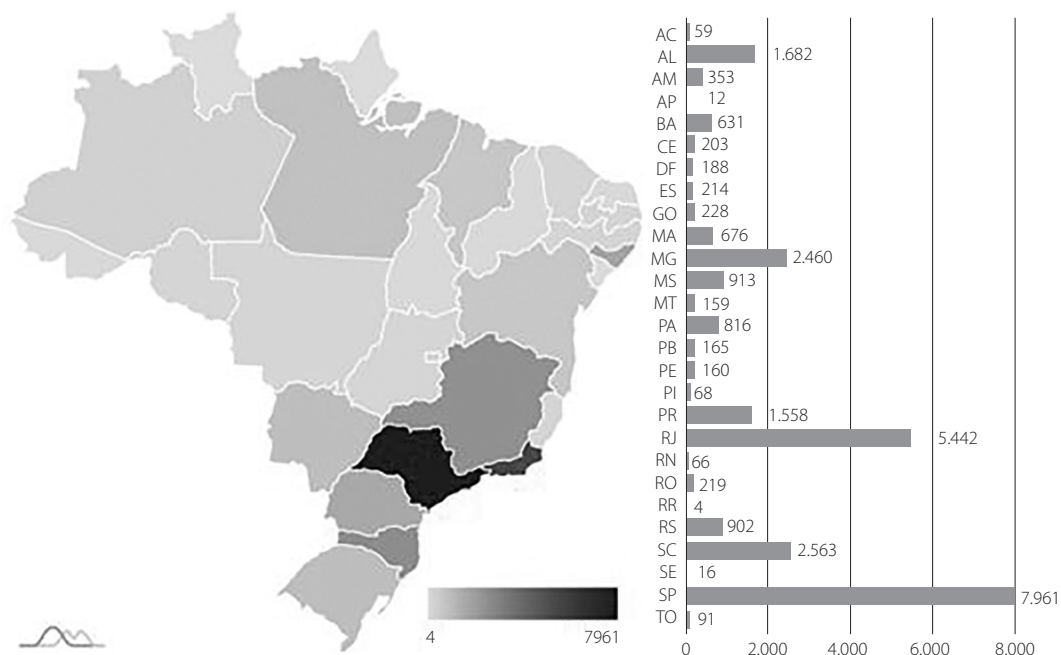


Figura 3. Número absoluto de pacientes por UF de residência.

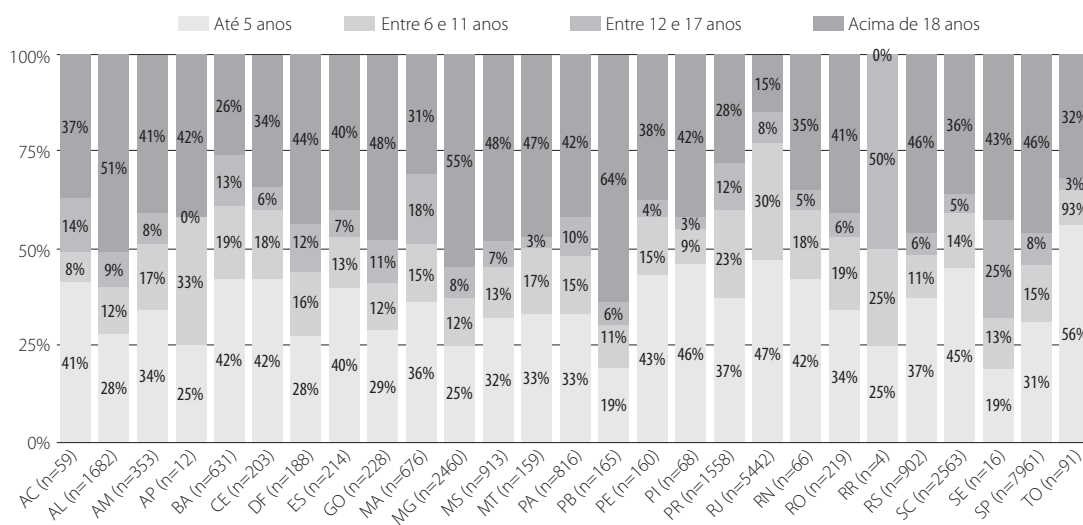


Figura 4. Distribuição dos pacientes por faixa etária e estado de residência.

Dispensação de medicamentos

Com relação aos medicamentos, foram identificados 116 pacientes que utilizaram alguma das terapias de interesse, as quais constituem terapias sistêmicas utilizadas no tratamento das formas moderadas a graves da DA, sendo apenas a ciclosporina aprovada no Brasil para tal uso, na população adulta. A ciclosporina foi o medicamento mais utilizado (67 registros/53%), seguida pelo metotrexato (36/28%), azatioprina (20/16%) e micofenolato de mofetila (4/3%). Vale ressaltar que um mesmo paciente pode utilizar mais de uma droga e, nesse caso, foi contabilizado mais de uma vez na análise. A maioria dos indivíduos que fize-

ram uso desses medicamentos se concentra na faixa etária abaixo dos 15 anos, com predomínio do sexo feminino (Figura 5).

Foram mapeados os CIDs reportados para a utilização de cada tipo de medicamento nos pacientes com DA e observou-se que todas as dispensações reportadas estão vinculadas a CIDs de doenças diferentes da DA. E esses medicamentos não apresentam indicação para DA no SUS.

Para ciclosporina, metotrexato e azatioprina, 80%, 79% e 68% das dispensações correspondem a cinco diferentes CIDs, respectivamente. No caso do micofenolato de mofetila, só foram identificados dois CIDs diferentes. Na Tabela 1,

encontram-se os cinco principais CIDs utilizados na dispensação desses imunossupressores. Observaram-se diversos CIDs relacionados a transplantes e, nesse caso, o tratamento provavelmente não estaria associado à DA, uma vez que imunossupressores como ciclosporina, micofenolato de mofetila e azatioprina são comumente usados na terapia do pós-transplante para evitar rejeição do enxerto.

As dispensações de ciclosporina e metotrexato correspondem a, aproximadamente, 81% de todas as dispensações realizadas. Foram observados pacientes com utilização de ciclosporina e metotrexato em 12 estados diferentes, com

cerca de 80% deles localizados em três estados, sendo eles SP (51,7%), RJ (19,0%) e PR (8,6%).

Atendimentos ambulatoriais

Os procedimentos foram analisados segundo o grupo de classificação do SIGTAP. Foi observada a realização de 49.245 procedimentos/atendimentos, sendo 82,4% correspondentes ao grupo de procedimentos clínicos, seguidos por 8,4% de procedimentos com finalidade diagnóstica, 7,7% de procedimentos de ações complementares da atenção à saúde e 0,7% de procedimentos cirúrgicos (Figura 6).

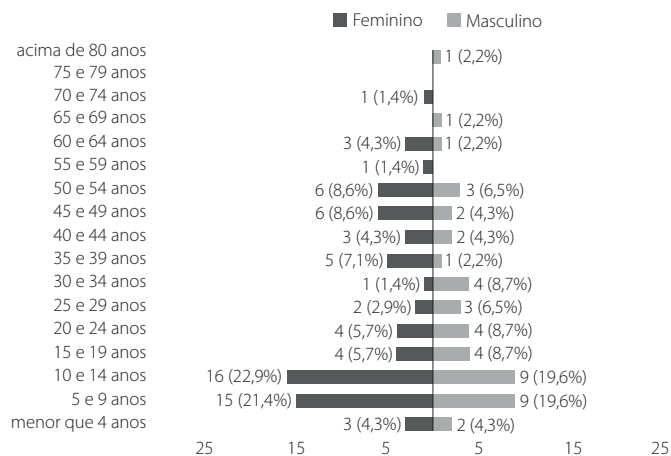


Figura 5. Pirâmide etária dos pacientes que utilizaram algum dos medicamentos de interesse.

Tabela 1. Principais CIDs utilizados na dispensação da ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetila e azatioprina.

| Ciclosporina | Metotrexato | Micofenolato de mofetila | Azatioprina |
|--|---|-----------------------------------|--|
| L40.0: Psoríase vulgar (45%) | L40.0: Psoríase vulgar (53%) | Z94.4: Fígado transplantado (96%) | M32.1: Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas (27%) |
| L40.8: Outras formas de psoríases (11%) | M05.8: Outras artrites reumatóides soropositivas (8%) | Z94.0: Rim transplantado (4%) | K50.0: Doença de Crohn do intestino delgado (13%) |
| N04.0: Anormalidade glomerular menor (10%) | M07.3: Outras artropatias psoriásicas (7%) | | K50.1: Doença de Crohn do intestino delgado (13%) |
| Z94.8: Outros órgãos e tecidos transplantados (8%) | M33.0: Dermatomiiose juvenil (6%) | | K51.1: Ileocolite ulcerativa (8%) |
| Z94.0: Rim transplantado (6%) | L93.0: Lúpus eritematoso discoide (5%) | | M33.1: Outras dermatioses (7%) |

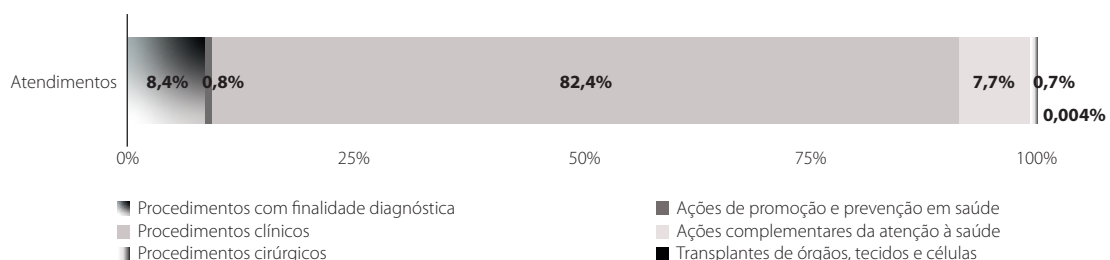


Figura 6. Distribuição dos procedimentos segundo classificação SIGTAP.

Considerando apenas os procedimentos clínicos, 72,7% se enquadram no subgrupo de “Consultas/atendimentos/acompanhamentos” e 9,6% no subgrupo “Tratamento clínicos (outras especialidades)”. Para o subgrupo “Consultas/atendimentos/acompanhamentos”, “Consulta médica em atenção especializada” é a categoria de procedimentos mais frequente (50,0%) seguido por “Atendimento médico em unidade de pronto atendimento” (27,7%) e “Autorização/regulação” (7,7%). Para o subgrupo “Tratamentos clínicos (outras especialidades)”, as categorias dos procedimentos mais frequentes são: “Tratamento de dermatites e eczemas” (92,9%), “Tratamento de outras afecções da pele e do tecido subcutâneo” (2,1%) e “Tratamento de estafilococcos” (1,3%).

Hospitalizações

No período analisado, foram identificadas 5.006 internações, realizadas por 4.616 pacientes. A maior parte das internações ocorreu na faixa etária de até 5 anos (Figura 7), apresentando também o maior custo hospitalar no período, aproximadamente, R\$ 697 mil, seguida por pacientes acima de 18 anos, com R\$ 383 mil. O custo para a faixa etária acima de 18 anos representa 48,6% do custo da faixa etária de até 5 anos.

Quando analisados o custo médio por internação e o custo médio da diária, foi observado que a diferença entre as faixas etárias diminuiu. Pacientes com até 5 anos apresentam o maior custo médio de diária (R\$ 69,33), porém, no caso do custo médio total da internação, foi observado que pacientes acima de 18 anos apresentaram o maior custo (R\$ 338,28), que pode estar associado com o fato de pacientes dessa faixa etária apresentarem maior duração média de hospitalização (5,0 dias) entre as faixas etárias (Tabela 2).

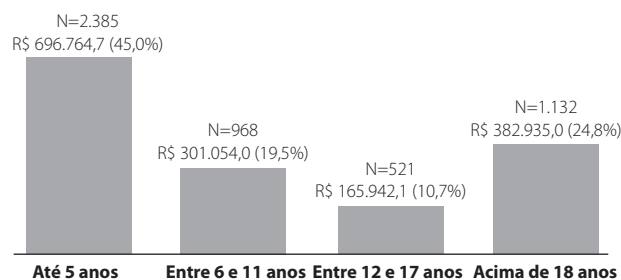


Figura 7. Custo hospitalar total por faixa etária.

Do total de internações, 0,5% apresentou utilização de UTI (n = 25). Quando analisada a diferença de custo entre internações sem e com UTI, foi observado um maior custo médio de hospitalização sem UTI nos pacientes entre 12 e 17 anos. Para as hospitalizações com UTI, o maior custo médio está nos pacientes acima de 18 anos, que apresentaram menor duração de hospitalização, porém o custo médio de diária e de hospitalização nessa população é, significativamente, o mais alto, se comparado com o das demais faixas etárias (Tabela 3).

Do total de internações, 3.461 (69,1%) apresentaram diárias de acompanhante, e ao serem analisadas segundo a faixa etária, observa-se que, para as internações de pacientes com até 5 anos, 82,8% apresentaram diárias de acompanhante, para os pacientes entre 6 e 11 anos, 77,4%, entre 12 e 17 anos, 63,7% e para pacientes acima de 18 anos, 35,8%.

Custos

Foi analisada a distribuição dos custos segundo tipo de atendimento – ambulatorial ou hospitalar. No período, observou-se um repasse total de R\$ 2.007.757,13 para atendimentos

Tabela 2. Duração média, custo médio de hospitalização e custo médio de diária por faixa etária.

| Faixa etária | Duração média das hospitalizações (dias) | Custo médio da hospitalização | Custo médio de diária |
|--------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
| Até 5 anos | 4,2 | R\$ 292,14 | R\$ 69,33 |
| Entre 6 e 11 anos | 4,5 | R\$ 311,01 | R\$ 68,92 |
| Entre 12 e 17 anos | 4,9 | R\$ 318,51 | R\$ 64,95 |
| Acima de 18 anos | 5,0 | R\$ 338,28 | R\$ 68,21 |

Tabela 3. Duração média, custo médio de hospitalização e custo médio de diária por faixa etária, dividido por utilização ou não de UTI

| Faixa etária | SEM UTI | | | COM UTI | | |
|--------------------|--|-------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
| | Duração média das hospitalizações (dias) | Custo médio da hospitalização | Custo médio de diária | Duração média das hospitalizações (dias) | Custo médio da hospitalização | Custo médio de diária |
| Até 5 anos | 4,2 | R\$ 286,26 | R\$ 68,13 | 7,3 | R\$ 1.844,58 | R\$ 251,53 |
| Entre 6 e 11 anos | 4,5 | R\$ 305,93 | R\$ 68,45 | 18,3 | R\$ 1.943,89 | R\$ 106,03 |
| Entre 12 e 17 anos | 4,8 | R\$ 306,28 | R\$ 63,27 | 11,4 | R\$ 1.580,56 | R\$ 138,65 |
| Acima de 18 anos | 5,0 | R\$ 293,97 | R\$ 59,17 | 3,8 | R\$ 6.563,44 | R\$ 1.750,25 |

relacionados à DA, e 77,0% desse total (R\$ 1.546.695,76) representam gastos com hospitalizações. Em todas as faixas etárias observadas, os gastos provenientes do âmbito hospitalar foram superiores aos gastos dos procedimentos ambulatoriais. A faixa etária de até 5 anos apresentou a maior porcentagem de custo no âmbito hospitalar, que corresponde a 84,6% do total repassado para atendimentos nessa faixa etária. A menor taxa foi observada em pacientes acima de 18 anos, em que 68,1% do total foi repassado para atendimento hospitalar (Figura 8).

O repasse total para atendimentos relacionados à DA aumentou em média 12,7% ao longo do período de 2015 a 2019 (Figura 9), e os anos de 2017 e 2019 apresentam os maiores aumentos, respectivamente, 22,4% e 13,2%. Todas as faixas etárias apresentaram aumento no valor repassado via Ministério da Saúde até o ano de 2018; já no ano de 2019 observou-se uma redução no repasse para atendimentos de pacientes com até 5 anos.

Do repasse total, R\$ 574.819,25 (28,6%) são destinados aos atendimentos realizados no estado de SP, que representa 2,6 vezes o valor de repasse do RJ, o estado com o segundo maior repasse, R\$ 224.639,66 (11,2% do total) (Figura 10).

Discussão

A análise das bases de dados do sistema de saúde público brasileiro mostrou que crianças e adolescentes abaixo dos 17 anos recorrem mais ao sistema público de saúde em decorrência da DA, o que corrobora os dados epidemiológicos disponíveis, que indicam a maior prevalência de DA nessa faixa etária (Augustin *et al.*, 2015, Hay *et al.*, 2015).

A maioria dos procedimentos/atendimentos realizados são procedimentos de baixa complexidade, como consultas com especialistas, o que pode indicar dificuldade de controle da doença, pois tais procedimentos apontam para o tratamento de exacerbações ou, ainda, dificuldade no diagnóstico da doença.

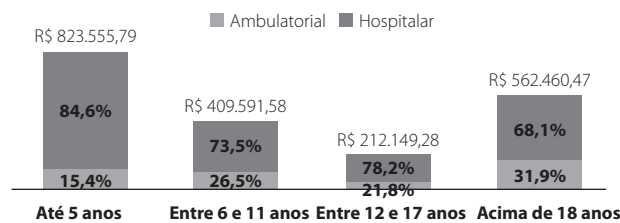


Figura 8. Custo por faixa etária dividido por tipo de atendimento.

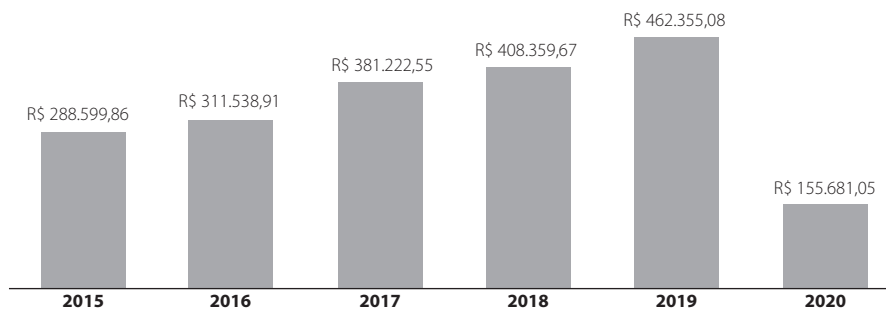


Figura 9. Evolução do repasse ao longo do período de 2015 a 2020.

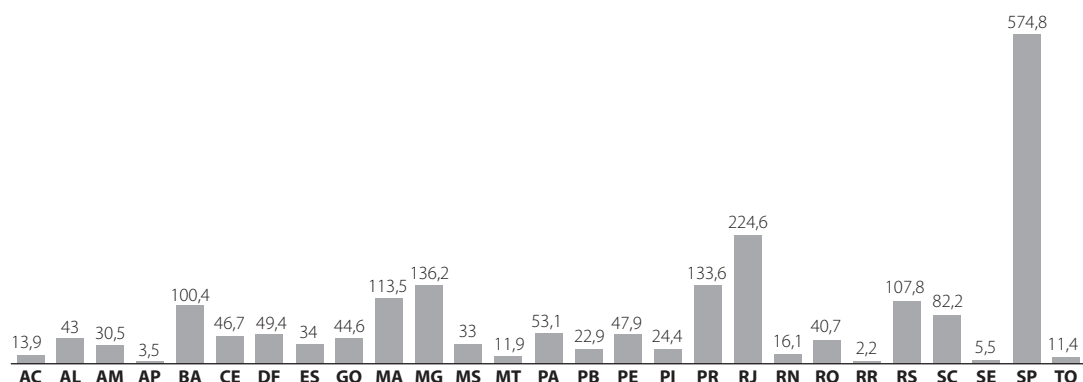


Figura 10. Repasse em milhares de reais por UF de atendimento.

Esses atendimentos estão concentrados na região Sudeste, com destaque para o estado de São Paulo, que concentra cerca de 28% dos atendimentos. Essa concentração pode ser explicada pela maior densidade demográfica e maior presença da rede pública para assistir os pacientes nessa região do país.

Quando se analisou a dispensação de medicamentos sistêmicos para os pacientes identificados na análise, observou-se que houve um baixo número de pacientes que utilizaram tais medicamentos (166 de 27.813 identificados), os quais foram dispensados por meio de códigos CID referentes a outras doenças, que não o de DA, isso porque esses medicamentos, com exceção da ciclosporina, não estão aprovados no Brasil para tal indicação, e a ciclosporina não está disponível no SUS para o tratamento da DA. Tais medicamentos não necessariamente foram utilizados para o tratamento da DA, porém, pelas premissas adotadas neste estudo, assumimos que utilização desses medicamentos foram para tratamento da DA, exceto para as dispensações com CIDs relacionados a transplantes, que provavelmente não estariam associados ao tratamento da DA. Partindo de tal premissa, esses números podem sugerir um subtratamento da DA, que vai ao encontro da ausência de uma política pública ou Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da DA no sistema público de saúde. Além disso, vale ressaltar que há diversos riscos associados ao uso de medicamentos imunossupressores em crianças e, por isso, tais terapias não devem ser utilizadas a longo prazo (Totri *et al.*, 2017). Tais efeitos podem trazer danos à vida desses pacientes e, também, resultar em aumento de custos para o sistema de saúde, decorrentes do manejo de tais efeitos adversos (Armstrong *et al.*, 2019).

Embora o maior volume seja de atendimentos ambulatoriais, 77% dos custos atrelados à DA estão relacionados aos procedimentos hospitalares. Esse dado sugere que a maior parte do impacto econômico da doença no sistema público de saúde está relacionada à falta de manejo adequado e à doença mal controlada, o que leva a exarcebações, em que um tratamento mais complexo e de maior custo é requerido.

Quando se analisam as hospitalizações, nota-se que a maior parte das internações está concentrada na faixa etária de até 5 anos (47,6%). Ao avaliar separadamente as hospitalizações com utilização de UTI, observou-se que entre os pacientes acima de 18 anos embora apresentem o menor tempo de permanência, o custo médio da hospitalização é, significativamente, o mais alto entre todas as faixas etárias, o que pode ser devido à maior gravidade clínica desses pacientes. Os quadros mais graves ocorrem em pacientes adultos, possivelmente, porque eles procuram o sistema de saúde mais tardiamente, o que pode gerar, como consequência, exacerbações mais graves que nas outras faixas etárias.

O alto número de hospitalizações que apresentaram diárrias de acompanhantes (69,1% do total de hospitalizações e

82,8% das hospitalizações em pacientes menores de 5 anos) indica que a DA também causa impacto na vida dos familiares dos pacientes e que os custos indiretos decorrentes dessa doença são relevantes.

Tais achados sugerem a necessidade de políticas públicas que enderecem o manejo da doença por meio da implementação de tratamentos sistêmicos seguros e eficazes, capazes de controlar a DA adequadamente, evitando, assim, piora do quadro clínico, complicações e necessidade de hospitalização, principalmente para os pacientes com as formas moderadas a graves da doença, os quais estão sob maior risco de exacerbações.

As bases públicas do Datasus utilizadas para o atual estudo têm caráter administrativo, o que não necessariamente reflete todo o cuidado oferecido para os pacientes com DA no sistema público de saúde, pois é possível analisar apenas os procedimentos/atendimentos reembolsados pelo Ministério da Saúde.

Atualmente, as bases hospitalares (SIH) não contêm um campo com a identificação do paciente ou, ainda, um campo único que seja possível relacionar com as bases ambulatoriais. Consequentemente, faz-se necessária a utilização de metodologias que possibilitem relacionar os dados ambulatoriais (SIA) com os dados hospitalares (SIH), o *linkage* determinístico, que consiste na criação de um código utilizando outros campos para linkar ambas as bases. Porém, como esses outros campos não são únicos (sexo, CEP, data de nascimento), podemos nos deparar com as seguintes situações: 1. pacientes não serem relacionados devido a alguma das características terem sido preenchidas de forma diferente nas diferentes bases, e 2. um paciente que apresente as mesmas características pode ser relacionado com uma internação que não corresponde a ele. Para minimizar essas limitações, foram utilizadas ao todo 16 diferentes combinações de campos disponíveis nas bases, sendo as primeiras combinações as que utilizam mais campos.

Conclusão

Entender o perfil da população afetada pela DA no Brasil e o padrão de uso de recursos em saúde pode ajudar a compreender a carga da doença para o sistema público de saúde e auxiliar no desenvolvimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da doença.

Embora o maior volume seja de atendimentos ambulatoriais, 77% dos gastos para tratamento da DA no SUS estão relacionados às internações, o que pode refletir o controle inadequado da doença, principalmente nos pacientes que possuem as formas moderadas a graves da DA.

O desenvolvimento de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas irá proporcionar o tratamento adequado dos pacientes com DA, contribuindo para a redução dos casos de exacerbação da doença, com redução das hospitalizações

e, consequentemente, uma diminuição dos custos gerados pela DA ao sistema público de saúde.

Referências bibliográficas

- Armstrong AW, Huang A, Wang L, Miao R, Patel MY, Gadkari A, et al. Real-world utilization patterns of systemic immunosuppressants among US adult patients with atopic dermatitis. *PLoS One*. 2019;14(1).
- Augustin M, Radtke M, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35-40.
- De Bruin-Weller M, Ariëns L, van Nimwegen K, Shams M, de Bruin D, van der Schaft J, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(9):762-8.
- Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. *Trends Immunol*. 2015;36(12):788-801.
- Gandhi N, Bennett B, Graham N, Yancopoulos G, Stahl N, Pirozzi G. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.
- Hay RJ, Augustin M, Griffiths CEM, Sterry W; Board of the International League of Dermatological Societies and the Grand Challenges Consultation groups. The global challenge for skin health. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1468-72.
- Lipnarski C, Bessa B, d'Azevedo P, Bonamigo R, Quinto V. Colonization by *S. Aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):518-21.
- Mesquita K, Colombini M, Duarte G, Ferreira S, Yang A, Mallozi M, et al. Paiva, H. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *J Bras Econ Saúde*. 2019;11(2):153-60.
- Narla S, Silverberg J. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):66-72.e11.
- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 1):8-16.
- Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Wallace, D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-99.e1-27.
- Simpson E, Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, et al. Eckert, L. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-93.
- Simpson E, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham N, et al. Mastey, V. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491-8.
- Totri C, Eichenfield L, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):281-5.
- Yamada E, Vanna A, Naspitz C, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):34-41.

Avaliação de custos associados a fraturas por fragilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e no Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil

Evaluation of costs associated with fragility fractures in the Brazilian Unified Health System (SUS) and the Supplementary Health System (SSS)

Luciana L. Mensor¹, Mariana P. Rosim², Gabriel Marasco³, Deborah Rigo², Thiago H. M. Marchesan², Roberta Arinelli³

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p288-99

Palavras-chave:

fraturas ósseas, osteoporose, fraturas por osteoporose, custos e análise de custo

Keywords:

bone fractures, osteoporosis, osteoporotic fractures, costs and cost analysis

RESUMO

Objetivo: Estimar a utilização de recursos e os custos médicos diretos associados às fraturas por fragilidade, sob as perspectivas do Sistema Único de Saúde (SUS) e do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil, por meio de abordagem de microcusteio. **Métodos:** Para a determinação do padrão de utilização de recursos, foi conduzida uma revisão da literatura sobre o manejo das fraturas por fragilidade (fêmur proximal, terço distal do rádio e vértebra). As condutas foram validadas por dois especialistas. Foram considerados apenas custos diretos, sob as perspectivas do SUS e do SSS como fontes pagadoras, a partir de listas oficiais de preços adequadas a cada categoria de custos e a cada perspectiva. **Resultados:** Os custos finais médios atribuídos ao tratamento cirúrgico da fratura de fêmur proximal, sob as perspectivas do SUS e do SSS, foram de R\$ 5.612,13 e R\$ 52.384,06, respectivamente. Para as fraturas do terço distal do rádio, os custos médios por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de R\$ 661,53 e R\$ 1.405,21, respectivamente, sob a perspectiva do SUS, e de R\$ 8.917,75 e R\$ 21.689,92, para a perspectiva privada. Quanto às fraturas vertebrais, os custos por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de R\$ 1.165,93 e R\$ 9.775,56, respectivamente, no cenário do SUS, e de R\$ 15.053,32 e R\$ 54.596,78, respectivamente, sob a perspectiva do SSS. **Conclusões:** No Brasil, custos diretos das fraturas por fragilidade são relevantes, justificando a preocupação não apenas clínica, mas também econômica para fontes pagadoras e sociedade.

ABSTRACT

Objective: To estimate the resources utilization, and direct medical costs associated with fragility fractures, from the perspectives of the Unified Healthcare System (SUS) and Supplementary Healthcare System (SSS) in Brazil, through a microcosting approach. **Methods:** A literature review was conducted regarding the management of fragility fractures (proximal femur, distal radius third of the radius and vertebra) to determine the pattern of resource utilization. The methods were validated by two experts. Only direct costs were considered, from the perspectives of SUS and SSS as paying sources, based on official price lists appropriate to each cost category and perspective. Public bid databases provide the actual market prices for the SUS perspective. **Results:** The average final costs attributed to the surgical treatment of the proximal femur fractures from the perspectives of SUS and SSS were BRL 5,612.13 and BRL 52,384.06, respectively. For fractures of the distal radius, the

Recebido em: 03/11/2021. Aprovado para publicação em: 03/12/2021.

1. Professora do MBA de Gestão em Saúde da FIPE; Amgen, São Paulo, SP, Brasil.

2. Amgen, São Paulo, SP, Brasil.

3. ORIGIN Health Co., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Financiamento: Amgen, Inc.

Potenciais conflitos de interesse: Luciana L. Mensor, Mariana P. Rosim, Deborah Rigo e Thiago H. M. Marchesan declaram ser funcionários da Amgen. Gabriel Marasco e Roberta Arinelli declaram terem sido contratados pela Amgen para desenvolvimento do presente manuscrito.

Autor correspondente: Luciana L. Mensor. Av. das Nações Unidas, 14.171, 22º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 98955-7332. E-mail: lmensor@amgen.com

average costs per patient for conservative and surgical treatment were BRL 661.53 and BRL 1,405.21, respectively, from the SUS perspective, and BRL 8,917.75 and BRL 21,689.92, from the private perspective. For vertebral fractures, the cost per patient for conservative and surgical treatment were BRL 1.165,93 and BRL 9.775,56, respectively, in the SUS scenario and BRL 15.053,32 and BRL 54.596,78, respectively, under the SSS perspective. **Conclusions:** In Brazil, direct costs of fragility fractures are substantial, justifying not only clinical but also economic concerns for payers and society.

Introdução

A osteoporose representa uma das principais doenças não transmissíveis (Kanis *et al.*, 2000) caracterizada como uma patologia osteometabólica que cursa com diminuição da massa óssea, deterioração da microarquitetura óssea e consequente aumento da susceptibilidade a fraturas (Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde, 2014). Configura uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos, acometendo 200 milhões de mulheres no mundo e cerca de 75 milhões de pessoas na Europa, EUA e Japão (International Osteoporosis Foundation, 2020; Kanis, 2007).

A maior expressão clínica da osteoporose é a fratura por fragilidade, causada por um trauma que seria insuficiente para fraturar um osso normal, como queda da própria altura, ou até mesmo um trauma não identificado (Stolnicki & Oliveira, 2016; World Health Organization (WHO), 1998). Estima-se que as fraturas por fragilidade ocorram em uma a cada três mulheres e em um a cada cinco homens com mais de 50 anos (International Osteoporosis Foundation, 2020), causando mais de 8,9 milhões de fraturas por ano ou uma fratura a cada três segundos (International Osteoporosis Foundation, 2020; Johnell & Kanis, 2006). Cerca de 50% dessas fraturas ocorrem em três sítios: vértebras (22,4%), terço distal do rádio (14,9%) e fêmur proximal (14,8%) (Gabriel *et al.*, 2002). A Europa e a América do Norte são responsáveis por metade das fraturas de fêmur proximal no mundo, mas essa proporção deve cair para um quarto até 2050, devido ao grande aumento populacional e ao envelhecimento da Ásia e da América Latina (Johnell & Kanis, 2006). No Brasil, fraturas por fragilidade ocorrem em 15,1% das mulheres e em 12,8% dos homens com 40 anos ou mais, de acordo com o estudo epidemiológico BRAZOS (Pinheiro *et al.*, 2009).

A osteoporose e as fraturas por fragilidade estão associadas a danos progressivos e degradantes, incluindo dor, deformidade, incapacidade e perda de independência (British Orthopaedic Association, 2007; Fortes *et al.*, 2008). Fraturas de fêmur proximal apresentam risco de morte no primeiro ano após a fratura duas a três vezes maior do que o da população geral, de acordo com um estudo de coorte de base populacional conduzido na Dinamarca (De Luise *et al.*, 2008). No Brasil, a taxa de mortalidade após um ano foi estimada em 16,69% (Pereira *et al.*, 1993).

Além do impacto ao paciente, osteoporose e fraturas estão relacionadas a uma alta carga econômica. Os custos associados à osteoporose na Europa atingem € 56,9 bilhões por ano

(€ 36,3 bilhões associados a custos diretos relacionados às fraturas, € 19,0 bilhões decorrentes de incapacidades de longo prazo e € 1,6 bilhão com intervenções farmacológicas) (International Osteoporosis Foundation, 2021). Na América Latina, mais de 840.000 fraturas relacionadas à osteoporose ocorreram no Brasil, México, Colômbia e Argentina em 2018, totalizando um custo anual de US\$ 1,17 bilhão (Aziziyeh *et al.*, 2019). No Brasil, cerca de R\$ 81 milhões foram gastos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a atenção ao paciente portador de osteoporose e vítima de quedas e fraturas em 2010, e o número anual de fraturas de quadril, que em 2010 era de 121.700, deve chegar a 160.000 até 2050 (Stolnicki & Oliveira, 2016).

Aliada às comorbidades precoces e tardias decorrentes das fraturas, a utilização de recursos para as fontes pagadoras e para a sociedade geraram uma preocupação global crescente em torno desse tema. O conhecimento dos custos relacionados a determinada condição de saúde é fundamental para que se entenda o impacto econômico que ela representa para a sociedade e seus sistemas de saúde e, também, para os processos decisórios de avaliação de tecnologias em saúde (Etges *et al.*, 2019). Assim, este estudo tem como objetivo estimar o padrão de tratamento, a utilização de recursos e os custos médicos diretos associados às fraturas por fragilidade, sob as perspectivas do SUS e do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil, por meio de uma abordagem de microcusteio.

Métodos

O microcusteio seguiu uma abordagem *bottom-up*, ou seja, todos os custos dos recursos utilizados por um determinado paciente foram calculados (Pittoni & Scatto, 2009). Dessa forma, primeiro são elencados todos os recursos que seriam necessários para tratar um único paciente e em seguida são atribuídos custos para esses recursos.

Para a determinação do padrão de utilização de recursos, inicialmente foi conduzida uma revisão da literatura sobre o manejo das fraturas por fragilidade, nos bancos de dados Medline via PubMed, Cochrane e Lilacs, incluindo os artigos publicados até julho de 2021. Foi realizada, ainda, busca por publicações nacionais, com o objetivo de identificar diretrizes, revisões, editoriais e recomendações locais. A partir das informações encontradas, foi definido um padrão de tratamento para cada um dos procedimentos. A fim de adaptar e validar o padrão de tratamento para o cenário nacional, todas as condutas foram validadas por dois especialistas.

Foram considerados apenas os custos diretos relacionados ao cuidado prestado aos pacientes, sob as perspectivas do SUS e do SSS como fontes pagadoras. Conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2014), os custos indiretos não foram considerados.

Os custos relacionados aos medicamentos foram obtidos na lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), preço fábrica com 18% de ICMS (Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 2020) para a perspectiva do SSS e obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS) (Ministério da Saúde (Brasil), 2019) para a perspectiva do SUS. Procedimentos e honorários foram custeados por meio da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) publicada em 2018 com valores de Porte de 2020 (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018) para a perspectiva do SSS. Para o SUS, foram utilizados o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) com valores de 2021 e o tabulador de informações das bases de dados do SUS (TABNET) com dados de 2019 (Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus), 2020a, 2020b).

Para a elaboração do microcusteio, foram selecionadas as fraturas do terço proximal do fêmur, as fraturas vertebrais e as fraturas do terço distal do rádio, pois esses sítios representam 50% das fraturas por fragilidade (Gabriel *et al.*, 2002). Uma vez que o manejo das fraturas pode ser conservador, quando não é realizada nenhuma intervenção cirúrgica, ou pode ser cirúrgico, o microcusteio foi realizado de forma a permitir que o custo final de manejo de cada fratura possa ser ponderado entre os dois tipos de intervenções.

Foram computados como custos diretos médicos aqueles diretamente resultantes das intervenções em saúde: custos decorrentes da hospitalização, do tratamento cirúrgico das fraturas (incluindo tempo de utilização de centro cirúrgico e materiais consumidos, além de órteses e próteses), de exames complementares, do tratamento medicamentoso de rotina e das complicações e de honorários profissionais. Foi realizada análise quantitativa dos resultados por meio de estatísticas descritivas.

Resultados

Fraturas de fêmur proximal

De acordo com a revisão da literatura e validação com especialistas, 100% dos tratamentos de fraturas do fêmur proximal são cirúrgicos, não havendo possibilidade de tratamento conservador (American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2014; Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, 2018). Sob a perspectiva do SUS, foram considerados

os seguintes tipos de fraturas e seus respectivos tratamentos: fratura de colo de fêmur (artroplastia parcial de quadril [15,48%]; artroplastia total primária do quadril não cimentada ou híbrida [19,71%]; artroplastia total primária cimentada do quadril [7,00%]), fratura transtrocanteriana (47,03%) e fratura subtrocantérica (10,78%). A ponderação para o percentual de ocorrência de cada uma das fraturas do fêmur proximal foi realizada por meio da distribuição de número de cirurgias registradas no TABNET 2019. Para o microcusteio, foram incluídos o tratamento intra-hospitalar e o extra-hospitalar. No intra-hospitalar, foram inseridos, para cada opção de fratura e tratamento, o valor do pacote de hospitalização para realização do procedimento cirúrgico, exames complementares de imagem e o valor de órteses e/ou próteses (componentes das próteses, cimento e restritor, placas e fios), compatíveis e indicados para o procedimento principal. No pós-alta, o tratamento ambulatorial considerou consultas médicas e de fisioterapia de acompanhamento e exames complementares laboratoriais e de imagem. Também foram consideradas as complicações mais frequentemente associadas e decorrentes desses procedimentos cirúrgicos (complicação pulmonar [4%], complicação cardíaca [8%], sangramento gastrointestinal [2%], evento tromboembólico [1%] e acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório [1%]). Os percentuais de ocorrência de complicações foram extraídos de uma coorte retrospectiva que avaliou 8.930 pacientes com 60 anos ou mais em 20 hospitais dos Estados Unidos (Lawrence *et al.*, 2002). Os custos de complicações foram calculados a partir dos valores de pacote de hospitalização (TABNET, 2019) correspondentes aos eventos. Como complicações pulmonar e cardíaca, foram considerados os códigos para episódio infeccioso pulmonar e para insuficiência cardíaca, respectivamente. Os custos de complicações e os custos para tratamento da fratura de fêmur sob a perspectiva do SUS estão apresentados na Tabela 1 e na Tabela 2, respectivamente.

Na perspectiva privada, para a conduta extra-hospitalar, foram considerados acompanhamento médico e fisioterápico e exames complementares de imagem. Para o tratamento intra-hospitalar cirúrgico, foram consideradas diárias de hospitalização, honorários médicos e exames complementares. Para algumas categorias de custos, foi encontrada uma grande variabilidade, especialmente no que diz respeito às órteses e próteses (Arndt *et al.*, 2011). Dessa forma, optou-se por seguir com valores de órteses e próteses, taxas hospitalares e materiais e medicamentos publicados em um estudo que avaliou dados de contas hospitalares da Saúde Suplementar, considerando custos diretos dos recursos médico-hospitalares associados ao tratamento das fraturas de fêmur (Arndt *et al.*, 2011). Da mesma forma que no cenário público, foram consideradas as complicações associadas aos procedimentos cirúrgicos (Tabela 1). Na Saúde Suplementar, as complicações tiveram seus custos estimados a partir de um microcusteio,

com padrão de utilização de recursos e custos associados, incluindo as diárias de hospitalização, os exames laboratoriais e de imagem indicados e tratamento medicamentoso. A Tabela 3 apresenta o custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade do fêmur proximal, sob a perspectiva do SSS.

Para essa utilização de recursos e microcusteio, apenas o tratamento cirúrgico foi considerado como opção terapêutica. Dessa forma, os custos finais médios atribuídos ao tratamento cirúrgico da fratura de fêmur proximal sob as perspectivas do SUS e do SSS foram de R\$ 5.612,13 e R\$ 52.384,06, respectivamente.

Tabela 1. Custo médio por paciente para complicações associadas ao tratamento das fraturas do fêmur proximal

| | Ocorrência (%) | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) |
|------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------|
| Perspectiva SUS | | | |
| Complicação pulmonar | 4 | 1.041,20 | 41,65 |
| Complicação cardíaca | 8 | 1.572,37 | 125,79 |
| Sangramento gastrointestinal | 2 | 714,95 | 14,30 |
| Evento tromboembólico | 1 | 2.354,01 | 23,54 |
| AVE AIT | 1 | 3.955,23 | 39,55 |
| TOTAL | | | 244,83 |
| Perspectiva SSS | | | |
| Complicação pulmonar | 4 | 11.223,34 | 448,93 |
| Complicação cardíaca | 8 | 10.356,04 | 828,48 |
| Sangramento gastrointestinal | 2 | 2.647,18 | 52,94 |
| Evento tromboembólico | 1 | 13.250,78 | 132,51 |
| AVE AIT | 1 | 32.754,61 | 327,55 |
| TOTAL | | | 1.790,41 |

AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; SUS: Sistema Único de Saúde; SSS: Sistema de Saúde Suplementar.

Os valores foram calculados com pacotes e microcusteio. Fontes para SUS: SIGTAP 2021, BPS 2021, TABNET 2019. Fontes para SSS: CBHPM 2018, Porte 2020, CMED, PF 18%, Planserv.

Tabela 2. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade do fêmur proximal, sob a perspectiva do SUS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|--|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Hospitalar | | | | | |
| Artroplastia parcial de quadril | 15,48 | 1 | 4.298,59 | 665,39 | TABNET, 2019; 04.08.04.005-0 |
| Prótese parcial de quadril cimentada monobloco | 15,48 | 1 | 642,55 | 99,46 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.122-4 |
| Artroplastia total primária de quadril não cimentada/híbrida | 19,71 | 1 | 5.087,14 | 1.002,52 | TABNET, 2019; 04.08.04.009-2 |
| Componente femoral primário com fixação biológica | 19,71 | 1 | 1.671,60 | 329,42 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.022-8 |
| Componente acetabular de polietileno de fixação biológica | 19,71 | 1 | 372,78 | 73,46 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.059-7 |
| Parafuso para componente acetabular | 19,71 | 3 | 109,67 | 64,84 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.076-7 |
| Componente acetabular metálico de fixação biológica | 19,71 | 1 | 1.027,28 | 202,44 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.010-4 |



| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|---|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Hospitalar | | | | | |
| Artroplastia total primária cimentada de quadril | 7,00 | 1 | 3.848,30 | 269,54 | TABNET, 2019; 04.08.04.008-4 |
| Componente acetabular de polietileno cimentado primário/revisão | 7,00 | 1 | 282,87 | 19,81 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.009-0 |
| Componente cefálico p/ artroplastia total do quadril | 7,00 | 1 | 463,48 | 32,46 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.013-9 |
| Componente femoral cimentado modular primário | 7,00 | 1 | 1.008,00 | 70,60 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.016-3 |
| Centralizador para componente femoral cimentado modular | 7,00 | 1 | 104,44 | 7,32 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.007-4 |
| Cimento s/ antibiótico | 42,19 | 1 | 60,59 | 25,56 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.138-0 |
| Restritor de cimento | 42,19 | 1 | 28,80 | 12,15 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.125-9 |
| Tratamento cirúrgico de fratura transtrocanteriana | 47,03 | 1 | 2.619,30 | 1.231,74 | TABNET, 2019; 04.08.05.063-2 |
| Placa com parafuso deslizante de 135 ou 150 graus | 47,03 | 1 | 764,34 | 359,43 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.081-3 |
| Tratamento cirúrgico de fratura subtrocantérica | 10,78 | 1 | 2.185,38 | 235,68 | TABNET, 2019; 04.08.05.061-6 |
| Placa com parafuso deslizante de 95 graus | 10,78 | 1 | 686,87 | 74,07 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.082-1 |
| Fio de Kirchner | 100 | 2 | 13,00 | 26,00 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.134-8 |
| Tomografia computadorizada de quadril | 100 | 1 | 86,75 | 86,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.03.002-9 |
| Ressonância magnética de quadril | 50 | 1 | 268,75 | 134,38 | SIGTAP 04/2021; 02.07.03.003-0 |
| Ambulatorial | | | | | |
| Consultas em ambulatório | 100 | 4 | 10,00 | 40,00 | SIGTAP 04/2021; 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 10 | 6,35 | 63,50 | SIGTAP 04/2021; 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de quadril | 100 | 2 | 7,77 | 15,54 | SIGTAP 04/2021; 02.04.06.006-0 |
| Hemograma | 100 | 1 | 4,11 | 4,11 | SIGTAP 04/2021; 02.02.02.038-0 |
| Tomografia computadorizada de quadril | 100 | 1 | 86,75 | 86,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.03.002-9 |
| Ressonância magnética de quadril | 50 | 1 | 268,75 | 134,38 | SIGTAP 04/2021; 02.07.03.003-0 |
| Complicações | 100 | 1 | 244,83 | 244,83 | Calculado |
| TOTAL | | | | 5.612,13 | |

SUS: Sistema Único de Saúde; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; TABNET: tabulador de informações das bases de dados do Sistema Único de Saúde.

Tabela 3. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade do fêmur proximal, sob a perspectiva do SSS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|----------------------------|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Diária em enfermaria | 100 | 2 | 670,36 | 1.340,72 | Calculado |
| Diária adicional em UTI | 50 | 1 | 1.522,82 | 761,41 | Calculado |
| Consulta médica | 100 | 6 | 224,90 | 1.349,40 | CBHPM 2018, Porte 2020; 1.01.01.01-2 |
| Radiografia | 100 | 3 | 102,06 | 306,18 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.08.04.03-8 |
| Tomografia computadorizada | 100 | 1 | 976,56 | 976,56 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.10.01.14-1 |
| Ressonância magnética | 50 | 1 | 1.865,06 | 932,53 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.11.01.31-6 |
| Honorários | 100 | 1 | 11.903,93 | 11.903,93 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.24.05-8 |
| Taxas hospitalares | 100 | 1 | 3.714,70 | 3.714,70 | Arndt, 2011 |
| OPME | 100 | 1 | 19.401,11 | 19.401,11 | Arndt, 2011 |
| Materiais e medicamentos | 100 | 1 | 5.638,31 | 5.638,31 | Arndt, 2011 |
| Fisioterapia | 100 | 40 | 106,72 | 4.268,80 | CBHPM 2018, Porte 2020; 2.01.03.48-4 |
| Complicações | 100 | 1 | 1.790,41 | 1.790,41 | Calculado |
| TOTAL | | | | 52.384,06 | |

SSS: Sistema de Saúde Suplementar; UTI: unidade de terapia intensiva; OPME: órteses, próteses e materiais especiais; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Fraturas do terço distal do rádio

Sob a perspectiva do SUS, para as fraturas do terço distal do rádio, foram considerados tanto o tratamento conservador como o tratamento cirúrgico (American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2021). Para o tratamento conservador, foram utilizados os códigos do SIGTAP para redução incruenta de fratura no punho e tratamento conservador de fratura do punho. Foram ainda consideradas consultas médicas, fisioterapia motora e exames de imagem. Para o tratamento cirúrgico, consideraram-se procedimentos de redução e cirurgia do terço distal dos ossos do antebraço, além do material de síntese (placa bloqueada de rádio distal e parafusos), exames de imagem, acompanhamento médico e fisioterápico, a partir de dados do SIGTAP e do TABNET. Os custos médios por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de

R\$ 661,53 e R\$ 1.405,21, respectivamente, conforme apresentado na Tabela 4.

Para os pacientes assistidos na saúde privada, foram utilizados códigos para redução e tratamento conservador de fratura do punho, acompanhamento médico e fisioterápico e exames de imagem, com valores extraídos da CBHPM. Naqueles com indicação cirúrgica, foram contabilizados duas diárias hospitalares, honorários para o tratamento cirúrgico, taxas hospitalares, materiais de síntese, exames de imagem e acompanhamento médico e fisioterápico, com base em informações da CBHPM, de uma operadora de planos de saúde (Planserv) e do Diário Oficial de São Paulo. Os custos médios por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de R\$ 8.917,75 e R\$ 21.689,92, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 4. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade do terço distal do rádio, sob a perspectiva do SUS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|--|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Tratamento conservador | | | | | |
| Tratamento conservador de fratura de punho | 100 | 6 | 40,68 | 244,08 | SIGTAP 04/2021; 03.03.09.015-4 |
| Redução de fratura no punho | 100 | 1 | 38,74 | 38,74 | SIGTAP 04/2021; 04.08.02.017-2 |
| Consultas em ambulatório | 100 | 6 | 10,00 | 60,00 | SIGTAP 04/2021; 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 30 | 6,35 | 190,50 | SIGTAP 04/2021; 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de punho | 100 | 6 | 6,91 | 41,46 | SIGTAP 04/2021; 02.04.04.012-4 |
| Tomografia computadorizada de punho | 50 | 2 | 86,75 | 86,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.02.001-5 |
| TOTAL TRATAMENTO CONSERVADOR | | | | 661,53 | |

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|---|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Tratamento cirúrgico intra-hospitalar | | | | | |
| Redução de fratura no punho | 100 | 1 | 176,60 | 176,60 | SIGTAP 04/2021; 04.08.02.017-2 |
| Tratamento cirúrgico de fratura da extremidade/metáfise distal dos ossos do antebraço | 100 | 1 | 483,55 | 483,55 | TABNET, 2019; 04.08.02.040-7 |
| Placa bloqueada de rádio distal (inclui parafuso) | 100 | 1 | 293,42 | 293,42 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.139-9 |
| Tomografia computadorizada de punho | 50 | 2 | 86,75 | 86,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.02.001-5 |
| Tratamento cirúrgico – acompanhamento | | | | | |
| Consultas em ambulatório | 100 | 6 | 10,00 | 60,00 | SIGTAP 04/2021; 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 30 | 6,35 | 190,50 | SIGTAP 04/2021; 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de punho | 100 | 4 | 6,91 | 27,64 | SIGTAP 04/2021; 02.04.04.012-4 |
| Tomografia computadorizada de punho | 50 | 2 | 86,75 | 86,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.02.001-5 |
| TOTAL TRATAMENTO CIRÚRGICO | | | | 1.405,21 | |

SUS: Sistema Único de Saúde; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; TABNET: tabulador de informações das bases de dados do Sistema Único de Saúde.

Tabela 5. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade do terço distal do rádio, sob a perspectiva do SSS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|--|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Tratamento conservador | | | | | |
| Fratura de punho – tratamento conservador | 100 | 6 | 142,90 | 857,40 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.21.13-0 |
| Fraturas e/ou luxações do punho – redução incruenta | 100 | 1 | 2.044,28 | 2.044,28 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.21.18-0 |
| Consulta médica | 100 | 6 | 224,90 | 1.349,40 | CBHPM 2018, Porte 2020; 1.01.01.01-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 40 | 106,72 | 4.268,73 | CBHPM 2018, Porte 2020; 2.01.03.48-4 |
| Radiografia de punho | 100 | 4 | 99,48 | 397,94 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.08.03.11-2 |
| Tomografia computadorizada de punho | 50 | 2 | 976,56 | 976,56 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.10.01.14-1 |
| TOTAL TRATAMENTO CONSERVADOR | | | | 8.917,75 | |
| Tratamento cirúrgico intra-hospitalar | | | | | |
| Diária em enfermaria | 100 | 2 | 670,36 | 1.340,72 | Calculado |
| Fraturas e/ou luxações do punho – tratamento cirúrgico | 100 | 1 | 7.775,57 | 7.775,57 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.21.19-9 |
| Placa volar | 100 | 1 | 1.440,08 | 1.440,08 | DOSP |
| Parafusos | 100 | 8 | 336,39 | 2.691,12 | DOSP |
| Taxa de sala | 100 | 1 | 1.000,00 | 1.000,00 | Planserv |
| Tratamento cirúrgico – acompanhamento | | | | | |
| Consulta médica | 100 | 8 | 224,90 | 1.799,20 | CBHPM 2018, Porte 2020; 1.01.01.01-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 40 | 106,72 | 4.268,73 | CBHPM 2018, Porte 2020; 2.01.03.48-4 |
| Radiografia de punho | 100 | 4 | 99,48 | 397,94 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.08.03.11-2 |
| Tomografia computadorizada de punho | 50 | 2 | 976,56 | 976,56 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.10.01.14-1 |
| TOTAL TRATAMENTO CIRÚRGICO | | | | 21.689,92 | |

SSS: Sistema de Saúde Suplementar; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; DOSP: Diário Oficial do Estado de São Paulo.

Fraturas vertebrais

As fraturas vertebrais podem ser tratadas de forma conservadora ou cirúrgica (Alexandru & So, 2012; Ensrud & Schousboe, 2011; McCarthy & Davis, 2016). Para a perspectiva pública, foi considerado o código do SIGTAP para o tratamento conservador, consultas médicas e fisioterapia motora, além de exames de imagem. Para o tratamento cirúrgico, consideraram-se os procedimentos de artrodese de acordo com o TABNET, além de órtese e próteses, exames de imagem e acompanhamento médico e fisioterápico, a partir de valores do SIGTAP. A Tabela 6 apresenta os custos médios por pacien-

te para o tratamento conservador e cirúrgico, que foram de R\$ 1.165,93 e R\$ 9.775,56, respectivamente.

Para a perspectiva do SSS, honorários para o tratamento conservador foram extraídos da CBHPM, assim como consultas médicas, fisioterapia motora e exames de imagem. O tratamento cirúrgico considerou honorários, exames complementares e acompanhamento a partir da CBHPM. Órteses e próteses e taxas hospitalares derivaram de tabelas de uma operadora (Planserv). Diárias hospitalares também foram consideradas. Os custos médios por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de R\$ 15.053,32 e R\$ 54.596,78, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 6. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade vertebral, sob a perspectiva do SUS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|---|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Tratamento conservador | | | | | |
| Tratamento conservador de lesão de coluna tóraco-lombo-sacra com imobilização | 100 | 8 | 47,58 | 380,64 | SIGTAP 04/2021; 03.03.09.025-1 |
| Consultas em ambulatório | 100 | 8 | 10,00 | 80,00 | SIGTAP 04/2021; 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 30 | 6,35 | 190,50 | SIGTAP 04/2021; 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de coluna | 100 | 4 | 10,96 | 43,84 | SIGTAP 04/2021; 02.04.02.006-9 |
| Tomografia computadorizada | 100 | 2 | 101,10 | 202,20 | SIGTAP 04/2021; 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética | 100 | 1 | 268,75 | 268,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.01.002-8 |
| TOTAL TRATAMENTO CONSERVADOR | | | | 1.165,93 | |
| Tratamento cirúrgico intra-hospitalar | | | | | |
| Vertebroplastia por dispositivo guiado dois níveis | 25 | 1 | 1.628,49 | 407,12 | TABNET, 2019; 04.08.03.078-0 |
| Sistema de guias e injeção de material próprio a vertebroplastia | 25 | 2 | 445,00 | 222,50 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.127-5 |
| Vertebroplastia por dispositivo guiado três níveis | 25 | 1 | 1.496,16 | 374,04 | TABNET, 2019; 04.08.03.079-8 |
| Sistema de guias e injeção de material próprio a vertebroplastia | 25 | 3 | 445,00 | 333,75 | SIGTAP 04/2021; 07.02.03.127-5 |
| Artrodese intersomática via posterior/posterolateral | 50 | 1 | 8.530,70 | 4.265,35 | TABNET, 2019; 04.08.03.014-3 |
| Dispositivo intersomático de manutenção de espaço intervertebral | 50 | 2 | 1.356,35 | 1.356,35 | SIGTAP 04/2021; 07.02.05.015-6 |
| Haste para associação com parafusos de titânio | 50 | 2 | 461,36 | 461,36 | SIGTAP 04/2021; 07.02.05.033-4 |
| Parafusos associáveis a placas tóraco-lombo-sacrais de titânio | 50 | 6 | 209,30 | 627,90 | SIGTAP 04/2021; 07.02.05.041-5 |
| Tomografia computadorizada | 100 | 2 | 101,10 | 202,20 | SIGTAP 04/2021; 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética | 100 | 1 | 268,75 | 268,75 | SIGTAP 04/2021; 02.06.01.002-8 |
| Tratamento cirúrgico – acompanhamento | | | | | |
| Consultas em ambulatório | 100 | 8 | 10,00 | 80,00 | SIGTAP 04/2021; 03.01.01.007-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 30 | 6,35 | 190,50 | SIGTAP 04/2021; 03.02.05.001-9 |
| Radiografia de coluna | 100 | 4 | 10,96 | 43,84 | SIGTAP 04/2021; 02.04.02.006-9 |
| Tomografia computadorizada | 100 | 4 | 101,10 | 404,40 | SIGTAP 04/2021; 02.07.01.004-8 |
| Ressonância magnética | 100 | 2 | 268,75 | 537,50 | SIGTAP 04/2021; 02.06.01.002-8 |
| TOTAL TRATAMENTO CIRÚRGICO | | | | 9.775,56 | |

SUS: Sistema Único de Saúde; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; TABNET: tabulador de informações das bases de dados do Sistema Único de Saúde.

Tabela 7. Custo médio por paciente associado ao tratamento cirúrgico da fratura por fragilidade vertebral, sob a perspectiva do SSS

| | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário (R\$) | Custo ponderado (R\$) | Fonte |
|---|---------|------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Tratamento conservador | | | | | |
| Tratamento conservador da fratura | 100 | 6 | 306,61 | 1.839,66 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.15.12-1 |
| Consulta médica | 100 | 8 | 224,90 | 1.799,20 | CBHPM 2018, Porte 2020; 1.01.01.01-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 40 | 116,13 | 4.645,24 | CBHPM 2018, Porte 2020; 2.01.03.53-0 |
| Radiografia de coluna | 100 | 4 | 107,82 | 431,29 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.08.02.05-1 |
| Tomografia computadorizada de coluna | 100 | 3 | 869,27 | 2.607,80 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.10.01.12-5 |
| Ressonância magnética de coluna | 100 | 2 | 1.865,06 | 3.730,13 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.11.01.22-7 |
| TOTAL TRATAMENTO CONSERVADOR | | | | 15.053,32 | |
| Tratamento cirúrgico | | | | | |
| Osteoplastia vertebral por vertebroplastia (honorários) | 100 | 2 | 6.608,09 | 13.216,18 | CBHPM 2018, Porte 2020; 3.07.15.55-5 |
| Kit de vertebroplastia | 100 | 2 | 9.075,01 | 18.150,02 | Planserv |
| Taxa de sala | 100 | 1 | 1.000,00 | 1.000,00 | Planserv |
| Diária em enfermaria | 100 | 3 | 2.691,12 | 8.073,36 | Calculado |
| Diária em UTI | 50 | 2 | 0,00 | 0,00 | Calculado |
| Arco em C | 100 | 1 | 55,00 | 55,00 | Planserv |
| Radiografia de coluna | 100 | 4 | 107,82 | 431,29 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.08.02.05-1 |
| Tomografia computadorizada de coluna | 100 | 4 | 869,27 | 3.477,07 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.10.01.12-5 |
| Ressonância magnética de coluna | 100 | 2 | 1.865,06 | 3.730,13 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.11.01.22-7 |
| Consulta médica | 100 | 8 | 224,90 | 1.799,20 | CBHPM 2018, Porte 2020; 1.01.01.01-2 |
| Fisioterapia motora | 100 | 40 | 116,13 | 4.645,24 | CBHPM 2018, Porte 2020; 2.01.03.53-0 |
| Hemograma | 100 | 1 | 19,29 | 19,29 | CBHPM 2018, Porte 2020; 4.03.04.36-1 |
| TOTAL TRATAMENTO CIRÚRGICO | | | | 54.596,78 | |

SSS: Sistema de Saúde Suplementar; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; UTI: unidade de terapia intensiva.

Discussão

As fraturas por fragilidade são responsáveis por relevantes impactos clínicos, para pacientes e seus cuidadores, e econômicos, para as fontes pagadoras. A compreensão do ônus financeiro que elas acarretam é necessária e pode ser usada como uma ferramenta por gestores e tomadores de decisão, a fim de avaliar a necessidade de campanhas de tratamento da osteoporose e prevenção de fraturas.

Na presente análise, três sítios que correspondem a cerca de metade dessas fraturas foram selecionados para representarem o custo das fraturas por fragilidade na osteoporose (Gabriel *et al.*, 2002). Os resultados mostram que as fraturas do terço proximal do fêmur geram um custo final médio por paciente de R\$ 5.612,13 e R\$ 52.384,06, sob as perspectivas do SUS e do SSS, respectivamente. A diferença de valores observada entre as perspectivas já foi previamente relatada na literatura nacional, com estimativas de custo variando de R\$ 24.051,17 a R\$ 39.160,75 no contexto privado e de R\$ 2.618,34 a R\$ 3.209 no cenário público.

Araújo *et al.* mostraram, na perspectiva privada, em 2005, que o custo médio total da hospitalização em pacientes com fratura osteoporótica de fêmur foi de R\$ 24.051,17, com médias de permanência hospitalar de 9,12 dias (2,13 dias em UTI) (Araújo *et al.*, 2005). Ainda na perspectiva privada, o custo médio dos recursos utilizados no tratamento cirúrgico da fratura de fêmur, a partir de avaliação de contas hospitalares da Saúde Suplementar, foi de R\$ 39.160,75, no período de janeiro de 2008 a junho de 2009 (Arndt *et al.*, 2011). Em 2010, Fernandes *et al.* avaliaram o custo hospitalar do tratamento da fratura por fragilidade no fêmur, sob a perspectiva de um hospital público. A mediana de custo por paciente foi de R\$ 3.064,76 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 2.817,63 a 3.463,98) (Fernandes *et al.*, 2011). No Paraná, sob a perspectiva pública, o custo médio de hospitalização para tratamento da fratura de fêmur em idosos, no período de 2010 a 2014, foi de R\$ 2.618,34. Esse custo foi maior que o encontrado para neoplasias, doenças infecciosas e doenças do sistema circulatório no mesmo período (Oliveira & Borba, 2017). Ainda para o sistema público, em Belém, entre 2015 e 2019, os gastos com serviços hospitalares gerados por

fratura proximal do fêmur em idosos foram de R\$ 3.209 por paciente atendido (Lisboa *et al.*, 2021).

Alguns componentes de custo apresentaram grande variabilidade de valor, como as órteses e próteses para fratura de fêmur proximal na perspectiva privada. As escolhas entre diferentes fabricantes e fornecedores, diversas técnicas, materiais nacionais ou importados e taxas e impostos podem levar a essa grande variação. Dessa forma, em vez de calcular uma grande faixa de possibilidades de órteses e próteses, optou-se por utilizar o valor médio de um estudo que avaliou dados diretamente de contas hospitalares da Saúde Suplementar, a fim de conferir maior robustez aos resultados apresentados. Nesse mesmo estudo, custos com órteses e próteses variaram de R\$ 5.281,66 a R\$ 33.520,56 por paciente (Arndt *et al.*, 2011).

Os custos médios por paciente estimados para as fraturas vertebrais foram de R\$ 1.165,93 e R\$ 9.775,56 para tratamentos conservador e cirúrgico, respectivamente, na perspectiva pública. Na Saúde Suplementar, eles foram iguais a R\$ 15.053,32 e R\$ 54.596,78, respectivamente. Em uma publicação de 2013, Viola *et al.* mostraram custo médio de tratamento de R\$ 3.245,16 para os casos não cirúrgicos, enquanto os pacientes tratados com cirurgia apresentaram custo médio de R\$ 36.590,16, no Centro de Referência de Tratamento da Coluna Vertebral do Hospital Israelita Albert Einstein (Viola *et al.*, 2013). Dessa forma, os achados ora apresentados corroboram a discrepância dos valores observados entre as estratégias de tratamento, em quaisquer cenários. Viola *et al.* (2013) descrevem o tratamento cirúrgico cerca de 11 vezes mais caro do que a utilização de estratégias conservadoras, enquanto no presente estudo foi cerca de oito e quatro vezes mais caro nos contextos público e privado, respectivamente.

Para as fraturas do terço distal do rádio, sob a perspectiva pública, os custos médios por paciente para o tratamento conservador e cirúrgico foram de R\$ 661,53 e R\$ 1.405,21, respectivamente. Já na perspectiva privada, eles foram estimados em R\$ 8.917,75 e R\$ 21.689,92, respectivamente. Há uma carência de publicações nacionais que reportem os custos das fraturas por fragilidade no terço distal do rádio.

Além dos custos, os impactos clínicos das fraturas por fragilidade mostram dados alarmantes. Em estudo desenvolvido na cidade de São Paulo em 2004-2005, a mortalidade decorrente de fraturas osteoporóticas em idosos em seis meses foi de 23,2%, apenas 30% retornaram plenamente às suas atividades prévias e 11,6% tornaram-se completamente dependentes (Fortes *et al.*, 2008). Um estudo retrospectivo das fraturas do terço proximal do fêmur na região de Botucatu (São Paulo), em 208 pacientes, mostrou taxa de mortalidade após um ano de 16,69% (Pereira *et al.*, 1993). Considerando países da América Latina e Caribe, a estimativa de ocorrência de morte após o primeiro ano da fratura varia entre 17% e 37% (Morales-Torres & Gutiérrez-Ureña, 2004). Além dos dados relacionados à mortalidade, Pasco *et al.* avaliaram

o impacto pessoal da fratura e a utilização de serviços de saúde e da sociedade no primeiro ano e reportaram os seguintes achados: 100% de hospitalização e 19,6% de necessidade de auxílio para a higiene pessoal após seis meses em pacientes com fraturas de fêmur proximal; 75% de restrição ao domicílio, necessitando do auxílio de andadores ou caminhando apenas pequenas distâncias por várias semanas, em indivíduos com fraturas dos membros inferiores; apenas metade das pacientes referiu a mesma mobilidade e mais da metade ainda necessitavam de cuidados especiais após um ano (Pasco *et al.*, 2005). Com isso, a necessidade de medidas capazes de mitigar os impactos da doença para os pacientes e para a sociedade como um todo é evidenciada.

Nesse contexto, o excesso de mortalidade e os pesos atribuíveis às incapacidades geradas pelas fraturas podem ser utilizados para calcular os anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs, do inglês, *disability adjusted life years*) perdidos devido a fraturas por fragilidade. Um estudo buscou avaliar o impacto global das fraturas osteoporóticas no mundo. O total de DALYs perdidos foi de 5,8 milhões, dos quais 51% foram por fraturas ocorridas na Europa e nas Américas. Em todo o mundo, as fraturas osteoporóticas representaram 0,83% do impacto global de doenças não transmissíveis e 1,75% da carga global na Europa. As fraturas osteoporóticas representaram mais DALYs perdidos do que os cânceres comuns, com exceção do câncer de pulmão, na Europa. Entre as doenças musculoesqueléticas crônicas, os DALYs perdidos na Europa devido à osteoporose (2,0 milhões) foram maiores do que a artrite reumatoide (1,0 milhão) (Johnell & Kanis, 2006).

Estudos de custo devem preferencialmente abordar uma perspectiva abrangente, como a da sociedade, quando são contemplados os custos diretos e indiretos. De acordo com Ray *et al.* (Ray *et al.*, 1997), pacientes com fratura de fêmur podem apresentar custo três vezes maior do que pacientes sem fratura ao final de um ano, indicando que o maior impacto econômico pode ocorrer nos meses subsequentes à hospitalização inicial. Os custos indiretos não foram contemplados neste estudo. Dessa forma, considerando o impacto da doença ao longo do tempo após a ocorrência da fratura, uma avaliação sob uma perspectiva mais abrangente, como a da sociedade, permitiria entender um maior impacto da doença, com custos potencialmente maiores do que os observados.

Além disso, é sabido que o histórico de fratura anterior está associado a um risco significativamente aumentado, de quase o dobro, para a ocorrência de qualquer fratura, em comparação com indivíduos sem fratura anterior (Kanis *et al.*, 2004). O risco de fraturas subsequentes é maior logo após uma fratura, principalmente no primeiro ano (International Osteoporosis Foundation, 2012), e permanece mais alto no curto prazo após uma fratura inicial (Huntjens *et al.*, 2014). A metade dos pacientes que apresentam fraturas de quadril já sofreu fraturas por fragilidade anteriores (International Osteoporosis Foundation, 2012). Apesar do conhecimento

acerca do impacto negativo da osteoporose e suas consequências clínicas, a maioria dos pacientes com alto risco para fraturas, ou aqueles que já sofreram uma fratura prévia, continua sem diagnóstico e sem tratamento adequado (Fortes *et al.*, 2008; International Osteoporosis Foundation, 2017). Em São Paulo, 13,9% dos idosos com fraturas osteoporóticas receberam o diagnóstico de osteoporose e apenas 11,6% iniciaram algum tratamento direcionado (Fortes *et al.*, 2008).

Apesar dos importantes achados apresentados neste estudo, algumas limitações precisam ser apontadas. A principal delas está relacionada à metodologia utilizada, que preconizou o modelo de microcusteio com base em revisão de literatura e opinião de especialistas. Com isso, os achados deste estudo refletem o contexto observado pelos participantes da pesquisa na sua prática clínica, ainda que reflita notória experiência de muitos anos na área. A coleta de dados primários poderia fornecer informações mais robustas acerca da utilização de recursos, porém, dada a característica continental e as diferenças sociais observadas no Brasil, é necessário que um estudo abrangente com inclusão de diferentes centros seja conduzido.

Ademais, a distribuição de pacientes com fraturas vertebrais e de terço distal do rádio entre as opções de tratamento conservador e cirúrgico não foi apresentada por poder apresentar variações entre diferentes perspectivas e, até mesmo, entre diferentes serviços em uma mesma perspectiva.

Conclusões

No Brasil, custos diretos das fraturas por fragilidade são relevantes e apresentam variação relevante entre os sistemas público e privado, justificando a preocupação não apenas clínica, mas também econômica para as fontes pagadoras e para a sociedade.

Referências bibliográficas

Alexandru D, So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J*. 2012;16(4):46-51.

American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of distal radius fractures. evidence-based clinical practice guideline. 2021. 38p.

American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of hip fractures in the elderly. evidence-based clinical practice guideline. 2014. 79p.

Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(6):897-901.

Arndt ÂBM, Telles JL, Kowalski SC. O custo direto da fratura de fêmur por quedas em pessoas idosas: análise no setor privado de saúde na cidade de Brasília, 2009. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2011;14(2):221-31.

Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM – 2018: Classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos. Barueri: Manole; 2018. 224p.

Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, et al. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ*. 2019;22(7):638-44.

British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. Londres; 2007. 80p.

De Luise C, Brimacombe M, Pedersen L, Sørensen HT. Comorbidity and mortality following hip fracture: a population-based cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2008;20(5):4128.

Ensrud KE, Schousboe JT. Vertebral fracture. *New Engl J Med*. 2011;364:1634-42.

Etges AP, Schlatter R, Neyeloff J, Araujo D, Bahia L, Cruz L, et al. Estudos de Microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2019;11(1):87-95.

Fernandes RA, Araújo DV, Takemoto MLS, Sauberman MV. Fraturas de fêmur proximal no idoso: estudo de custo da doença sob a perspectiva de um hospital público no Rio de Janeiro, Brasil. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2011;21(2):395-416.

Fortes EM, Raffaelli MP, Bracco OL, Takata ETT, Reis FB, Santili C, et al. Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(7):1106-14.

Gabriel SE, Tosteson ANA, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):323-30.

Huntjens KMB, van Geel TACM, van den Bergh JPW, van Helden S, Willems P, Winkens B, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(4):e29.

International Osteoporosis Foundation. Capture a Fratura. Uma campanha global para quebrar o ciclo de fraturas por fragilidade. 2012.

International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures [Internet]. 2020. Available from: osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures

International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics [Internet]. 2017. Available from: <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14>. Accessed on: Jul 12, 2018.

International Osteoporosis Foundation. Scorecard for Osteoporosis in Europe (SCOPE 21) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/scope-2021>. Accessed on: Set 10, 2021.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-33.

Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. 2007.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):669-74.

Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson JL. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2053-7.

Lisboa AP, Costa GFS, Souza RB, Noguchi SKT, Pontes KG, Oliveira MVL, et al. Fatores epidemiológicos e custos de hospitalização de idosos com fratura proximal de fêmur em Belém-PA. *Braz J Dev*. 2021;7(2):20645-55.

McCarthy J, Davis A. Diagnosis and treatment of vertebral compression fractures. *Am Fam Physician*. 2016;94(1):44-50.

Ministério da Saúde (Brasil). Banco de Preços em Saúde – BPS [Internet]. 2019. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.js>

Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2020. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Produção ambulatorial [Internet]. 2020a. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>

- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2020b. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br>
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose. Brasília; 2014.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Brasileiras para o tratamento de fratura do colo do fêmur no idoso. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 96p.
- Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int.* 2004;15(8):625-32.
- Oliveira CC, Borba VZC. Epidemiology of femur fractures in the elderly and cost to the state of Paraná, Brazil. *Acta Ortop Bras.* 2017;25(4):155-8.
- Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2046-52.
- Pereira G, Barreto A, Curcelli E, Pereira H, Gérios J, Galvão M, et al. Estudo epidemiológico retrospectivo das fraturas do terço proximal do fêmur na região de Botucatu. *Rev Bras Ortop.* 1993;28(7):504-10.
- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
- Pittoni GM, Scatto A. Economics and outcome in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(2):232-6.
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J bone Miner Res.* 1997;12(1):24-35.
- Stolnicki B, Oliveira LG. Para que a primeira fratura seja a última. *Rev Bras Ortop.* 2016;51(2):121-6.
- Viola D, Lenza M, Almeida S, Santos O, Cendoroglo Neto M, Lottenberg C, et al. Spine surgery cost reduction at a specialized treatment center. *Einstein.* 2013;11(1):102-7.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998. 74p.

Impacto econômico da infecção por influenza no Brasil: uma análise sob a perspectiva dos sistemas de saúde e da sociedade em 2019

Economic impact of influenza infection in Brazil: analysis from the health systems and society perspective in 2019

Rafael Araújo¹, Sarah Franco Watanabe¹, Louis Boiron², Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira³, Enzo Asano³

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p300-9

Palavras-chave:

influenza, carga global da doença, custos e análise de custo, Brasil

Keywords:

influenza, global burden of disease, costs and cost analysis, Brazil

RESUMO

Objetivo: Estimar o impacto econômico da influenza no Brasil sob a perspectiva dos pagadores de serviços de saúde e da sociedade. **Métodos:** Utilizando um modelo econômico e dados da literatura e de uma base de dados censitária para fins de reembolso (SIH/SUS), foi calculado o número de casos esperados de influenza resultantes em visitas ambulatoriais, internações e mortes atribuídas à doença no Brasil. Para a construção do modelo econômico, foram considerados custos obtidos por meio dos dados extraídos do Datasus e de fontes publicamente disponíveis para a atenção pública e para a atenção privada, respectivamente. Os custos foram reportados em real brasileiro (BRL). **Resultados:** Foi estimada a ocorrência anual de 14,9 milhões de casos de influenza no Brasil, segmentados em aproximadamente 97 mil hospitalizações por ano decorrentes de influenza e 5,8 milhões de visitas ambulatoriais. Nos cálculos apresentados, cerca de 12 milhões de dias de produtividade foram perdidos e 78 mil anos de vida foram perdidos em um ano. O impacto econômico da doença foi calculado em 5.622.438.761 BRL, sendo os custos indiretos associados os mais representativos, atribuindo cerca de 69% (3.889.541.452 BRL) do total. Os custos médicos diretos e *out-of-pocket* representaram aproximadamente 23% (1.312.175.732 BRL) e 7% (420.721.577 BRL), respectivamente. **Conclusão:** Apesar dos esforços relacionados à vacinação de diversos grupos, a influenza apresenta uma importante carga econômica, reforçando a importância de medidas de saúde pública para a redução de carga da doença. Esse impacto é especialmente relacionado aos custos indiretos gerados pela perda de dias de produtividade e anos de vida perdidos.

ABSTRACT

Objective: To estimate the economic impact of influenza in Brazil, considering society and healthcare payers perspectives. **Methods:** The expected number of influenza cases resulting from outpatient visits, hospitalizations, and deaths attributed to the disease in Brazil was calculated using an economic model, literature data, and a census database for reimbursement purposes (SIH/SUS). Costs were obtained through data extracted from Datasus and publicly available sources for public and private care, respectively, and reported in Brazilian real (BRL). **Results:** The occurrence of 14.9 million cases of influenza per year in Brazil was estimated, with about 97 thousand hospitalizations and 5.8 million outpatient visits. In addition, about 12 million productivity days and 78,000 years of life were lost in one year. Total disease economic impact was 5,622,438,761 BRL. Indirect cost was the most representative source of burden, about 69% (3,889,541,452 BRL) of the total. Direct and out-of-pocket medical costs represented approximately 23% (1,312,175,732 BRL) and 7% (420,721,577 BRL), respectively.

Recebido em: 05/11/2021. Aprovado para publicação em: 01/12/2021.

1. Sanofi Pasteur, São Paulo, SP, Brasil.

2. Sanofi Pasteur, Lyon, France.

3. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: ORIGIN Health Company.

Congressos onde o estudo foi apresentado: O presente estudo não foi apresentado em nenhum congresso.

Financiamento: Este estudo teve apoio financeiro da Sanofi.

Conflito de interesses: A ORIGIN forneceu serviços de consultoria financiados pela Sanofi Pasteur. Rafael Araújo, Sarah F. Watanabe e Louis Boiron são funcionários da Sanofi Pasteur.

Autor correspondente: Sarah Franco Watanabe. Av. das Nações Unidas, 14.401, Chácara Santo Antônio (Zona Sul), São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. E-mail: sarah.watanabe@sanofi.com

Conclusion: Despite the efforts related to the vaccination of several groups, influenza has an important economic impact, reinforcing the relevance of public health strategies to reduce the disease burden. This impact is especially related to the indirect costs generated by productivity and years of life lost.

Introdução

A síndrome gripal causada pela infecção pelo vírus influenza é caracterizada como uma doença respiratória aguda na qual o indivíduo apresenta temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$, tosse, além de outros sintomas. A infecção pode, ainda, evoluir para formas mais graves e levar à necessidade de hospitalização por causas respiratórias, cardiovasculares, entre outras (Fitzner *et al.*, 2018; Kalil & Thomas, 2019; Macias *et al.*, 2021). Existem, atualmente, quatro tipos de influenza, porém apenas os tipos A e B geram preocupações em termos de saúde pública (World Health Organization (WHO), 2018). No Brasil, de acordo com o último boletim epidemiológico, publicado pelo Ministério da Saúde, no ano de 2019 entre as amostras positivas para influenza, 74,1% foram decorrentes do tipo A e 21,7%, do tipo B (Ministério da Saúde. (Brasil), 2019a).

As epidemias sazonais de influenza representam um importante problema de saúde pública mundial. Anualmente, é estimado que sejam observados cerca de 3 a 5 milhões de casos graves da doença, acometendo 5% a 10% dos adultos e 20% a 30% das crianças, e causando 290.000 a 650.000 mortes (Campos, 2013; Iuliano *et al.*, 2018; World Health Organization (WHO), 2018). As taxas de mortalidade são maiores em indivíduos com 75 anos de idade ou mais, no entanto foi estimada a ocorrência de 9.000 a 100.000 mortes por ano, aproximadamente, em virtude de complicações respiratórias da influenza em crianças com menos de 5 anos de idade (Iuliano *et al.*, 2018).

Dados da América Latina apontam para a ocorrência de 40.880 a 160.270 mortes por ano, no entanto há escassez de dados de qualidade sobre a morbidade e a mortalidade na região (Gentile *et al.*, 2019). Já no Brasil, a doença foi responsável por cerca de 18% dos casos de internação por síndrome respiratória aguda grave e apresentou taxa de mortalidade de 0,5/100.000 habitantes no ano de 2019 (Ministério da Saúde (Brasil), 2019b).

A doença causa importante impacto econômico não apenas para o sistema de saúde, mas para a sociedade como um todo. Além de gastos relacionados ao diagnóstico e tratamento, a influenza está associada a um importante custo indireto, em virtude de absenteísmo e presenteísmo (Campos, 2013). Considerando custos diretos médicos e custos relacionados a perda de produtividade e vidas perdidas, a carga econômica total de epidemias anuais de influenza nos Estados Unidos foi estimada em cerca de 87 bilhões de dólares por ano, considerando a população do país para o ano de 2003 (Molinari *et al.*, 2007). Já em países de baixa e média renda, o gasto anual com influenza pode representar até 8% do produto interno bruto, e estima-se que no Brasil pode variar entre 2% e 5% (de Francisco *et al.*, 2015).

Caracterizada como uma condição passível de prevenção, diversas vacinas estão atualmente disponíveis para influenza. A primeira vacina, monovalente, surgiu na década de 1930 e uma importante evolução das vacinas para influenza foi observada ao longo dos anos, estando disponíveis atualmente vacinas capazes de cobrir quatro subtipos virais. Além disso, uma evolução quanto à tecnologia ocorreu, existindo vacinas à base de ovo (tradicionalmente usadas), de cultivo celular, recombinantes, adjuvadas e com maiores concentrações de antígenos (Hannoun, 2013). No Brasil, desde 1999, a vacinação contra a influenza é realizada de maneira gratuita por meio do Programa Nacional de Imunizações e atualmente é fornecida para grupos específicos como indivíduos com 60 anos ou mais, trabalhadores da área da saúde, doentes crônicos, crianças com idade entre 6 meses e 6 anos e outros grupos de risco (Domingues *et al.*, 2020; Ministério da Saúde (Brasil), 2020). Dessa forma, apesar do inegável benefício da vacinação, a influenza ainda impõe uma carga significativa para a sociedade.

Considerando o impacto econômico da doença e a ausência de dados nacionais, a obtenção dessas informações se mostra fundamental para o planejamento de políticas públicas, além de embasar o processo de tomada de decisão. Nesse contexto, este estudo foi conduzido com o objetivo de estimar o impacto econômico da influenza no Brasil, considerando a perspectiva dos pagadores de serviços de saúde e da sociedade.

Métodos

Um modelo econômico foi desenvolvido para estimar o impacto da influenza no Brasil ao considerar a perspectiva dos pagadores dos serviços de saúde, Sistema Único de Saúde (SUS) e Sistema de Saúde Suplementar (SSS), e a perspectiva da sociedade, com a abordagem do capital humano. A estrutura do modelo foi adaptada do estudo de Molinari *et al.* (Molinari *et al.*, 2007), no qual um modelo probabilístico é adotado. A definição do impacto econômico foi determinada pelo custo da doença multiplicado pelo número de casos. Uma vez que há uma variação significativa dos custos de acordo com a faixa etária da população atingida, bem como do risco de complicações graves resultante da doença, o modelo segmentou a população em cinco faixas etárias: <5 anos, 5-17 anos, 18-49 anos, 50-64 anos e ≥ 65 anos. A carga econômica da doença foi quantificada de acordo com os seguintes subgrupos: pacientes que não procuraram assistência médica, pacientes em atendimento exclusivamente ambulatorial, pacientes hospitalizados, morte por influenza. Os custos foram apresentados em real brasileiro (BRL).

Estimativa do número de casos de influenza

O número de casos de influenza foi estimado de acordo com a metodologia utilizada pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), no qual uma estratégia híbrida é adotada, levantando casos hospitalares de influenza e estimando o total de casos com base em dados da literatura (Reed *et al.*, 2015).

Tal metodologia foi adotada, uma vez que os casos suspeitos de influenza não são sistematicamente testados e, muitas vezes, os pacientes hospitalizados ou os que evoluem para óbito em decorrência da doença não possuem o código CID-10 corretamente informado em seu prontuário médico ou atestado de óbito.

Para estimar o número de casos de influenza no Brasil, recorreu-se à base de dados do Datasus. A partir do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), extraíram-se as internações com diagnóstico principal de influenza ocorridas em 2019, considerando os códigos CID-10: J09 – Influenza (gripe) devida a vírus identificado da gripe aviária, J10 – Influenza devida a outro vírus da influenza (gripe) identificado, J11 – Influenza (gripe) devida a vírus não identificado. Hospitalizações em sequência, do mesmo paciente, com intervalo inferior a seis meses, foram consideradas retornos do mesmo caso, pois assumiu-se que nesse intervalo de tempo não seria possível a manifestação de infecções distintas, sendo as internações subsequentes decorrentes de uma única infecção. Assim, espera-se uma estimativa mais conservadora do número total de casos.

A partir do número de casos hospitalares de influenza confirmados extraídos do Datasus, foi utilizada uma série de três multiplicadores que representam, respectivamente, a subdetecção da influenza em pacientes hospitalizados, a razão entre pacientes com influenza e hospitalizações e a probabilidade de o paciente doente procurar o serviço de saúde (Biggerstaff *et al.*, 2012; Reed *et al.*, 2009; Reed *et al.*, 2015). A aplicação desses multiplicadores ao número de casos hospitalares estimou o número total de casos de influenza, por faixa etária, para o SUS (Tabela 1).

Calculou-se a cobertura do SSS dividindo-se o número de beneficiários apresentados em dezembro de 2019 pela estimativa da população brasileira no mesmo ano (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2018a; Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019). Em seguida, utilizou-se a taxa de cobertura para calcular os casos de influenza no SSS.

Subgrupos de pacientes

Os dados utilizados para parametrizar o modelo foram as probabilidades de pacientes em tratamento exclusivamente ambulatorial, pacientes hospitalizados e mortes decorrentes da influenza extraídas do estudo conduzido por Molinari *et al.* (Molinari *et al.*, 2007). E a probabilidade de casos ambulatoriais foi obtida pela ponderação desse dado para a população de pacientes de baixo risco e alto risco. Essas probabilidades foram multiplicadas pelo número total de casos, por faixa etária, para estimar o número de casos atribuído a cada desfecho (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros clínicos

| Parâmetros | <5 anos | 5 a 17 anos | 18 a 49 anos | 50 a 64 anos | 65 anos ou mais | Referência |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| Fatores de ajuste para a estimativa de casos de influenza | | | | | | |
| Subdetecção de influenza em pacientes hospitalizados† | 1,99 | 2,03 | 2,04 | 2,37 | 3,12 | (Reed <i>et al.</i> , 2015) |
| Razão entre pacientes com influenza e hospitalizações† | 143,4 | 364,7 | 178,2 | 94,3 | 11,00 | (Reed <i>et al.</i> , 2009) |
| Probabilidade de o paciente procurar o serviço de saúde (%)† | 67 | 52 | 37 | 43 | 56 | (Biggerstaff <i>et al.</i> , 2012) |
| Dependentes do SSS (%)† | 23,55 | 21,38 | 22,63 | 21,65 | 23,43 | (Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), n.d.) |
| Desfechos | | | | | | |
| Tratamento ambulatorial (%)* | 47,87 | 35,16 | 35,95 | 41,60 | 72,24 | (Molinari <i>et al.</i> , 2007) |
| Hospitalização (%) (DP) | 1,41 (0,47) | 0,06 (0,02) | 0,42 (0,14) | 1,93 (0,64) | 4,21 (1,40) | (Molinari <i>et al.</i> , 2007) |
| Morte por influenza (%) (DP) | 0,004 (0,001) | 0,001 (0,000) | 0,009 (0,003) | 0,134 (0,045) | 1,170 (0,390) | (Molinari <i>et al.</i> , 2007) |
| Expectativa de vida (em anos)† | 75,35 | 66,64 | 46,43 | 25,64 | 14,16 | (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2018a, 2018b) |

DP: desvio-padrão; SUS: Sistema Único de Saúde; SSS: Sistema de Saúde Suplementar. * Obtido a partir da ponderação de casos ambulatoriais de alto risco e baixo risco de Molinari *et al.*, 2007. † Assumiu-se um desvio-padrão arbitrário de 10%.

O total de casos referente aos pacientes que não procuraram assistência médica foi calculado de forma complementar, isto é, subtraindo-se o número de casos de tratamento exclusivamente ambulatorial, pacientes hospitalizados e mortes decorrentes da influenza do total de casos de influenza estimado.

Custos diretos médicos

Os custos diretos médicos foram estimados multiplicando-se o número de casos pelo custo do desfecho observado, sendo os custos segmentados de acordo com a faixa etária e as perspectivas SUS e SSS (Tabela 2).

Para estimar o custo dos pacientes hospitalizados na perspectiva do SUS, recorreu-se à base SIH do Datasus. Para compor o custo de hospitalização, foram incluídas as hospitalizações com CID-10: Influenza (J09, J10 e J11), Pneumonia (J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J19), Bronquite (J20, J21 e J22), Sinusite (J01) (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.). Ressalta-se que, para a estimativa de casos de influenza, foram consideradas apenas as hospitalizações com diagnóstico principal de influenza (CID-10 J10 e J11), já para os custos foram incluídos os CIDs de influenza e suas possíveis complicações, a fim de estimar um custo médio de internação, dada a subnotificação de casos de influenza. A partir dos dados obtidos, foram calculados os custos e a duração média de hospitalização por paciente, sendo esse custo segmentado pelas faixas etárias de interesse e pela ocorrência ou não da morte do paciente durante a hospitalização.

Segundo o Protocolo de Tratamento da Influenza, publicado em 2017 pelo Ministério da Saúde, a piora de doenças crônicas como insuficiência cardíaca, asma ou diabetes também é uma complicação comum da influenza. Porém,

optou-se por não incluir tais agravamentos, a fim de simplificar a presente análise (Ministério da Saúde (Brasil), 2017).

Já para o custo de pacientes hospitalizados na perspectiva do SSS, recorreu-se ao estudo de dos Reis Neto *et al.*, 2020, que avaliou o custo por hospitalização de influenza em uma autogestão do SSS (dos Reis Neto *et al.*, 2020). Desse estudo, foram levantados os custos totais e o número de hospitalizações por influenza/pneumonia, sendo calculado o custo médio por hospitalização, contemplando o período de setembro de 2018 a agosto de 2019. Uma vez que o estudo não segmentou as hospitalizações que resultaram ou não na morte do paciente, foi considerado o mesmo custo para ambos os desfechos.

Dado que a faixa etária utilizada por dos Reis Neto *et al.*, 2020, diferiu da adotada na presente análise, as seguintes premissas foram adotadas para ajustar os dados: (1) Faixa etária de 5 a 17 anos: dados referentes aos pacientes de 5 a 19 anos; (2) Faixa etária de 18 a 49 anos: dados referentes aos pacientes de 20 a 39 anos; (3) Faixa etária de 50 a 64 anos: dados referentes aos pacientes de 40 a 64 anos.

No âmbito do SUS, estimativa do custo de pacientes com tratamento exclusivamente ambulatorial foi realizada com base nos dados do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do Datasus, sendo considerados os diagnósticos principais incluídos na obtenção do custo hospitalar com a adição da otite (CID-10: H60, H62, H65, H66 e H67) (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.). Diferente dos dados levantados no SIH, o SIA não apresenta um campo que permite a identificação do paciente ou do atendimento, logo não foi possível calcular o custo por paciente ou um custo por atendimento.

Para estimar o custo por atendimento ambulatorial no SUS, levantou-se o número de consultas/visitas realizados no

Tabela 2. Parâmetros de custo

| Parâmetro | <5 anos | 5 a 17 anos | 18 a 49 anos | 50 a 64 anos | 65 anos ou mais | Referência |
|---|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Sistema Único de Saúde (BRL) | | | | | | |
| Atendimento ambulatorial* | 14,11 | 15,98 | 19,79 | 36,03 | 36,90 | (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.) |
| Hospitalização sem morte (DP) | 1.099,30 (3.978,73) | 1.043,72 (3.686,29) | 1.400,94 (4.307,11) | 1.584,04 (4.513,59) | 1.373,43 (3.817,28) | (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.) |
| Hospitalização seguida de morte (DP) | 5.640,22 (10.158,41) | 5.026,00 (8.983,33) | 4.159,65 (8.846,56) | 3.828,92 (7.410,13) | 2.460,48 (5.287,71) | (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.) |
| Sistema de Saúde Suplementar (BRL) | | | | | | |
| Atendimento ambulatorial* | 224,90 | 224,90 | 224,90 | 224,90 | 224,90 | (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018) |
| Hospitalização sem morte* | 5.078,46 | 14.524,25 | 8.202,86 | 12.928,86 | 3.725,18 | (dos Reis Neto <i>et al.</i> , 2020) |
| Hospitalização seguida de morte* | 5.078,46 | 14.524,25 | 8.202,86 | 12.928,86 | 3.725,18 | (dos Reis Neto <i>et al.</i> , 2020) |
| Perda de produtividade (em dias) | | | | | | |
| Atendimento ambulatorial* | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | (Tsunami & Yoshihara, 2020) |
| Hospitalização sem morte (DP) | 7,23 (6,92) | 6,76 (7,18) | 8,19 (8,94) | 9,25 (9,34) | 9,13 (8,59) | (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.) |
| Hospitalização seguida de morte (DP) | 8,40 (13,20) | 8,43 (11,57) | 8,69 (12,54) | 8,93 (10,92) | 8,01 (9,00) | (Ministério da Saúde (Brasil), n.d.) |

BRL: real brasileiro; DP: desvio-padrão. * Assumiu-se um desvio-padrão arbitrário de 10%.

período analisado. Para esse levantamento, foram considerados os seguintes códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS (SIGTAP): 03.01.06.003-7: Atendimento de urgência em atenção básica, 03.01.06.006-1: Atendimento de urgência em atenção especializada, 03.01.06.004-5: Atendimento de urgência em atenção primária com observação até 8 horas, 03.01.06.009-6: Atendimento médico em unidade de pronto atendimento, 03.01.01.004-8: Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico), 03.01.01.003-0: Consulta de profissionais de nível superior na atenção primária (exceto médico), 03.01.01.007-2: Consulta médica em atenção especializada, 03.01.01.006-4: Consulta médica em atenção primária, 03.01.01.005-6: Consulta médica em saúde do trabalhador, 03.01.01.013-7: Consulta/atendimento domiciliar. Em seguida, dividiu-se o custo total pelo número de consultas/visitas para estimar um custo médio por atendimento por faixa etária.

Para o custo ambulatorial do SSS, independentemente da faixa etária, como premissa, adotou-se o custo de uma consulta de 224,90 BRL (1.01.01.01-2: Consulta em horário normal ou preestabelecido) referente à Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2018, com a atualização do porte de 2020 (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018).

O custo de medicamentos foi incluído na presente análise, considerado apenas para pacientes atendidos em ambulatório, assumindo que os pacientes internados realizaram o tratamento medicamentoso para influenza durante a internação. Os medicamentos incluídos foram oseltamivir e paracetamol, adotando a posologia de 75 mg duas vezes ao dia durante cinco dias e 500 mg quatro vezes ao dia durante cinco dias, respectivamente. Apesar da característica peso-dependente da posologia, assumiu-se a dose-padrão em adultos definida em bula a fim de simplificar o cálculo.

Para o SUS, o custo de medicamentos foi classificado como custo ambulatorial, considerando que os medicamentos são adquiridos e distribuídos pela Assistência Farmacêutica no SUS. Os custos unitários – 13,84 BRL para oseltamivir 75 mg e 0,08 BRL para paracetamol 500 mg – foram consultados no Painel de Preços no período de agosto de 2020 a julho de 2021 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2021).

Uma vez que no SSS a aquisição de medicamentos fora do ambiente hospitalar é de responsabilidade do paciente, o custo de medicamentos foi classificado como *out-of-pocket* nessa perspectiva. Os custos unitários – 30,95 BRL para oseltamivir 75 mg e 0,85 BRL para paracetamol 500 mg – foram consultados na lista da Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED) publicada em agosto de 2021, considerado o Preço Fábrica com a alíquota de 18% de Imposto de Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (Ministério da Economia (Brasil), 2021).

Custos indiretos

O custo indireto foi composto pela perda de produtividade e anos de vida perdidos para a doença, sendo calculado com base no produto interno bruto (PIB) *per capita* brasileiro. Devido aos impactos da pandemia de COVID-19 na economia brasileira, optou-se por utilizar o PIB *per capita* referente ao ano de 2019 em vez do dado mais recente de 2020, resultando em um custo indireto anual de 34.533 BRL e diário de 94,61 BRL, ao considerar 365 dias ao ano (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2019).

Para pacientes em atendimento exclusivamente ambulatorial, considerou-se uma perda de produtividade de dois dias, referente à mediana de afastamento do trabalho em pacientes com síndrome gripal relatada por Tsuzuki e Yoshihara, 2020. Em relação aos pacientes hospitalizados, a perda de produtividade foi estimada de acordo com o tempo médio de internação, obtido do SIH, acrescido de 1,5 dia até o retorno efetivo às atividades, premissa adotada por Molinari *et al.*, 2007 (Molinari *et al.*, 2007; Tsuzuki & Yoshihara, 2020) (Tabela 2).

Os anos de vidas perdidos foram calculados pela ponderação entre a expectativa de vida e a estimativa da população residente em cada idade, sendo os dados referentes ao ano de 2019 extraídos da Tábua de Mortalidade e da Projeção da População do Brasil publicados pelo Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). O custo relacionado aos anos de vida perdidos foi trazido a valor presente considerando a taxa anual preconizada para avaliações econômicas no contexto brasileiro de 5% ao ano (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2018a; 2018b; Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014).

Análise de sensibilidade

Foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, foi estipulada uma variação de $\pm 10\%$ em 25 parâmetros selecionados entre dados de custos e epidemiológicos e o diagrama tornado foi construído com base nos 10 parâmetros mais sensíveis do modelo estruturado.

Resultados

Foram estimados 14,93 milhões de casos de influenza no Brasil no ano de 2019, sendo 11,62 milhões no SUS e o restante no SSS. Além disso, estimou-se aproximadamente 97 mil hospitalizações por ano, decorrentes de influenza, com 5,8 milhões de visitas ambulatoriais. Nos cálculos apresentados, aproximadamente 12 milhões de dias de produtividade foram perdidos para a doença e 79 mil anos de vida foram perdidos para a morte em um ano (Tabela 3, Figura 1).

A população com idade maior ou igual a 50 anos representou aproximadamente 1,8 milhão (12%) dos casos de influenza. Entretanto, o número de mortes (6 mil mortes; 91%)

Tabela 3. Impacto da influenza no Brasil (em milhares)

| Desfecho | <5 anos | 5 a 17 anos | 18 a 49 anos | 50 a 64 anos | 65 anos ou mais | Total |
|--|----------|-------------|--------------|--------------|-----------------|-----------|
| Casos de influenza (número de pacientes) | 2.191,59 | 6.128,01 | 4.808,82 | 1.450,03 | 350,08 | 14.928,53 |
| Não procuraram assistência médica | 1.111,57 | 3.969,65 | 3.059,48 | 816,95 | 78,35 | 9.035,99 |
| Atendimento ambulatorial | 1.049,02 | 2.154,62 | 1.728,71 | 603,15 | 252,90 | 5.788,41 |
| Hospitalizações | 30,90 | 3,68 | 20,20 | 27,99 | 14,74 | 97,50 |
| Mortes | 0,09 | 0,06 | 0,43 | 1,94 | 4,10 | 6,62 |
| Perda de produtividade (em dias) | 2.322,21 | 4.334,59 | 3.626,56 | 1.482,48 | 673,24 | 12.439,09 |
| Anos de vida perdidos (em anos) | 1,71 | 1,18 | 7,74 | 27,39 | 40,54 | 78,55 |

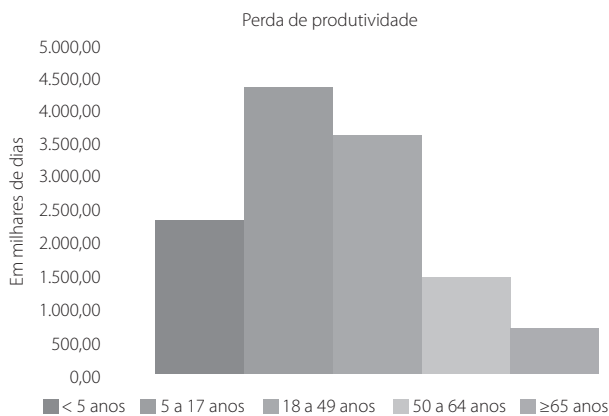


Figura 1. Perda de produtividade em dias.

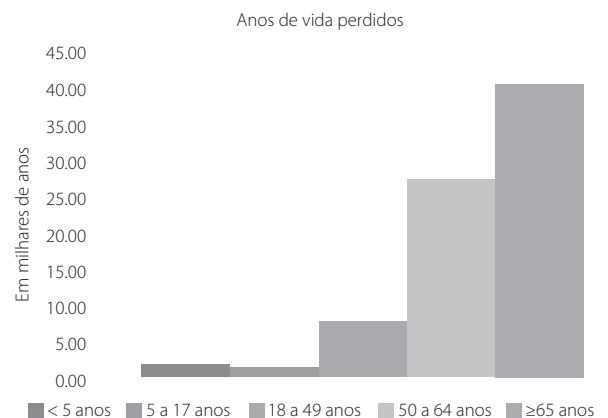


Figura 2. Anos de vida perdidos por grupo etário.

e os anos de vidas perdidos (67 mil anos; 86%) nessa faixa etária foram significativamente maiores do que o número observado na população com idade entre 0 e 49 anos (Figura 2).

Impacto econômico da doença

O impacto econômico da influenza no Brasil foi de aproximadamente 5,6 bilhões BRL em um ano (Tabela 4). Desses, aproximadamente 69% (3,9 bilhões BRL) foram referentes aos custos indiretos. Além disso, 66% (2,5 bilhões BRL) dos custos indiretos ocorreram na população com idade maior ou igual a 50 anos, sendo 2,3 bilhões BRL atribuídos aos custos indiretos relacionados aos anos de vida perdidos.

Os custos médicos diretos somaram aproximadamente 24% (1,3 bilhão BRL) do custo total, sendo o SUS o responsável pela maior parte desses custos (835 milhões BRL). O SSS, apesar de atender aproximadamente 25% dos casos, representou 36% (477 milhões BRL) do custo médico direto total (Figura 3).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística estimou de 13.435.673 a 16.385.377 casos de influenza, com gastos entre 5,78 e 5,46 bilhões BRL. De acordo com o diagrama

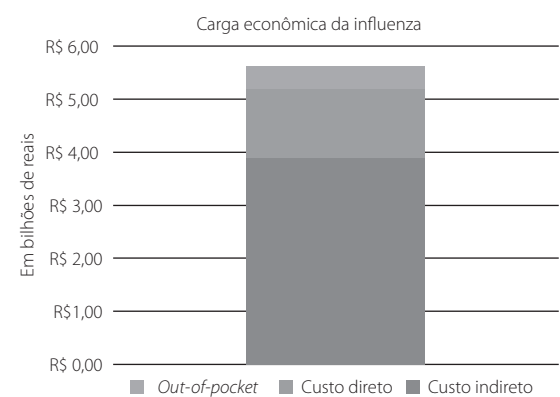


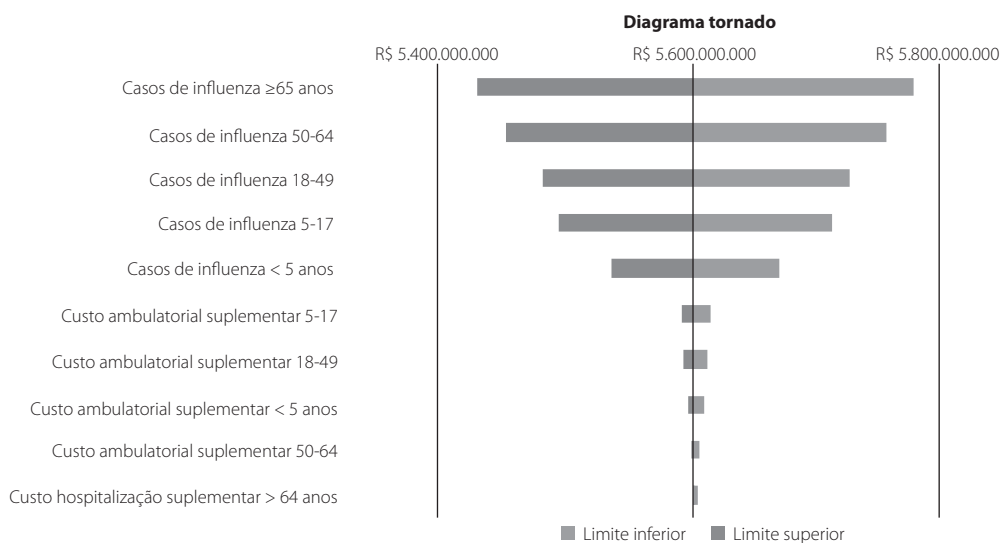
Figura 3. Carga econômica da doença em 2019.

tornado, o parâmetro mais sensível do modelo é o número de casos em pacientes acima de 64 anos, seguido dos parâmetros de número de casos de influenza nas outras faixas etárias de forma decrescente em idade. Após esses parâmetros epidemiológicos, os mais sensíveis no modelo, embora pouco impactantes, foram os custos ambulatoriais no SSS (Figura 4).

Tabela 4. Impacto econômico da influenza no Brasil (em BRL)

| | <5 anos | 5 a 17 anos | 18 a 49 anos | 50 a 64 anos | ≥65 anos | Total |
|----------------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Sistema Único de Saúde | | | | | | |
| Custo direto | | | | | | |
| Atendimento ambulatorial | 123.519.159 | 264.059.029 | 213.593.705 | 83.145.465 | 34.236.535 | 718.553.894 |
| Hospitalizações | 26.349.548 | 3.259.277 | 23.285.651 | 40.564.151 | 23.216.703 | 116.675.330 |
| Custo indireto | | | | | | |
| Perda de produtividade | 167.975.466 | 322.425.575 | 265.478.914 | 109.899.446 | 48.773.040 | 914.552.441 |
| Anos de vida perdidos | 45.097.848 | 31.946.068 | 206.765.176 | 740.991.808 | 1.072.096.239 | 2.096.897.139 |
| <i>Out-of-pocket</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sistema Saúde Suplementar | | | | | | |
| Custo direto | | | | | | |
| Atendimento ambulatorial | 55.549.701 | 103.596.208 | 87.968.367 | 29.361.902 | 13.325.606 | 289.801.784 |
| Hospitalizações | 37.054.991 | 11.607.177 | 38.289.096 | 83.755.435 | 16.438.024 | 187.144.724 |
| Custo indireto | | | | | | |
| Perda de produtividade | 51.730.802 | 87.674.589 | 77.633.874 | 30.359.662 | 14.923.187 | 262.322.113 |
| Anos de vida perdidos | 13.888.623 | 8.686.837 | 60.464.244 | 204.698.581 | 328.031.476 | 615.769.760 |
| <i>Out-of-pocket</i> | 80.644.631 | 150.396.451 | 127.708.634 | 42.626.328 | 19.345.533 | 420.721.577 |
| Brasil | | | | | | |
| Custo direto | 242.473.400 | 382.521.692 | 363.136.819 | 236.826.953 | 87.216.868 | 1.312.175.732 |
| Custo indireto | 278.692.739 | 450.733.068 | 610.342.208 | 1.085.949.497 | 1.463.823.941 | 3.889.541.452 |
| <i>Out-of-pocket</i> | 80.644.631 | 150.396.451 | 127.708.634 | 42.626.328 | 19.345.533 | 420.721.577 |
| Impacto econômico | 601.810.769 | 983.651.210 | 1.101.187.661 | 1.365.402.778 | 1.570.386.342 | 5.622.438.761 |

BRL: real brasileiro.

**Figura 4.** Análise de sensibilidade – Diagrama tornado.

Discussão

A condução de estudos que avaliem o impacto econômico de diferentes condições de saúde, sob a perspectiva da sociedade, é de fundamental importância. Além das

estimativas de ocorrência, morbidade e mortalidade, outros fatores como absenteísmo, incapacidade para o trabalho e utilização de recursos e custos funcionam como indicadores da carga da doença (Macias *et al.*, 2021). Estudos de carga econômica são capazes de auxiliar na identificação de possíveis

estratégias para redução de custos de doenças por meio de ações preventivas ou estratégias de tratamento apropriadas (Iswanto & Iswanto, 2018).

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um manual para estimar a carga econômica da gripe sazonal com o objetivo de padronizar tais estimativas entre os diferentes países. De acordo com esse manual, os estudos devem ser conduzidos sob a perspectiva da sociedade, em um horizonte temporal máximo de um ano, considerando casos incidentes e confirmados em laboratório (World Health Organization, (WHO), 2016). Apesar de não terem sido considerados no modelo apenas casos incidentes e com confirmação laboratorial, as análises ora apresentadas foram conduzidas seguindo parte desses critérios.

A partir da estruturação do modelo econômico, foi estimado um custo anual da influenza no Brasil de 5,6 bilhões BRL. Diversos estudos foram conduzidos em países como Estados Unidos, África do Sul, Itália, Alemanha e Vietnã, com o objetivo de entender o impacto econômico da influenza sob a perspectiva da sociedade (Dal Negro *et al.*, 2018; Ehlken *et al.*, 2015; Molinari *et al.*, 2007; Putri *et al.*, 2018; Quang *et al.*, 2017; Tempia *et al.*, 2019). Estudos conduzidos nos Estados Unidos apresentaram impacto anual da doença, que variou de 87 milhões em 2003 a 11 bilhões de dólares em 2015 (Molinari *et al.*, 2007; Putri *et al.*, 2018). Já Ehlken *et al.* (2015) reportaram um custo anual de até 3 bilhões de euros, considerando a perspectiva da sociedade da Alemanha no período entre 2010 e 2012, e Tempia *et al.* (2019), um custo anual de 270 milhões de dólares no período entre 2013 e 2015, sob a perspectiva da sociedade da África do Sul (Ehlken *et al.*, 2015; Tempia *et al.*, 2019). Apesar das informações previamente publicadas, não foram localizados, até o momento da condução desta análise, estudos econômicos conduzidos no Brasil para fins de comparação. Dessa forma, são ainda necessários outros estudos que possam corroborar ou refutar os achados aqui apresentados para o cenário nacional.

O impacto econômico foi, posteriormente, estratificado por faixa etária e de acordo com o tipo de custo, direto ou indireto. Do custo anual total, os custos diretos médicos representaram 1,3 bilhão BRL (23% do total), enquanto os custos indiretos foram estimados em 3,9 bilhões BRL (69% do total). Esse resultado é consistente com aquele apresentado em outros estudos nos quais são observados valores de custo indireto superiores aos atribuídos aos custos diretos médicos (Dal Negro *et al.*, 2018; Ehlken *et al.*, 2015; Molinari *et al.*, 2007; Putri *et al.*, 2018; Tempia *et al.*, 2019). Apesar da ausência de estudos brasileiros que avaliem a proporção dos diferentes tipos de custo no impacto econômico da doença, uma análise relacionada ao custo por perda de produtividade foi previamente publicada. Mota *et al.* (2011) desenvolveram um estudo no qual o impacto econômico do absentismo durante a pandemia de influenza A (H1N1) foi analisado e descreveram

um custo total entre profissionais de saúde de duas instituições brasileiras de 371.466,36 BRL no ano de 2009 (Mota *et al.*, 2011).

Estudos conduzidos em outros países corroboram o fato de que o grupo de indivíduos economicamente ativos representa aquele de maior custo, sendo relatado um pico na faixa etária entre 40 e 50 anos (Dal Negro *et al.*, 2018; Ehlken *et al.*, 2015; Molinari *et al.*, 2007; Putri *et al.*, 2018). Apesar de os programas de vacinação não contemplarem todos os grupos etários, eles são capazes de auxiliar a conter os custos relacionados à doença. Análises conduzidas com o objetivo de entender a custo-efetividade desses programas demonstraram a capacidade de gerar economia para a sociedade (de Boer *et al.*, 2021; Scholz *et al.*, 2021).

Para a construção do modelo econômico, o número de casos de influenza no Brasil foi analisado, e a ocorrência de 14,9 milhões de casos de influenza no Brasil foi estimada anualmente. Esse dado é inferior ao anteriormente reportado, no qual as estimativas de casos de síndrome gripal poderiam variar de 54 a 83 milhões de casos por ano. No entanto, é similar à frequência apresentada pela OMS acerca da ocorrência da doença em 5% a 10% de adultos e 20% a 30% de crianças, mesmo comparando dados de um ano e estimativas observadas ao longo de períodos de tempo (Savy *et al.*, 2013). Outras análises visando estimar a incidência anual de influenza no Brasil ainda são necessárias para melhor entender a magnitude da ocorrência da doença no país.

Apesar dos importantes achados aqui apresentados, o estudo apresenta algumas limitações que precisam ser destacadas. A principal limitação está relacionada à utilização de dados provenientes do banco de dados do SUS com caráter administrativo, que, apesar de ser a maior fonte de informação pública do país, é dependente da qualidade do registro, e pode haver subnotificação da doença. Além disso, os custos no contexto do SUS foram calculados considerando apenas aqueles reembolsados pela esfera federal, no entanto o modelo tripartite preconiza que os gastos sejam financiados por municípios, estados e União (Santos, 2017). Dessa forma, os custos decorrentes do manejo da influenza no Brasil, especialmente relacionados ao SUS, podem estar subestimados na presente análise. Outra limitação a ser destacada foi o custo do subgrupo com hospitalização seguida ou não de morte. Para esses pacientes, foi considerado apenas o custo de internação, não sendo considerado o custo de um possível atendimento ambulatorial e, conseqüentemente, subestimando o custo total. Adicionalmente, aponta-se a utilização de diversas fontes, considerando diferentes períodos para popular a avaliação econômica, apesar de serem em sua maioria as fontes de dados oficiais mais recentes. Por fim, foram consideradas como premissas para a construção do modelo econômico os dados reportados por Molinari *et al.* (2007), que reflete o cenário dos Estados Unidos e pode não ser representativo da realidade brasileira. No entanto,

não foram localizados estudos nacionais que permitissem a utilização de premissas definidas para o cenário brasileiro (Molinari *et al.*, 2007).

Conclusões

A influenza representa um problema de saúde que gera importante impacto econômico para a sociedade brasileira, apesar dos esforços relacionados à cobertura vacinal. Os dados apresentados neste estudo sugerem a ocorrência de cerca de 15 milhões de casos e um custo anual de 5,6 bilhões BRL em 2019. Esse impacto econômico é composto não apenas pelos custos médicos, mas também pelos custos indiretos referentes à perda de produtividade e aos anos de vida perdidos de indivíduos acometidos pela doença. Os grupos etários com maior carga econômica foram os pacientes acima de 65 anos e pacientes entre 50 e 64 anos de idade, com um gasto de 1,6 bilhão e 1,4 bilhão de reais despendidos em 2019, respectivamente. Dessa forma, faz-se importante a intensificação das estratégias atuais para permitir uma redução da carga da doença em toda a população para controlar esse importante impacto econômico.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM. São Paulo: AMB; 2018.
- Biggerstaff M, Nhung M, Kamimoto L, Balluz L, Finelli L. Self-reported influenza-like illness and receipt of influenza antiviral drugs during the 2009 pandemic, United States, 2009-2010. *Am J Public Health*. 2012;102(10):2009-10.
- Campos HS. A gripe sob diferentes perspectivas. *JBM*. 2013;102(5):19-23.
- Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-Ls) in Italy: Results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general population. *Respir Med*. 2018;141:144-9.
- de Boer PT, Nagy L, Dolk FCK, Wilschut JC, Pitman R, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Pediatric Influenza Vaccination in The Netherlands. *Value Health*. 2021;24(1):19-31.
- de Francisco Shapovalova N, Donadel M, Jit M, Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015;33(48):6537-44.
- Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, Fantinato FFS, Domingues RAS. The Brazilian National Immunization Program: 46 years of achievements and challenges. *Cad Saude Publica*. 2020;36:1-17.
- dos Reis Neto JP, Martinho Busch J, Araujo RR, Barbosa A, Chagas K, Boiron L, et al. Perfil de hospitalizações potencialmente relacionadas à influenza: dados de uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2020;12(3):255-63.
- Ehlken B, Anastassopoulou A, Hain J, Schröder C, Wahle K. Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany – Results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *Infectious Disease epidemiology*. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1-11.
- Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S, et al. Revision of clinical case definitions: Influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018;96(2):122-8.
- Gentile A, Paget J, Bellei N, Torres JP, Vazquez C, Laguna-Torres VA, et al.; Gil. Influenza in Latin America: A report from the Global Influenza Initiative (GII). *Vaccine*. 2019;37(20):2670-8.
- Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(9):1085-94.
- 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.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população [Internet]. 2018a. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=conceitos-e-metodos>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018b. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
- Iswanto AH, Iswanto AH. Economic Burden of Disease. *Hosp Econ*. 2018;49-56.
- Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258.
- Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39:A6-14.
- Ministério da Economia (Brasil). Painel de Preços [Internet]. 2021. Available from: <https://paineldepresos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sala de Situação [Internet]. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>
- Ministério da Saúde (Brasil). Influenza: Monitoramento até a Semana Epidemiológica 52 de 2019. Brasília; 2019a. 12p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Brasília: Ministério da Saúde; 2019b. 156p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) [Internet]. Available from: <http://sia.datasus.gov.br/principal/index.php>
- Ministério da Saúde (Brasil). Vacinação contra a gripe [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 1]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/campanhas-da-saude/2020/vacinacao-contra-a-gripe>
- Molinari NAM, 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.
- Mota NV, Lobo RD, Toscano CM, Pedroso de Lima AC, Beatriz Souza Dias M, Komagata H, et al. Cost-effectiveness of sick leave policies for health care workers with influenza-like illness, Brazil, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1421-9.
- Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018;36(27):3960-6.
- Quang Vo T, Chaikledkaew U, van Hoang M, Riewpaiboon A. Social and economic burden of patients with influenza-like illness and clinically diagnosed flu treated at various health facilities in Vietnam. *Clin Outcomes Res*. 2017;9:423-32.
- Reed C, Angulo FJ, Swerdlow DL, Lipsitch M, Meltzer MI, Jernigan D, et al. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April-July 2009. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(12):2004-7.

- Reed C, Chaves SS, Kirley PD, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3).
- Santos L. Healthcare regions and their care networks: An organizational-systemic model for SUS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017;22(4):1281-9.
- Savy V, Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Aruj P, Mazzone A, et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(6):1017-32.
- Scholz SM, Weidemann F, Damm O, Ultsch B, Greiner W, Wichmann O. Cost-Effectiveness of Routine Childhood Vaccination Against Seasonal Influenza in Germany. *Value Health*. 2021;24(1):32-40.
- Tempia S, Moyes J, Cohen AL, Walaza S, Edoka I, McMorrow ML, et al. Health and economic burden of influenza-associated illness in South Africa, 2013-2015. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019;13(5):484-95.
- Tsuzuki S, Yoshihara K. The characteristics of influenza-like illness management in Japan. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1-8.
- World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal) [Internet]. 2018. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed on: Dec 1, 2020.

Epidemiologia e ônus da depressão resistente ao tratamento no Brasil: análise do subgrupo brasileiro do estudo de observação multicêntrico TRAL

Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Brazil: analysis of the Brazilian subset of multicenter observational TRAL study

Chei Tung Teng¹, Marco Antonio Caldieraro^{2,3}, Acioly L. T. Lacerda^{4,5,6}, Antonio Egídio Nardi⁷, Lucas C. Quarantini^{8,9}, Fabio Gomes de Matos e Souza¹⁰, Humberto Correa¹¹, Gabriela Kanevsky¹², Patricia Cabrera¹³

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p310-21

Palavras-chave:

transtorno depressivo maior, depressão resistente ao tratamento, estudo multicêntrico, estudo observacional, epidemiologia, custos de saúde

RESUMO

Objetivos: A epidemiologia da depressão resistente ao tratamento (DRT) varia mundialmente, mas é incerta na América Latina. Este artigo relata a epidemiologia e o ônus da DRT em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) no Brasil, no estudo observacional multinacional, multicêntrico, de DRT na América Latina (TRAL). **Métodos:** Trezentos e noventa e seis pacientes adultos com TDM (tratados ou não) no Brasil, com diagnóstico de TDM usando o *Diagnostic and Statistical Manual of*

Recebido em: 14/09/2021. **Aprovado para publicação em:** 28/11/2021.

1. Departamento de Psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Programa de Transtornos Afetivos (PRODAF), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Laboratório de Neurociência Integrativa (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
6. BR Trials – Pesquisa Clínica, São Paulo, SP, Brasil.
7. Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
9. Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde e Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
10. Professor titular de Psiquiatria, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil
11. Professor titular de Psiquiatria, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
12. Janssen-Cilag Farmacêutica (Argentina), Mendoza, Buenos Aires, Argentina.
13. Janssen Pharmaceutical Companies, Titusville, New Jersey, EUA.

Financiamento: O estudo TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) foi financiado pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. A CTI forneceu suporte de redação médica e editorial financiado pela Janssen LatAm, uma filial da Janssen, Inc. Os autores receberam honorários na condição de investigadores no estudo TRAL.

Conflitos de interesse: Chei Tung Teng forneceu consultoria ou atuou em um comitê consultor para a Janssen Cilag Farmacêutica, Lundbeck do Brasil, Servier do Brasil, Abbott Laboratórios do Brasil, Medley Farmacêutica, Takeda Distribuidora, SEM e Torrent do Brasil, e recebeu subsídios ou suporte para pesquisa da Abbott Laboratórios do Brasil, Libbs Farmacêutica, Lundbeck do Brasil, Medley Farmacêutica, Ache Laboratórios Farmacêuticos, Torrent do Brasil, Biolab Sanus Farmacêutica, Laboratórios Pfizer, Servier do Brasil e Apsen Farmacêutica e EMS. Marco Antonio Caldieraro recebeu subsídios para pesquisa da Janssen Cilag Farmacêutica. Acioly L. T. Lacerda recebeu honorários por consultoria da Janssen Pharmaceutical, Daiichi Sankyo Brasil, Cristalia Produtos Químicos e Farmacêuticos, Pfizer, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica, Libbs Farmacêutica, FQM Farma e Sanofi-Aventis, nos últimos 24 meses, e recebeu honorários para pesquisa da Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, H. Lundbeck A/S, Servier Laboratories, Hoffman-La Roche, FQM Farma e Forum Pharmaceuticals. Antonio Egídio Nardi recebeu subsídios para pesquisa da Janssen, CNPq e Faperj. Fabio Gomes de Matos e Souza recebeu subsídios para pesquisa da Janssen Cilag Farmacêutica e recebeu honorários como orador da Cristalia, Daiichi Sankyo, Lundbeck, Janssen e Takeda. Lucas C. Quarantini recebeu honorários por consultoria da Abbot, Allergan, Apsen, Janssen e Lundbeck, e honorários para pesquisa da Janssen Pharmaceutical. Humberto Correa prestou consultoria ou atuou em um comitê consultor para a Janssen Cilag Farmacêutica, Servier do Brasil, Medley Farmacêutica, EMS Farmacêutica e Sanofi do Brasil. Gabriela Kanevsky atualmente é funcionária da Janssen Pharmaceutical. Patricia Cabrera atualmente é funcionária da Janssen Pharmaceutical.

Conferências nas quais os resultados foram apresentados: APA 2019, ECNP 2019 e ISPOR 2019.

Autor correspondente: Gabriela Kanevsky. Mendoza 1259 Bs As Argentina. Telefone: + 5491155826875. E-mail: gkanevsk@its.jnj.com

Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) e confirmado por MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional v7.0.2, foram incluídos em 10 centros. Os pacientes forneceram consentimento e concluíram as avaliações. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com psicose, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, demência, transtorno de uso de substância ou participação atual em outro estudo. A MADRS foi usada para gravidade da doença. Escalas de depressão e instrumentos classificados pelos pacientes foram usados para medir os resultados. **Resultados:** A prevalência de DRT em pacientes com TDM na América Latina corresponde a 29,1% (IC 95% [26,8%; 31,4%]), embora no Brasil corresponda a 40,4% (IC 95%: 35,6%-45,2%), a mais alta no estudo TRAL. Os pacientes com DRT são mais velhos e apresentam maior proporção de divórcios e menor nível educacional, com pontuação mais alta na Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), comparados a pacientes sem DRT. Os custos de saúde foram maiores em pacientes com DRT, com menor qualidade de vida e maiores custos de saúde e comprometimento laboral. **Conclusões:** Estes achados confirmam que a DRT apresenta alta prevalência no Brasil, consistentemente com estudos anteriores sobre transtornos depressivos. Globalmente, os pacientes com DRT apresentam maior ônus da doença, sugerindo a necessidade de melhorar os cuidados para pacientes com DRT no Brasil.

Keywords:

major depressive disorder, treatment-resistant depression, multicenter study, observational study, epidemiology, health care costs

ABSTRACT

Objectives: Treatment-resistant depression (TRD) epidemiology varies worldwide, but uncertain in Latin America (LatAm). This paper reports on the epidemiology and burden of TRD in major depressive disorder (MDD) patients in Brazil from the TRD in America Latina (TRAL) multicenter, multinational, observational study. **Methods:** 396 adult patients (treated or untreated) with MDD diagnosis in Brazil using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) and confirmed by MINI International Neuropsychiatric Interview v7.0.2 were consecutively enrolled from 10 clinical sites in Brazil. Patients provided consent and complete assessments. Exclusion criteria included patients with psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, schizoaffective disorder, dementia, with substance use disorder or currently participating in another clinical trial. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was used for disease severity. Depression scales and patient rated instruments were used to measure outcomes. **Results:** The prevalence of TRD in MDD patients in LatAm is 29.1% (95%CI [26.8%; 31.4%]), though the values for Brazil are 40.4% (95%CI: 35.6%-45.2%), the highest in the TRAL study. TRD patients are older, have higher proportion of divorce and lower education, with higher MADRS score compared to non-TRD patients. Healthcare costs were higher in TRD patients, with lower quality of life (QoL) and higher work impairment and healthcare costs. **Conclusions:** Present findings confirms that TRD is highly prevalent in Brazil, which is consistent with previous studies concerning depressive disorders. Globally, TRD patients experience higher burden of the disease. These findings suggest the need to improve care among TRD patients in Brazil.

Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo, com prevalência global estimada de 6% (Malhi & Mann, 2018). O TDM representa a apresentação clínica mais grave da depressão e o maior contribuinte para a incapacidade global (World Health Organization, 2017), afetando de modo significativo as principais características da vida, como sono, apetite, cognição e autoestima (Kennedy, 2008). O ônus econômico do TDM é considerável, afetando o consumo de recursos de saúde, a produtividade no trabalho e outros custos diretos e indiretos (Chow *et al.*, 2019).

Uma proporção importante dos pacientes com TDM não responde aos tratamentos disponíveis (antidepressivos e estratégias de potencialização), o que acarreta um ônus adicional aos pacientes e provedores de saúde (Crown *et al.*, 2002; Johnston *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012). Como consequência, a busca de alternativas terapêuticas é essencial para prevenir

e tratar pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) (Thase & Connolly, 2019).

Não existe uma definição consensual para DRT, mas ela costuma ser definida como a ausência de resposta a dois ou mais antidepressivos em doses terapêuticas, durante um período de tempo apropriado, no episódio depressivo atual (Conway *et al.*, 2017). Diferentes estudos sugeriram que 20%-33% dos pacientes com TDM apresentam DRT (Gaynes *et al.*, 2009; Rush *et al.*, 2006; Mrazek *et al.*, 2014). Dados robustos sobre DRT são essenciais para entender o ônus clínico e econômico atribuído a essa condição e como ela afeta resultados importantes como a qualidade de vida (QoL), incapacidade e produtividade laboral (Chow *et al.*, 2019; Lepine *et al.*, 2012; Mrazek *et al.*, 2014). Recentemente, o ônus econômico e humanista foi investigado em pacientes portadores de DRT na Europa, com uma ampliação do ônus geral da doença (Jaffe *et al.*, 2019). O impacto negativo da DRT em termos de utilização dos recursos de saúde é mais notável em comparação a pacientes com TDM ou sem TDM (Amos *et al.*, 2018; Crown *et al.*, 2002).

Na América Latina (LatAm), a prevalência vitalícia da depressão varia de 8% no México a 18,4% no Brasil (Kessler & Bromet, 2013). Barros e colaboradores, examinando uma amostra de aproximadamente 49.000 adultos da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (PNS 2013), relataram uma prevalência de depressão de 9,4% (com base no *Patient Health Questionnaire* [Questionário de Saúde do Paciente – PHQ-9]) e uma prevalência de TDM de 3,4% (Barros *et al.*, 2017). Uma metanálise relatou uma prevalência de TDM em um ano de 8%, enquanto a prevalência de sintomas depressivos correspondeu a 14% (Silva *et al.*, 2014).

O TRAL (Depressão Resistente ao Tratamento na América Latina) foi um estudo multinacional com o objetivo primário de estimar a prevalência de DRT entre pacientes com TDM acompanhados como rotina em serviços de saúde públicos e privados (Soares *et al.*, 2021). Além disso, os pacientes foram caracterizados em termos de aspectos psiquiátricos/clinicamente relevantes relacionados a essa condição. Esses aspectos foram comparados entre pacientes com e sem DRT. Relatamos aqui os achados do subgrupo brasileiro.

Materiais e métodos

Desenho e população do estudo

Este foi um estudo de observação multicêntrico, multinacional, conduzido entre outubro de 2017 e dezembro de 2018 em centros de referência psiquiátrica (clínicas, ambulatórios, hospitais, hospitais-dia) nos seguintes países: Argentina, Brasil, Colômbia e México. O estudo TRAL teve dois componentes: um transversal, para a caracterização completa das dimensões relativas a psiquiatria, incapacidade, qualidade de vida e comprometimento laboral, além da coleta da história médica e terapêutica, e utilização de recursos de saúde; e um segundo componente envolvendo um acompanhamento prospectivo de um ano da amostra com DRT para avaliar os resultados clínicos e de segurança e as alterações nas dimensões citadas. A análise aqui relatada é referente à porção transversal da amostra brasileira (correspondente a 10 centros), com foco em variáveis sociodemográficas, clínicas/psiquiátricas e na utilização dos recursos de saúde. Os custos médios das consultas médicas foram relatados pelos pacientes. Metade dos centros no Brasil consistiu em hospitais gerais, três hospitais psiquiátricos públicos, um hospital psiquiátrico geral e uma unidade clínica privada. A localização variou de um centro no Paraná, dois centros em São Paulo, um no Rio de Janeiro, dois no Rio Grande do Sul, um na Bahia, um no Ceará, um em Minas Gerais e um em Santa Catarina, representando as principais regiões do Brasil. Em relação à triagem, 47 de 443 pacientes foram excluídos da amostra brasileira com base nos critérios de inclusão ou exclusão. O mais frequente foi o diagnóstico de TDM não disponível com base nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition* (DSM-5) e confirmado por MINI (N = 25), seguido por 14 pacientes com um episódio

de depressão atual no momento da inclusão e 9 pacientes com dependência de substância séria determinada pelo investigador (critérios de exclusão) (Tabela 1).

Os pacientes que satisfizeram os critérios de elegibilidade foram incluídos de modo consecutivo no estudo, de acordo com sua consulta de rotina agendada. Adultos dos sexos masculino ou feminino com diagnóstico de TDM, conforme o DSM-5, avaliados usando-se *MINI International Neuropsychiatric Interview* (MINI) — versão 7.02 (Sheehan *et al.*, 1997), foram elegíveis. No dia da consulta, os pacientes deveriam apresentar um episódio de depressão atual, independentemente do estado de tratamento. Diagnósticos de psicose, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo ou demência e/ou transtorno de uso de substância (conforme o julgamento do médico) constituíram critérios de exclusão, assim como pacientes incapazes de realizar as avaliações do protocolo.

Tabela 1. Caracterização dos centros de estudo – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

| Estado | Número de centros | Tipo | n (incluídos/selecionados) |
|-------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Paraná | 1 | Centro clínico privado | 60/60 |
| São Paulo | 2 | Hospital psiquiátrico público | 55/55 |
| | | Hospital psiquiátrico público | 66/92 |
| Rio Grande do Sul | 2 | Hospital geral | 21/23 |
| | | Hospital geral | 46/54 |
| Rio de Janeiro | 1 | Hospital psiquiátrico geral | 40/42 |
| Bahia | 1 | Hospital geral | 40/41 |
| Ceará | 1 | Hospital geral universitário | 4/7 |
| Santa Catarina | 1 | Hospital psiquiátrico público | 60/65 |
| Minas Gerais | 1 | Hospital geral | 4/4 |

Dados e avaliações

Na consulta do estudo, o instrumento MINI foi usado para conduzir a entrevista psiquiátrica e verificar o diagnóstico de TDM, transtorno de comportamento suicida, ocorrência de risco de suicídio e estresse pós-traumático em relação ao mês anterior. O transtorno de comportamento suicida é um diagnóstico proposto pelo DSM-5 que seria dado a indivíduos que fizeram uma tentativa de suicídio nos últimos dois anos. A gravidade da depressão foi determinada com a Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979), uma escala de 10 itens usada em estudos e na prática clínica de rotina, que demonstra boa

discriminação entre pacientes com resposta e sem resposta aos antidepressivos. O diagnóstico de DRT foi baseado nos seguintes critérios: os pacientes deveriam ter um acompanhamento adequado e tratamento com ≥ 2 antidepressivos no episódio atual, com ausência de resposta ao tratamento de acordo com a MADRS (Conway *et al.*, 2017).

As características sociodemográficas (idade, sexo, estado civil e anos de educação) e clínicas (idade de início, duração da depressão e comorbidades) foram avaliadas pelo médico, assim como os tratamentos psiquiátricos atuais/anteriores e a utilização dos recursos de saúde (tratamento ambulatorial e número total de dias, visitas a departamentos de psiquiatria, psicologia, atenção primária e pronto-socorro), em relação ao ano anterior.

O consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Análise estatística

A amostra brasileira incluiu 396 pacientes com TDM de instituições públicas e privadas. O tamanho da amostra do estudo TRAL foi calculado visando à representatividade da região (América Latina), e não de cada país, no caso, o Brasil.

As variáveis quantitativas foram resumidas como média, mediana, desvio-padrão mínimo e máximo, e as variáveis qualitativas foram resumidas como frequência absoluta e porcentagem, em geral e por subgrupos com DRT e sem DRT.

A prevalência de DRT entre os pacientes com TDM foi resumida por frequência absoluta e porcentagem com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fischer foi usado para comparar variáveis categóricas entre os subgrupos com DRT e sem DRT, enquanto o teste t para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou testes ANOVA/Kruskal-Wallis foram usados para comparar as variáveis contínuas entre esses dois subgrupos. Não houve imputação de dados ausentes. A significância estatística foi estabelecida em 5%. A análise estatística foi realizada usando o SAS® (versão 9.4, SAS Institute Inc, Cary).

Resultados

Caracterização epidemiológica geral – América Latina

Em geral, 1.475 pacientes com TDM foram incluídos nos quatro países da América Latina, dos quais 396 (26,8%) foram originados no Brasil. Aproximadamente 89% dos pacientes com TDM estavam em tratamento no momento da consulta do estudo (91,4% no Brasil). A DRT foi identificada em 429 pacientes, representando 29,1% dos pacientes da América Latina com TDM (IC 95%: 26,8%-31,4%). A prevalência de DRT no Brasil correspondeu a 40,4% (IC 95%: 35,6%-45,2%) – Figura 1. Esses resultados foram publicados anteriormente, mas são essenciais para enquadrar a prevalência brasileira na América Latina.

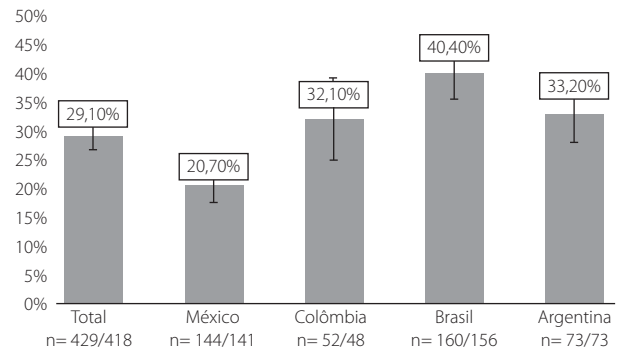


Figura 1. Prevalência de DRT em geral e entre pacientes tratados nos países do estudo TRAL.

No total, 27,1% dos pacientes que compareceram a um serviço privado na América Latina tinham DRT, enquanto 31,1% dos pacientes no serviço público apresentavam DRT. No Brasil, a maioria dos pacientes com DRT (44,6%) foi acompanhada no serviço público, em comparação aos serviços privados (16,7%) – ver a Tabela Suplementar 1.

Características sociodemográficas e clínicas – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

A idade média dos pacientes com TDM correspondeu a 46,7 ($\pm 13,7$) anos e 79,8% eram do sexo feminino (Tabela 2). Aproximadamente 44% dos pacientes eram casados ou estavam em um relacionamento consensual e mais de 78% dos pacientes tinham ≥ 10 anos de educação formal. A idade média foi maior em pacientes com DRT que naqueles sem DRT (48,6 *versus* 44,5 anos, respectivamente; $p = 0,0502$). Um estado divorciado/separado foi mais prevalente em pacientes com DRT que em pacientes sem DRT (20,8% *versus* 13,3%, $p = 0,027$). A proporção de pacientes com ≥ 10 anos de educação formal foi maior em pacientes sem DRT que naqueles com DRT (83,7% *versus* 71,2%, $p = 0,004$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com e sem DRT em relação ao gênero ($p > 0,05$).

Em geral, os pacientes com TDM no Brasil apresentaram uma pontuação média na MADRS de 24,2, e 18,4% foram classificados como portadores de depressão grave (MADRS ≥ 35) – Tabela 3. A pontuação média na MADRS foi mais baixa para pacientes sem DRT (23,3), em comparação com pacientes com DRT (29,9). A vasta maioria dos pacientes com DRT (89,4%) apresentava depressão moderada a grave.

De acordo com o MINI, pacientes sem DRT tinham menor probabilidade de apresentar um episódio depressivo maior atual (85,2% *versus* 93,8%) ou recorrente (44,9% *versus* 64,4%) que pacientes com DRT. Além disso, o risco de suicídio atual (28,4% *versus* 53,8%) e as tentativas de suicídio durante toda a vida (22,9% *versus* 35,0%) foram menores em pacientes sem DRT.

Em relação a comorbidades psiquiátricas na amostra de TDM, avaliadas pelo MINI (Tabela 3), as mais frequentes foram transtorno de ansiedade generalizada (35,1%), agorafobia

atual (18,4%) e transtorno de ansiedade social atual (17,7%). Os menos frequentes foram transtornos alimentares, anorexia

nervosa (0,3%) e bulimia nervosa (1,8%), assim como transtorno de personalidade antissocial (1,8%).

Tabela 2. Características sociodemográficas dos pacientes com TDM, em geral e por DRT (pacientes com DRT *versus* sem DRT) – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

| | TDM (n = 396) | Não DRT (n = 236) | DRT (n = 160) | Valor de p |
|--------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------|
| Idade (anos), média ± DP | 46,7 ± 13,7 | 45,5 ± 14,6 | 48,6 ± 12,0 | 0,0502 * |
| Sexo feminino | 551 (79,8%) | 432 (76,7%) | 119 (84,4%) | 0,0618 † |
| Estado civil | | | | |
| Solteiro | 126 (32,1%) | 72 (30,9%) | 54 (34,0%) | 0,0274 † |
| Casado/união consensual | 173 (44,1%) | 116 (49,8%) | 57 (35,8%) | |
| Divorciado/ separado | 64 (16,3%) | 31 (13,3%) | 33 (20,8%) | |
| Viúvo | 29 (7,4%) | 14 (6,0%) | 15 (9,4%) | |
| Ausente | 4 | 3 | 1 | |
| Anos de educação formal | | | | |
| 0 | 1 (0,3%) | 0 | 1 (0,6%) | 0,0043 † |
| 1-4 anos | 24 (6,2%) | 14 (6,0%) | 10 (6,4%) | |
| 5-9 anos | 58 (14,9%) | 24 (10,3%) | 34 (21,8%) | |
| 10-12 anos | 111 (28,5%) | 63 (27,0%) | 48 (30,8%) | |
| ≥13 anos | 195 (50,1%) | 132 (56,7%) | 63 (40,4%) | |
| Ausente | 7 | 3 | 4 | |

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem. Os valores de p expressam as comparações de DRT *versus* não DRT. TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

* Mann-Whitney. † Qui-quadrado.

Tabela 3. Análise descritiva da gravidade da depressão e comorbidades psiquiátricas – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

| | TDM (n = 396) | Não DRT (n = 236) | DRT (n = 160) |
|---|---------------|-------------------|---------------|
| Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) | | | |
| Pontuação média ± DP | 24,2 ± 11,3 | 20,2 ± 11,7 | 29,9 ± 7,6 |
| Pontuações de corte | | | |
| Ausência de sintomas (0-6) | 36 (9,1%) | 36 (15,3%) | 0 (0,0%) |
| Depressão leve (7-19) | 93 (23,5%) | 76 (32,2%) | 17 (10,6%) |
| Depressão moderada (20-34) | 194 (49,0%) | 94 (39,8%) | 100 (62,5%) |
| Depressão grave (35-60) | 73 (18,4%) | 30 (12,7%) | 43 (26,9%) |
| MINI International Neuropsychiatric Interview 7.0.2 (MINI) | | | |
| Transtorno depressivo maior | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (2 semanas) | 351 (88,6%) | 201 (85,2%) | 150 (93,8%) |
| Pregresso | 242 (61,1%) | 160 (67,8%) | 82 (51,3%) |
| Recorrente | 209 (52,8%) | 106 (44,9%) | 103 (64,4%) |
| Risco de suicídio | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (último mês) | 153 (38,6%) | 67 (28,4%) | 86 (53,8%) |
| Tentativa durante a vida | 110 (27,8%) | 54 (22,9%) | 56 (35,0%) |
| Baixo | 89 (22,5%) | 42 (17,8%) | 47 (29,4%) |
| Moderado | 16 (4,0%) | 7 (3,0%) | 9 (5,6%) |
| Alto | 92 (23,2%) | 44 (18,6%) | 48 (30,0%) |

| | TDM (n = 396) | Não DRT (n = 236) | DRT (n = 160) |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| Transtorno de comportamento suicida | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual | 40 (10,1%) | 21 (8,9%) | 19 (11,9%) |
| Em remissão inicial | 26 (6,6%) | 12 (5,1%) | 14 (8,8%) |
| Transtorno de pânico | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (último mês) | 59 (14,9%) | 31 (13,1%) | 28 (17,5%) |
| Vitalício | 104 (26,3%) | 49 (20,8%) | 55 (34,4%) |
| Agorafobia | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual | 73 (18,4%) | 28 (11,9%) | 45 (28,1%) |
| Transtorno de ansiedade social (fobia social) | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (último mês) | 70 (17,7%) | 29 (12,3%) | 41 (25,6%) |
| Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (último mês) | 28 (7,1%) | 8 (3,4%) | 20 (12,5%) |
| Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (último mês) | 35 (8,8%) | 17 (7,2%) | 18 (11,3%) |
| Transtorno de uso de álcool | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Últimos 12 meses | 17 (4,3%) | 7 (3,0%) | 10 (6,3%) |
| Transtorno de uso de substância (não álcool) | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Últimos 12 meses | 8 (2,0%) | 2 (0,8%) | 6 (3,8%) |
| Anorexia nervosa | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (últimos 3 meses) | 1 (0,3%) | 1 (0,4%) | 0 |
| Bulimia nervosa | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (últimos 3 meses) | 7 (1,8%) | 2 (0,8%) | 5 (3,1%) |
| Transtorno de compulsão alimentar | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (últimos 3 meses) | 17 (4,3%) | 12 (5,1%) | 5 (3,1%) |
| Transtorno de ansiedade generalizada | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Atual (últimos 6 meses) | 139 (35,1%) | 65 (27,5%) | 74 (46,3%) |
| Transtorno de personalidade antissocial | | | |
| Satisfaz critérios | | | |
| Vitalício | 7 (1,8%) | 5 (2,1%) | 2 (1,3%) |

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem.

Em termos da população latino-americana em geral, a idade média ao diagnóstico correspondeu a 37,9 ($\pm 15,1$) anos e a duração geral do TDM correspondeu a 7,5 \pm 9,5 anos, com uma duração significativamente maior ($p < 0,0001$) em pacientes com DRT (11,2 \pm 10,4 *versus* 5,9 \pm 8,7) – Tabela 4. Quase 10% dos pacientes tinham sido hospitalizados no ano anterior em decorrência de TDM. O número médio de hospitalizações no ano anterior correspondeu a 1,2 ($\pm 0,59$), com duração média de 14,0 ($\pm 23,6$) dias.

Metade (50,2%) dos pacientes com TDM apresentava pelo menos uma morbidade clínica. Essa proporção foi significativamente maior entre os pacientes com DRT (63,6% *versus* 44,7% em pacientes sem DRT, $p < 0,0001$). Condições cardiovasculares (43,0%) e endócrinas (41,6%) foram as mais frequentes entre os pacientes com TDM. Foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com DRT e sem DRT para doenças cardiovasculares ($p = 0,0008$), digestivas ($p = 0,0450$), endocrinológicas ($p = 0,0068$), geniturinárias ($p = 0,0450$) e musculoesqueléticas ($p = 0,0339$), com

pacientes com DRT apresentando maiores proporções em comparação àqueles sem DRT (Tabela 4).

Fadiga e diminuição da energia (89,2%), sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade e vazio (89,0%) e perda do interesse em atividades ou *hobbies* (86,3%) foram os sintomas relatados com mais frequência em pacientes com TDM (Tabela 4). Os pacientes com DRT apresentaram proporções significativamente maiores de sintomatologia em comparação àqueles sem DRT ($p < 0,05$). As diferenças mais notáveis ocorreram para sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade ou “vazio”, sentimentos de desesperança e/ou pessimismo, perda de interesse em atividades ou *hobbies* que antes eram agradáveis, fadiga e diminuição da energia, dificuldade para se concentrar, lembrar-se de detalhes e tomar decisões, ideias de suicídio, tentativas de suicídio e dores fortes ou fracas persistentes, cefaleias, câibras ou problemas digestivos que não melhoram mesmo com o tratamento ($p < 0,0001$). A proporção de pacientes com sintomas atuais foi significativamente maior ($p < 0,0001$) em pacientes com DRT (99,8%) que naqueles sem DRT (90,3%).

Tabela 4. Características clínicas de pacientes com TDM na América Latina, em geral e por DRT (pacientes com DRT *versus* sem DRT) – Amostra do estudo TRAL (LatAm)

| | TDM (n = 1475) | Não DRT (n = 1046) | DRT (n = 429) | Valor de p |
|--|-------------------|-----------------------|-------------------|------------|
| Idade ao diagnóstico (anos), média \pm DP | 37,9 \pm 15,1 | 38,16 \pm 15,5 | 37,29 \pm 14,02 | 0,597 * |
| Duração da doença TDM (anos), média \pm DP | 7,47 \pm 9,48 | 5,99 \pm 8,68 | 11,12 \pm 10,35 | <0,001 * |
| Hospitalização decorrente de TDM (último ano), n (%) | 142 (9,6%) | 100 (9,6%) | 42 (9,8%) | 0,892 † |
| Número de hospitalizações (último ano), média \pm DP | 1,20 \pm 0,59 | 1,20 \pm 0,55 | 1,21 \pm 0,68 | 0,589 * |
| Número de dias de hospitalização (último ano), média \pm DP | 20,78 \pm 23,60 | 19,88 \pm 22,90 | 22,88 \pm 25,55 | 0,769 * |
| Comorbidades, n (%) | 741 (50,2%) | 468 (44,7%) | 273 (63,6%) | <0,001 † |
| Respiratórias † | 90 (12,2%) | 55 (11,8%) | 35 (12,8%) | 0,675 † |
| Cardiovasculares † | 318 (43,0%) | 179 (38,3%) | 139 (50,9%) | 0,001 † |
| Digestivas † | 168 (22,7%) | 95 (20,3%) | 73 (26,7%) | 0,045 † |
| Endócrinas | 308 (41,6%) | 177 (37,8%) | 131 (48,0%) | 0,007 † |
| Geniturinárias † | 108 (14,6%) | 55 (11,8%) | 53 (19,4%) | 0,005 † |
| Hematopoiéticas † | 41 (5,5%) | 23 (4,9%) | 18 (6,6%) | 0,339 † |
| Musculoesqueléticas † | 174 (23,5%) | 98 (21,0%) | 76 (27,8%) | 0,034 † |
| Neurológicas † | 179 (24,2%) | 113 (24,2%) | 66 (24,2%) | 0,995 † |
| Órgãos dos sentidos † | 63 (8,5%) | 41 (8,8%) | 22 (8,1%) | 0,735 † |
| Pele e anexos † | 57 (7,7%) | 38 (8,1%) | 19 (7,0%) | 0,562 † |
| Estado de doença atual | | | | |
| Sentimentos persistentes de tristeza, ansiedade ou “vazio”, n (%) | 1313 (89,0%) | 890 (85,1%) | 423 (98,6%) | <0,001 † |
| Sentimentos de falta de esperança e/ou pessimismo, n (%) | 1192 (80,8%) | 803 (76,8%) | 389 (90,7%) | <0,001 † |
| Sentimentos de culpa, desvalorização e/ou desamparo, n (%) | 1149 (77,9%) | 793 (75,8%) | 356 (83,0%) | 0,003 † |
| Irritabilidade, inquietação, n (%) | 1105 (75,2%) | 757 (72,6%) | 348 (81,5%) | <0,001 † |
| Perda de interesse em atividades ou <i>hobbies</i> antes agradáveis, incluindo sexo, n (%) | 1273 (86,3%) | 863 (82,5%) | 410 (95,6%) | <0,001 † |
| Fadiga e diminuição da energia, n (%) | 1316 (89,2%) | 901 (86,1%) | 415 (96,7%) | <0,001 † |

| | TDM (n = 1475) | Não DRT (n = 1046) | DRT (n = 429) | Valor de p |
|---|-------------------|-----------------------|------------------|------------|
| Dificuldade para se concentrar, lembrar de detalhes e tomar decisões, n (%) | 1214 (82,3%) | 819 (78,3%) | 395 (92,1%) | † |
| Insônia, despertar precoce ou sono excessivo, n (%) | 1123 (76,2%) | 767 (73,4%) | 356 (83,0%) | † |
| Alimentação excessiva ou perda do apetite, n (%) | 1000 (67,8%) | 677 (64,7%) | 323 (75,3%) | <0,001 † |
| Ideias de suicídio, tentativas de suicídio, n (%) | 426 (28,9%) | 260 (24,9%) | 166 (38,7%) | <0,001 † |
| Dores fortes ou fracas persistentes, cefaleias, câibras ou problemas digestivos que não melhoram, mesmo com tratamento, n (%) | 707 (47,9%) | 463 (44,3%) | 244 (56,9%) | <0,001 † |
| Estimulação do nervo vago (ENV) no episódio depressivo atual, n (%) | 25 (1,7%) | 21 (2,0%) | 4 (0,9%) | 0,146 † |
| Tratamento com estimulação cerebral profunda (ECP) no episódio depressivo atual, n (%) | 27 (1,8%) | 22 (2,1%) | 5 (1,2%) | 0,222 † |
| Estado atual, n (%) | | | | <0,001 † |
| Assintomático | 102 (6,9%) | 101 (9,7%) | 1 (0,2%) | |
| Sintomático | 1373 (93,1%) | 945 (90,3%) | 428 (99,8%) | |

Exceto quando indicado de outro modo, os dados são expressos como número e porcentagem. Os valores de p expressam as comparações de DRT versus não DRT.

TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

* Mann-Whitney. † Qui-quadrado.

Utilização de recursos de saúde – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

A maioria (77,5%) dos pacientes com TDM compareceu a atendimento ambulatorial (não DRT: 72,5%; DRT: 85,0%), dos quais 45,0% tinham recebido até sete dias de atendimento no ano anterior. O número médio de visitas de emergência no ano anterior correspondeu a $0,39 \pm 1,8$; esse número foi maior entre pacientes com DRT ($0,55 \pm 2,3$). O número médio

de consultas psiquiátricas correspondeu a 5,2, que foi muito maior entre pacientes com DRT que em pacientes sem DRT (8,5 versus 2,5, respectivamente). O custo médio anual da consulta de psiquiatria foi de USD 82, enquanto o custo médio anual da consulta de psicologia foi de USD 217 (Tabela 5). As possíveis explicações estão relacionadas a diferenças de pagamento conjunto de consultas com psiquiatras e psicólogos, e psicólogos foram mais consultados em serviços privados.

Tabela 5. Análise descritiva da utilização de recursos de saúde no ano anterior entre pacientes com TDM (em geral e DRT versus não DRT) – Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL

| | TDM (n = 396) | Não DRT (n = 236) | DRT (n = 160) |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| Tratamento ambulatorial, N (%) | | | |
| Não | 89 (22,5%) | 65 (27,5%) | 24 (15,0%) |
| Sim | 307 (77,5%) | 171 (72,5%) | 136 (85,0%) |
| Número de dias (tratamento ambulatorial), N (%) | | | |
| 7 dias | 138 (45,0%) | 105 (61,4%) | 33 (24,3%) |
| 30 dias | 89 (29,0%) | 34 (19,9%) | 55 (40,4%) |
| 60 dias | 23 (7,5%) | 12 (7,0%) | 11 (8,1%) |
| 90 dias | 50 (16,3%) | 16 (9,4%) | 34 (25,0%) |
| >90 dias | 7 (2,3%) | 4 (2,3%) | 3 (2,2%) |
| Total | 307 | 171 | 136 |
| Valores ausentes | 0 | 0 | 0 |
| Número de visitas ao pronto-socorro | | | |
| N | 290 | 162 | 128 |
| Média ± DP | $0,39 \pm 1,8$ | $0,25 \pm 1,3$ | $0,55 \pm 2,3$ |
| Número de consultas psiquiátricas | | | |
| N | 302 | 167 | 135 |
| Média ± DP | $5,21 \pm 5,9$ | $2,54 \pm 3,7$ | $8,51 \pm 8,9$ |

| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|
| N | 197 | 100 | 97 |
| Média ± DP | 82,56 ± 222,6 | 82,72 ± 67,1 | 82,39 ± 310,7 |
| Número de consultas com psicólogo | | | |
| N | 274 | 150 | 124 |
| Média ± DP | 2,58 ± 8,4 | 2,28 ± 7,7 | 2,94 ± 9,1 |
| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
| N | 33 | 20 | 13 |
| Média ± DP | 217,91 ± 435,0 | 209,60 ± 290,8 | 230,69 ± 608,6 |
| Número de consultas — outros especialistas | | | |
| N | 276 | 151 | 125 |
| Média ± DP | 2,20 ± 6,2 | 1,18 ± 2,7 | 3,42 ± 8,7 |
| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
| N | 54 | 15 | 39 |
| Média ± DP | 29,83 ± 91,1 | 78,67 ± 150,9 | 11,05 ± 43,4 |
| Número de consultas de atenção primária | | | |
| N | 270 | 148 | 122 |
| Média ± DP | 0,58 ± 2,35 | 0,55 ± 2,18 | 0,62 ± 2,55 |
| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
| N | 31 | 15 | 16 |
| Média ± DP | 19,39 ± 60,1 | 6,73 ± 25,8 | 31,25 ± 79,3 |
| Número de consultas com outros profissionais de saúde | | | |
| N | 274 | 152 | 122 |
| Média ± DP | 0,66 ± 3,98 | 0,42 ± 3,05 | 0,96 ± 4,89 |
| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
| N | 15 | 4 | 11 |
| Média ± DP | 129,33 ± 208,5 | 175,00 ± 150,0 | 112,73 ± 230,2 |
| Número de consultas para tratamentos Não farmacêuticos | | | |
| N | 270 | 150 | 120 |
| Média ± DP | 0,03 ± 0,39 | 0,00 ± 0,0 | 0,08 ± 0,6 |
| Custo das consultas (\$ USD) | | | |
| N | 1 | 0 | 1 |
| Média ± DP | 0,00 ± 0,0 | - | 0,00 ± 0,0 |

DP: desvio-padrão; TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

Discussão

O estudo TRAL forneceu um quadro epidemiológico amplo do TDM na América Latina, com foco na DRT, uma condição para a qual os dados são escassos. Este trabalho relata a caracterização epidemiológica do subgrupo brasileiro.

O Brasil exibiu a maior prevalência de DRT (40%) entre pacientes com TDM em comparação aos outros três países participantes. Esse achado é coerente com relatos anteriores sobre transtornos depressivos na região da América Latina (Kessler & Bromet, 2013; Silva *et al.*, 2014; Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2018). A prevalência do TDM nos serviços de emergência

da região foi estimada entre 23%-35% (Castilla-Puentes *et al.*, 2008). A alta prevalência de DRT observada no TRAL também corrobora os dados obtidos em grandes estudos internacionais como o STAR-D (Gaynes *et al.*, 2009; Rush *et al.*, 2006; Novick *et al.*, 2005), tanto para o Brasil quanto para a região da América Latina como um todo. O TDM apresentou uma prevalência vitalícia de 16,9% no Brasil *versus* uma prevalência vitalícia média de 9,2% na América Latina, de acordo com o relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) (Kohn, 2013). Isso destaca a dimensão do problema no Brasil.

No subgrupo de pacientes brasileiros, a prevalência de DRT foi muito maior no serviço público que no privado. Isso

pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos centros participantes do setor público consiste em centros de pesquisa universitários. Além disso, na amostra brasileira, a predominância de instituições públicas como centros de estudo é mais evidente devido ao contexto de saúde e socioeconômico específico do país.

Os critérios para o diagnóstico de transtornos depressivos constituem um tópico aberto ao debate, especialmente para DRT, o que contribui para a variabilidade substancial na epidemiologia dessa condição, não apenas na América Latina como também no Brasil (Kessler & Bromet, 2013; Silva *et al.*, 2014; Zaccarelli-Magalhães *et al.*, 2018).

Os pacientes com DRT manifestaram apresentações clínicas mais graves, um achado coerente com outros estudos (Kubitz *et al.*, 2013). As pontuações da MADRS mostraram que quase um quinto da amostra apresentava depressão grave, o que é muito significativo. Além disso, a proporção de casos graves em pacientes com DRT corresponde a mais que o dobro, em comparação com pacientes sem DRT.

Também é interessante observar que os pacientes com DRT apresentam menor nível educacional, porém maior prevalência de separados/divorciados, viúvos e solteiros que pacientes sem DRT. Foram observadas diferenças nas comorbidades psiquiátricas entre pacientes com e sem DRT, com transtornos de ansiedade mais predominantes entre pacientes com DRT, um resultado compatível com estudos anteriores (De Carlo *et al.*, 2016). Neste estudo, quase metade dos pacientes com DRT apresentou um transtorno de ansiedade generalizada. Curiosamente, embora o risco de suicídio seja mais elevado na DRT, o transtorno de comportamento suicida parece ser maior em pacientes sem DRT. Pesquisas anteriores sugerem que a comorbidade de depressão e ansiedade é um indicador de prognóstico desfavorável e está associada a casos mais complexos (Coplan *et al.*, 2015), o que não é coerente com estes resultados.

A literatura sugere que a DRT está associada a um maior ônus econômico (Whiteford *et al.*, 2013), apesar da variabilidade epidemiológica mundial (Ferrari *et al.*, 2013). Os pacientes com DRT tiveram maior número de consultas e custos associados que pacientes sem DRT, um achado coerente com outras pesquisas sobre o ônus econômico da doença (Amos *et al.*, 2018; Chow *et al.*, 2019; Crown *et al.*, 2002; Fujii *et al.*, 2012; Johnston *et al.*, 2019; Mrazek *et al.*, 2014). O número de hospitalizações também foi maior entre pacientes com DRT, corroborando estudos anteriores (Jaffe *et al.*, 2019; Kubitz *et al.*, 2013; Lepine *et al.*, 2012). Curiosamente, pacientes sem DRT tiveram maior número de consultas que pacientes com DRT. Isso sugere que os pacientes com DRT provavelmente são mais propensos a perder consultas, afetando negativamente os resultados do tratamento e o acompanhamento clínico. Uma grande lacuna no tratamento do TDM na América Latina, que correspondia a 62,6% em 2013 (Kohn, 2013),

sugere a importância do fornecimento de cuidados de saúde a esses pacientes.

Esforços importantes foram dedicados à implementação de um plano nacional para a saúde mental no Brasil. A PNS 2013 relatou que 58% dos pacientes diagnosticados com depressão foram tratados em serviços de saúde públicos. Apenas metade recebeu a medicação necessária do Sistema Nacional de Saúde (Brasil, 2016). Um levantamento nacional conduzido no Brasil em 2012 revelou uma prevalência de TDM de 17,2%, com 28,1% dos pacientes com um diagnóstico confirmado e 15,6% em uso de medicamentos prescritos para essa condição (Fujii *et al.*, 2012). Como em outros países da América Latina, os pacientes brasileiros com problemas de saúde mental raramente procuram ajuda profissional (Fujii *et al.*, 2012). Isso representa um forte contraste com contextos socioeconômicos semelhantes, porém com menor prevalência de TDM, em que a busca de auxílio é comum (Andrade *et al.*, 2012). As futuras estratégias para cuidados de saúde devem considerar a importância de um monitoramento atento e oferecer suporte aos pacientes com DRT, uma vez que essa condição acarreta um ônus significativo, aumentando dramaticamente o risco de suicídio.

O estudo reflete uma grande variedade de contextos, de hospitais e clínicas públicos a privados, tanto no contexto geral quanto no psiquiátrico. O uso de medidas diagnósticas sistemáticas e padronizadas (como o MINI) confere alguma robustez em relação ao diagnóstico de TDM. Uma limitação do estudo consiste no fato de que o subgrupo brasileiro não foi projetado para análise inferencial e comparações entre os grupos (DRT *versus* não DRT). Apesar de apresentarem uma natureza comparativa, os resultados apresentados aqui para o subgrupo brasileiro foram baseados simplesmente em uma análise descritiva e, portanto, generalizações devem ser feitas com cautela.

Os achados do TRAL (Soares *et al.*, 2021) são relevantes para todas as partes interessadas e responsáveis pela tomada de decisão em saúde e devem ser considerados nas discussões de saúde pública relativas à prevenção ou ao manejo da DRT. As evidências do mundo real estão se tornando cada vez mais importantes e este estudo fornece dados valiosos nesse contexto.

Conclusões

A DRT é muito prevalente entre pacientes com TDM no Brasil. Isso acarreta um ônus econômico e social desproporcional a todas as partes interessadas nos sistemas de saúde, pacientes e suas famílias. Os esforços devem ser voltados para a redução do ônus dessa condição no Brasil, melhorando os tratamentos e garantindo que todos os pacientes sejam monitorados com atenção por especialistas. O diagnóstico oportuno também é essencial para interromper a progressão da doença e reduzir o ônus global para a sociedade. As pesquisas futuras devem empregar uma amostra probabilística representativa do contexto brasileiro para garantir a generalização dos resultados.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer aos nossos pacientes e suas famílias pelo consentimento e pelo tempo dedicado a este estudo, assim como às equipes envolvidas na condução do estudo e na coleta de dados.

A Clinical Trial & Consulting Services (CTI) forneceu suporte para análise estatística no TRAL, com financiamento da Janssen LatAm.

Diogo Morais, da Clinical Trial & Consulting Services (CTI), forneceu assistência para a redação médica e o suporte editorial deste manuscrito, com financiamento da Janssen LatAm. A Janssen LatAm participou da interpretação dos dados, revisão e aprovação do conteúdo. Todos os autores tiveram acesso a todos os dados relevantes e participaram da redação, revisão e aprovação deste manuscrito.

Referências bibliográficas

- Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, et al. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: A matched-cohort study using a us commercial claims database. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):17m11725.
- Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: Findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7.
- Barros MB de A, Lima MG, de Azevedo RCS, Medina LB de P, Lopes C de S, Menezes PR, et al. Depression and health behaviors in Brazilian adults – PNS 2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51:15-9S.
- Brasil. Ministério da Saúde. Saúde mental no SUS: Cuidado em Liberdade, Defesa de Direitos e Rede de Atenção Psicossocial. Relatório de gestão 2011-2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
- De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2016;240:421-30.
- Castilla-Puentes R, Secin R, Grau A, Galeno R, Feijó de Mello M, Pena N, et al. A multicenter study of major depressive disorder among emergency department patients in Latin-American countries. *Depress Anxiety*. 2008;25:E199-204.
- Chow W, Doane MJ, Sheehan J, Alphas L, Le H. Economic Burden Among Patients With Major Depressive Disorder: An Analysis of Healthcare Resource Use, Work Productivity, and Direct and Indirect Costs by Depression Severity. *Am J Manag Care*. 2019.
- Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:9-10.
- Coplan JD, Aaronson CJ, Panthangi V, Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World J Psychiatry*. 2015;5:366.
- Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The Impact of Treatment-Resistant Depression on Health Care Utilization and Costs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:963-71.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: A systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43:471-81.
- Fujii RK, Goren A, Annunziata K, Mould-Quevedo J. Prevalence, Awareness, Treatment, and Burden of Major Depressive Disorder: Estimates from the National Health and Wellness Survey in Brazil. *Value Health Reg Issues*. 2012;1:235-43.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60:1439-45.
- Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-11.
- Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019;242:195-210.
- Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:271-7.
- Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
- Kohn R. Treatment Gap in the Americas; Technical Document. A report for the Pan American Health Organization. 2013. p. 2-4.
- Kubitz N, Mehra M, Potluri RC, Garg N, Cossrow N. Characterization of Treatment Resistant Depression Episodes in a Cohort of Patients from a US Commercial Claims Database. *PLoS One*. 2013;8:1-9.
- Lepine BA, Moreno RA, Campos RN, Couttolenc BF. Treatment-resistant depression increases health costs and resource utilization. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34:379-88.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-312.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014;65:977-87.
- Novick JS, Stewart JW, Wisniewski SR, Cook IA, Manev R, Nierenberg AA, et al. Clinical and Demographic Features of Atypical Depression in Outpatients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1002-11.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry*. 1997;12:232-41.
- Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2014;36:262-70.
- Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Pérez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q*. 2021.
- Thase M, Connolly R. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-choosing-treatment-for-resistant-depression#H925759895>. Accessed on: Aug 14, 2019.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575-86.
- World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
- Zaccarelli-Magalhães J, Fukushima AR, Ricci EL, Spinosa HDS. Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da pro gênie. *Cad Pós-Graduação Em Distúrbios Do Desenvol*. 2018;18.

Tabela suplementar 1. Prevalência de depressão resistente ao tratamento (DRT) entre pacientes com TDM, em geral e análise por tipo de centros de tratamento – Amostra do estudo TRAL (LatAm)

| | n (%) - [IC] |
|---|------------------------------|
| Amostra do estudo TRAL | 1.475 |
| DRT entre pacientes com TDM na América Latina por tipo de serviço na região | |
| Privado | 202 (27,1%) – [23,9%; 30,3%] |
| Público | 227 (31,1%) – [27,8%; 34,5%] |
| Subgrupo brasileiro da amostra do estudo TRAL | |
| TDM | 396 |
| DRT | 160 |
| DRT entre pacientes com TDM por serviço privado e público no Brasil | |
| Privado | 10 (16,7%) – [7,2%; 26,1%] |
| Público | 150 (44,6%) – [39,3%; 50,0%] |
| DRT entre pacientes com TDM por centro de tratamento específico | |
| Hospital geral | 80 (69,6%) – [61,2%; 78,0%] |
| Hospital psiquiátrico geral | 14 (35,0%) – [20,2%; 49,8%] |
| Centro clínico privado | 10 (16,7%) – [7,2%; 26,1%] |
| Centro clínico psiquiátrico privado | - |
| Instituição psiquiátrica privada | - |
| Hospital público | - |
| Centro clínico psiquiátrico público | 56 (30,9%) – [24,2%; 37,7%] |
| Hospital psiquiátrico público | - |

Os dados são expressos como número absoluto (porcentagem) e intervalos de confiança de 95% (Soares *et al.*, 2021).

TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente ao tratamento.

CrITÉrios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada

Criteria for setting drug prices in Brazil and selected countries: a comparative review

Melissa Borges de Farias¹, Márcia Ferreira Teixeira Pinto²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p322-37

Palavras-chave:

sistemas de saúde, mecanismos de reembolso, precificação de medicamentos, custos de medicamentos, custos e análise de custo

Keywords:

health systems, reimbursement mechanisms, pharmaceutical pricing, drug costs, costs and cost analysis

RESUMO

Objetivos: Comparar os critérios de formação de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados, analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos no Brasil e analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos em países selecionados. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio do levantamento de informações em bases de dados, em *sites* das agências nacionais e organismos internacionais e em literatura “cinzenta”, a respeito dos sistemas de saúde e mecanismos de formação de preços de medicamentos no Brasil e nos países selecionados (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal). **Resultados:** A maioria dos países pesquisados utiliza o referenciamento externo e interno de preços, realiza ajustes e correções de preços ao longo do tempo e faz estudos de avaliação econômica. O valor da terapia ou seu benefício para o paciente ou sistema de saúde é um fator importante tanto na determinação do preço como da incorporação no sistema de saúde. **Conclusão:** Este trabalho permitiu identificar as semelhanças entre as práticas recomendadas e implementadas internacionalmente e as realizadas no Brasil, bem como os problemas relacionados à definição de preços das novas terapias, além das lacunas no modelo regulatório atual.

ABSTRACT

Objectives: To compare the criteria for setting prices of medicines in Brazil and in selected countries, to analyze the mechanism for setting prices of medicines in Brazil and to analyze the mechanism for setting prices of medicines in selected countries. **Methods:** A narrative review of the literature was carried out by collecting information in databases, on websites of national agencies and international organizations and in “gray” literature, regarding health systems and price formation mechanisms of medicines in Brazil and selected countries (Australia, Canada, Spain, United States, France, Greece, Italy, New Zealand and Portugal). **Results:** Most of the countries surveyed use external and internal price referencing, make price adjustments and corrections over time and carry out economic evaluation studies. The value of therapy or its benefit to the patient or health care system is an important factor in both pricing and incorporation into the health care system. **Conclusion:** This work allowed identify the similarities between the practices recommended and implemented internationally and those carried out in Brazil, as well as the problems related to the pricing of new therapies, in addition to the gaps in the current regulatory model.

Recebido em: 09/08/2021. Aprovado para publicação em: 05/11/2021.

1. Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Consultora Técnica da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasília, DF, Brasil.

2. Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisadora da Unidade de Pesquisa Clínica e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz. É consultora *ad hoc* da Rede Brasileira de Avaliação em Tecnologias em Saúde (REBRATS) e docente em cursos de pós-graduação *stricto sensu* nas áreas de Economia da Saúde, Avaliação Econômica e Planejamento e Gestão de Serviços de Saúde e do mestrado profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (INC).

Financiamento: Não houve financiamento para a elaboração deste estudo.

Conflitos de interesses: Este material é uma produção técnica do Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e não há conflitos de interesses.

Autor correspondente: Melissa Borges de Farias. SIA Trecho 5, Guarás, Brasília, DF, Brasil. CEP: 71205-050. Telefone: (61) 99277-4440. E-mail: melissa.bfarias@gmail.com

Introdução

O controle de preços de medicamentos no Brasil iniciou-se nas décadas de 1970/1980 com o extinto Conselho Interministerial de Preços, órgão que foi instituído com a atribuição de fixar e fazer executar as medidas destinadas à implementação da sistemática reguladora de preços. Foi criado em 1968, após a extinção da Comissão Nacional de Estímulos à Estabilidade de Preços, para o qual as empresas passaram a submeter seus pedidos de aumentos (Nunes, 2005). Esse Conselho administrava praticamente todos os preços da economia, especialmente os de medicamentos, exceto dos medicamentos fitoterápicos, homeopáticos e officinais (com fórmula não específica, feita em farmácias segundo indicações da farmacopeia brasileira). Contudo, essa política de controle de preços resultou no desabastecimento de medicamentos em virtude da falta de oferta de diversos produtos, ocasionado pela insuficiência de margem de lucro, de acordo com os fornecedores (Brasil, 1968, 2000a; Büchler, 2005).

A década de 1990 foi marcada por transformações no cenário econômico nacional, resultantes de modificações de fundo nas estruturas produtivas de diversos países. A partir desse momento, o Estado deixou de atuar ativamente no setor produtivo, privatizando empresas estatais. Essa privatização tornou a economia brasileira cada vez mais dependente e influenciada pela lógica do mercado externo, passando a conviver com problemas econômicos crônicos, como o descontrole inflacionário, que desestabilizava e estagnava qualquer tentativa de crescimento econômico (Carmagos, 2002). No início dos anos 1990, perante o descontrole inflacionário, os preços dos medicamentos foram congelados, ainda sob a administração do Conselho Interministerial de Preços e, posteriormente, foi iniciado o processo de liberação de preços do setor, permanecendo sob controle apenas os medicamentos de uso contínuo. Essa liberação repercutiu em grandes aumentos de preços, levando a um novo congelamento de preços em níveis inferiores aos vigentes até então (Brasil, 2000a; Büchler, 2005).

No período em que os preços dos medicamentos passaram a ser descongelados novamente, foi instalada a Câmara Setorial da Indústria Farmacêutica, que iniciou uma fase de reajustes de preços do setor, de forma linear, para todos os medicamentos. No decorrer do ano de 1991, ocorreram reajustes graduais, de acordo com o uso dos medicamentos (contínuo e especial), além da liberação de preços dos homeopáticos, fitoterápicos e officinais (tradicionalmente liberados pela política de controle de preços). Nesse mesmo ano, foi iniciado um novo processo de liberação gradual dos preços dos medicamentos, o qual se encerrou em maio de 1992 com a liberação de todos os preços dos produtos farmacêuticos da linha humana (Brasil, 2000a; Büchler, 2005).

No entanto, a liberação de preços ocasionou um aumento exacerbado nos preços dos medicamentos, entre maio

de 1992 e abril de 1994 (ano de início do Plano Real), não alcançando a estabilidade de preços que se pretendia com essa política. O aumento contínuo dos preços dos medicamentos, acima da inflação, ocorreu durante toda a década de 1990, crescendo em torno de 300% entre 1990 e 1998, o que demonstrava a ineficiência nas medidas adotadas para o controle de preços dos medicamentos durante esse período (Brasil, 2000a; Büchler, 2005).

Nesse contexto, destacam-se a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 1998 (Brasil, 2001b) e a adoção de um novo modelo de regulação sanitária, no contexto da reforma do Estado, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária em 1999 (Brasil, 1999a), responsável pela vigilância e regulação sanitária de medicamentos (além de outros bens e serviços no setor de saúde).

Esse cenário motivou, ainda, a instauração da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) em 17/11/1999, “destinada a investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, materiais hospitalares e insumos de laboratórios”. O relatório final da CPI de Medicamentos (Brasil, 2000a), aprovado em maio de 2000, caracterizou a indústria então instalada no país como predominantemente de “transformação”, com baixo índice de inovação e desenvolvimento. Ademais, fez uma extensa análise do setor com enfoque na regulação sanitária e econômica e apresentou conclusões e recomendações em diversas áreas do setor farmacêutico. Esse cenário era fruto não só da ausência de políticas públicas de fomento à pesquisa e desenvolvimento, mas também do modelo incipiente de patentes, instituído pela Lei nº 9.279/1996 (Brasil, 1996).

A partir desse cenário, a CPI de Medicamentos verificou a necessidade de criação de um marco regulatório para corrigir as falhas do mercado de medicamentos, de forma a deixá-lo mais concorrencial e competitivo na formação de preços (Brasil, 2000a).

Foram apontados como falhas o poder de mercado provocado pela significativa concentração da oferta por classes terapêuticas, a inelasticidade da demanda diante do comportamento dos preços, as elevadas barreiras à entrada de novos concorrentes, a presença do consumidor substituído, já que é o médico quem escolhe o medicamento que será consumido, além da forte assimetria de informações, que garantiam exercícios de grande poder de mercado aos produtores e aos vendedores (Brasil, 2000a, 2017a).

A atual regulação de preços de medicamentos no Brasil veio como resposta ao aumento generalizado dos preços desses produtos e como forma de superar os problemas decorrentes das falhas de mercado, apontados pela CPI de Medicamentos, com o intuito de investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, além de condutas semelhantes para outros produtos relacionados à saúde (Brasil, 2000a, 2017a).

Dessa forma, o relatório final da CPI de Medicamentos recomendou que fosse criado um órgão para regular os preços dos medicamentos, o que resultou na criação da Câmara de Medicamentos, em dezembro de 2000, com base em Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e práticas internacionais de referenciamento externo e interno de preços, iniciando a regulação do mercado de medicamentos do Brasil. Posteriormente, esse órgão foi substituído pela atual Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), criada em junho de 2003 (Brasil, 2000c, 2003c, 2017a).

O crescimento dos gastos farmacêuticos, em virtude do surgimento de medicamentos inovadores com preços elevados, tem gerado desafios financeiros para os sistemas de saúde, inclusive nos países desenvolvidos. Esse cenário tem levado à busca de novas formas de garantir que a inovação relevante seja produzida e que os pacientes tenham acesso a ela de forma economicamente sustentável para os sistemas de saúde e para os orçamentos familiares. Nesse contexto, é fundamental garantir que os preços dos medicamentos não sejam uma barreira ao acesso, ao mesmo tempo em que ganha importância a seleção para a incorporação tecnológica (priorização em saúde) com uso das melhores evidências disponíveis (Araújo *et al.*, 2017).

A legislação da CMED, vigente desde 2003, estabelece o ajuste anual de preços, como forma de trazer a estabilidade de preços, o que pode evitar o desabastecimento pela indústria, como ocorreu no passado (Brasil, 2000a). No entanto, não prevê a redução de preços, que podem estar muito altos, pois, no início da regulação, os preços eram informados pelos fabricantes, prática que poderia sobrestimar tais preços (Brasil, 2000a, 2003c).

O mercado farmacêutico é dinâmico e há uma acomodação e redução nos preços à medida que novos concorrentes vão entrando nesse mercado, o que demonstra a necessidade de uma revisão periódica nos preços atualmente estabelecidos pela CMED, mas que não ocorre por não haver previsão legal (Brasil, 2003b). Por consequência, há incertezas em relação ao mecanismo de formação de preços dos medicamentos, uma vez que os preços que são publicados pela CMED podem não refletir os preços reais praticados pela cadeia farmacêutica (fabricantes, distribuidores e farmácias) (Brasil, 2003b, 2016b, 2017d).

Ademais, um dos sérios agravantes da alta de preços de medicamentos é o sistema brasileiro de patentes, o qual é baseado no estímulo ao investimento em pesquisa e desenvolvimento, sendo considerado por muitos como sinônimo de inovação. Porém, o sistema de patentes cria um monopólio permitindo às corporações farmacêuticas cobrar preços injustificáveis baseando-se em práticas abusivas (Fiocruz, 2017).

A necessidade de maior transparência sobre os preços de todas as partes interessadas tem sido um fator relevante apontado por diversos países. Demanda, portanto, informações acerca dos gastos em pesquisas de descoberta por

entidades públicas, gastos em ensaios clínicos e outras atividades de desenvolvimento por empresas privadas, custos relacionados à produção de medicamentos e quanto cada país paga por um medicamento (WHO, 2017).

A principal legislação da CMED – Resolução nº 2/2004 – estabelece os critérios para o estabelecimento de preços dos medicamentos, a qual não é atualizada desde então. Houve diversas publicações de Resoluções, Comunicados e Orientações Interpretativas para esclarecer e melhorar alguns pontos da legislação principal, entretanto o principal escopo dessa legislação continua inalterado. Desde então, diversas tecnologias surgiram, como medicamentos biológicos, radiofármacos e nanotecnológicos, porém o método de definição de preços desses medicamentos não acompanhou o avanço tecnológico (Brasil, 2004, 2009, 2010; Lima & Rocha, 2017).

Outrossim, a regra atual não prevê mecanismos de definição de preços diferenciados para medicamentos essenciais de baixo custo com risco de desabastecimento ou de não registro do medicamento no Brasil por falta de interesse comercial (Brasil, 2004).

Diante do contexto apresentado, o objetivo deste estudo foi o de identificar os critérios de precificação de medicamentos no Brasil e realizar uma revisão comparada da literatura com um conjunto de países (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal). Como o Brasil ancora seu método de definição de preços de medicamentos a partir dos métodos adotados por esses países, torna-se importante conhecê-los e discutí-los, diante de sua influência no acesso, sustentabilidade econômica do SUS e das famílias e geração de benefícios aos pacientes, bem como em indicadores macroeconômicos, como inflação, e microeconômicos, como a dinâmica do mercado farmacêutico no país.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura por meio do levantamento de dados na literatura técnico-científica a respeito dos mecanismos de formação de preços de medicamentos nos nove países da cesta (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal). Foram realizadas, durante o período de abril de 2019 a dezembro de 2020, buscas nas bases de dados *Cortellis for Regulatory Intelligence* (Clarivate Analytics) e Medline (via PubMed), utilizando os descritores MeSH ou de palavras de texto: *pharmaceutical preparations, economics, pricing, pharmaceutical pricing, reimbursement* e os operadores booleanos *AND* e *OR*. Ademais, foram realizadas buscas em *sites* das agências nacionais e organismos internacionais e em literatura “cinzenta”.

A base de dados *Cortellis for Regulatory Intelligence* compila os principais documentos e resumos sobre a regulação de medicamentos em diversos países do mundo, de forma a monitorar as mudanças regulatórias, entender as rotas de

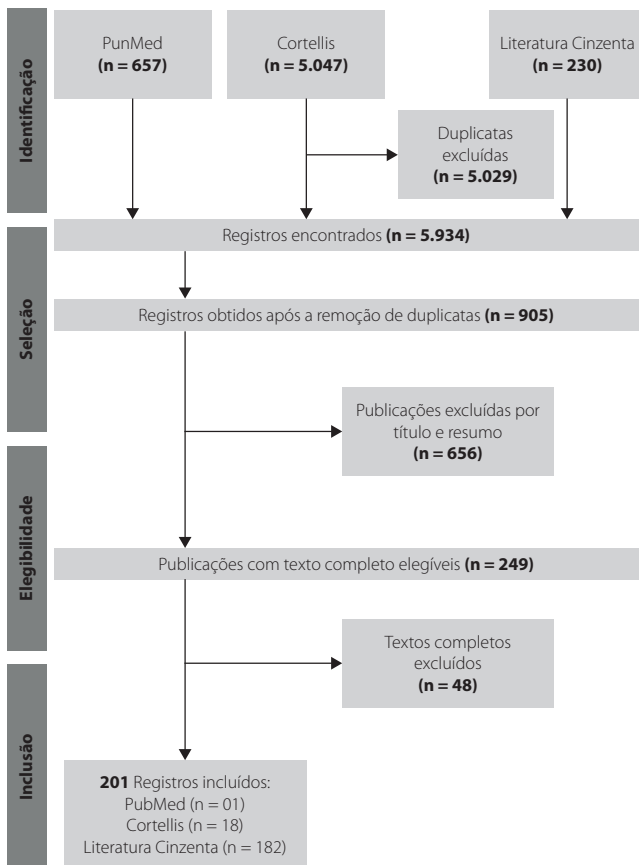
submissão e as práticas locais, e comparar os requisitos regulatórios entre os países, principalmente no que se refere à formação de preços de medicamentos (Clarivate Analytics, 2021). A partir da leitura dos documentos localizados nessa base, foi possível identificar quais *sites* seriam pesquisados.

Exemplos da literatura “cinzenta” incluem relatórios técnicos, apresentações em eventos técnico-científicos, artigos de opinião, editoriais e textos publicados em *sites* de entidades que atuam no setor, como associações de empresas, órgãos reguladores e empresas de prestação de serviços.

Para os documentos encontrados sobre os países com línguas distintas do inglês ou espanhol, como o grego, foi utilizada a ferramenta Google Tradutor.

Como critérios de inclusão, foram utilizados documentos e artigos com informações gerais sobre a regulação do mercado de medicamentos, bem como os critérios de formação de preços de medicamentos adotados pelos países pesquisados.

Foram considerados como critérios de exclusão documentos mais antigos, considerados desatualizados, uma vez que se possuíam documentos com informações mais recentes. Na Figura 1, encontram-se descritos os resultados da busca estratégica.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências no formato PRISMA 2009.

Extração de dados

Para a análise dos documentos, foi utilizada uma ficha de extração de dados composta das seguintes variáveis que compõem os critérios de formação de preços de medicamentos pelos países:

- I. Medicamentos Regulados: quais categorias de medicamentos são reguladas por cada país;
- II. Medicamentos Não Regulados: quais grupos de medicamentos não são regulados pelo país;
- III. Referenciamento Externo: se o país utiliza o preço praticado do medicamento em um ou mais países;
- IV. Referenciamento Interno: se há comparação do custo de tratamento do medicamento com um comparador existente no mercado do país em questão;
- V. Categorização: se há diferenciação na análise de preços por grupos/categorias de medicamentos;
- VI. Avaliação Econômica: se esse tipo de estudo é utilizado na definição de preços de medicamentos;
- VII. Revisão de Preços: se o país revisa os preços estabelecidos para os medicamentos, reduzindo-os ou aumentando-os quando necessário;
- VIII. Genéricos ou Biossimilares: se o país possui alguma política diferenciada para a definição de preços desses tipos de medicamentos;
- IX. Patente: funcionamento do sistema de patente no país, qual o seu período de vigência e como interfere na definição de preços de medicamentos.

Entre essas variáveis, foram selecionadas as principais que compõem os critérios de formação de preços de medicamentos pelos países.

Resultados

Definição de preços de medicamentos no Brasil

O principal instrumento para definição de preços de medicamentos, utilizado pela CMED, é a regulação por meio da fixação de preços-teto (Brasil, 2003b), que se trata de um mecanismo que permite às empresas, a partir dos preços-teto estabelecidos, fixarem e ajustarem os seus preços dentro de um intervalo definido, entre os quais podem variar livremente, por meio de práticas de descontos comerciais (Brasil, 2019a).

A Anvisa, enquanto Secretaria Executiva da CMED, com base nos critérios estabelecidos na Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004 (Brasil, 2004), determina o preço máximo pelo qual um medicamento pode ser comercializado, tanto pela indústria quanto pelas farmácias e drogarias, os chamados Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo ao Consumidor (PMC), que passaram a ser estabelecidos pela CMED por meio da Resolução nº 4, de julho de 2003 (Brasil, 2003a).

O PF é o teto de preço pelo qual uma empresa produtora ou importadora de medicamentos, bem como o distribuidor de medicamentos, pode comercializar no mercado brasileiro

um medicamento, ou seja, é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública. Esse preço inclui os impostos incidentes (Brasil, 2006a, 2006b).

O PMC é o preço máximo permitido para venda ao consumidor, incluindo os impostos incidentes por estado. Nessa categoria está o valor que só pode ser praticado por farmácias e drogarias, tendo em vista que ele contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Portanto, nenhum estabelecimento farmacêutico pode cobrar do cliente um valor acima do PMC (Brasil, 2006b).

No caso do comércio varejista, a margem é determinada pela aplicação dos fatores previstos nas legislações de ajustes anuais de preços, logo o PMC é obtido por meio da divisão do PF pelos referidos fatores, observadas as seguintes cargas tributárias previstas na Lei nº 10.147, de 21 de dezembro de 2001 (Brasil, 2000b, 2020e): I) imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual e intermunicipal e de comunicação (ICMS), praticadas nos estados de destino; e II) incidência da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público (PIS/Pasep) e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (Cofins).

No Brasil, a definição de preços dos medicamentos é feita a partir de uma categorização que leva em consideração se o medicamento já é comercializado no país, se possui patente e traz ganho terapêutico e o tipo de medicamento. O lançamento de novos medicamentos de novas moléculas ou de novas marcas ou novas apresentações de moléculas já existentes no mercado é classificado em seis categorias (Brasil, 2004).

Cada uma das categorias possui seus critérios para a definição de preços. O medicamento novo com nova molécula (medicamento inovador) que seja objeto de patente no país e que traga ganho para o tratamento em relação aos medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica se enquadra na Categoria I, os quais são analisados com base no modelo de Precificação com Referenciamento Externo (PRE ou ERP, sigla em inglês, *external reference pricing*) (Brasil, 2004).

Já os medicamentos inovadores que não possuem benefícios clínicos superiores aos equivalentes terapêuticos são classificados como Categoria II e entram no Brasil seguindo dois critérios concomitantes: menor preço internacional (de acordo com a média do câmbio dos últimos 60 dias) e custo de tratamento (Brasil, 2004). Dessa forma, o custo de tratamento do novo produto não deve ser superior ao do seu comparador, ao mesmo tempo em que também não deve ultrapassar o preço dos países utilizados como referência. Ou seja, para essa categoria, tanto a PRE quanto a Precificação por Referenciamento Interno (PRI, ou IRP, sigla em inglês, *internal reference pricing*) são aplicadas.

Os medicamentos classificados como Categoria V são as novas formas farmacêuticas no país ou nova associação de

princípios ativos já existentes no país,, que podem ter seus preços estabelecidos com base em mais de um critério, como custo de tratamento, soma do preço das monodrogas e preços praticados nos países de referência para medicamentos com ganhos comprovados para o tratamento em relação aos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro (Brasil, 2004).

O PF dos medicamentos classificados nas Categorias II ou V é definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos utilizados para a mesma indicação terapêutica, mas não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado pela empresa nos países da cesta (Portugal, Espanha, França, EUA, Grécia, Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Itália) e no país de origem do produto, excluídos os impostos.

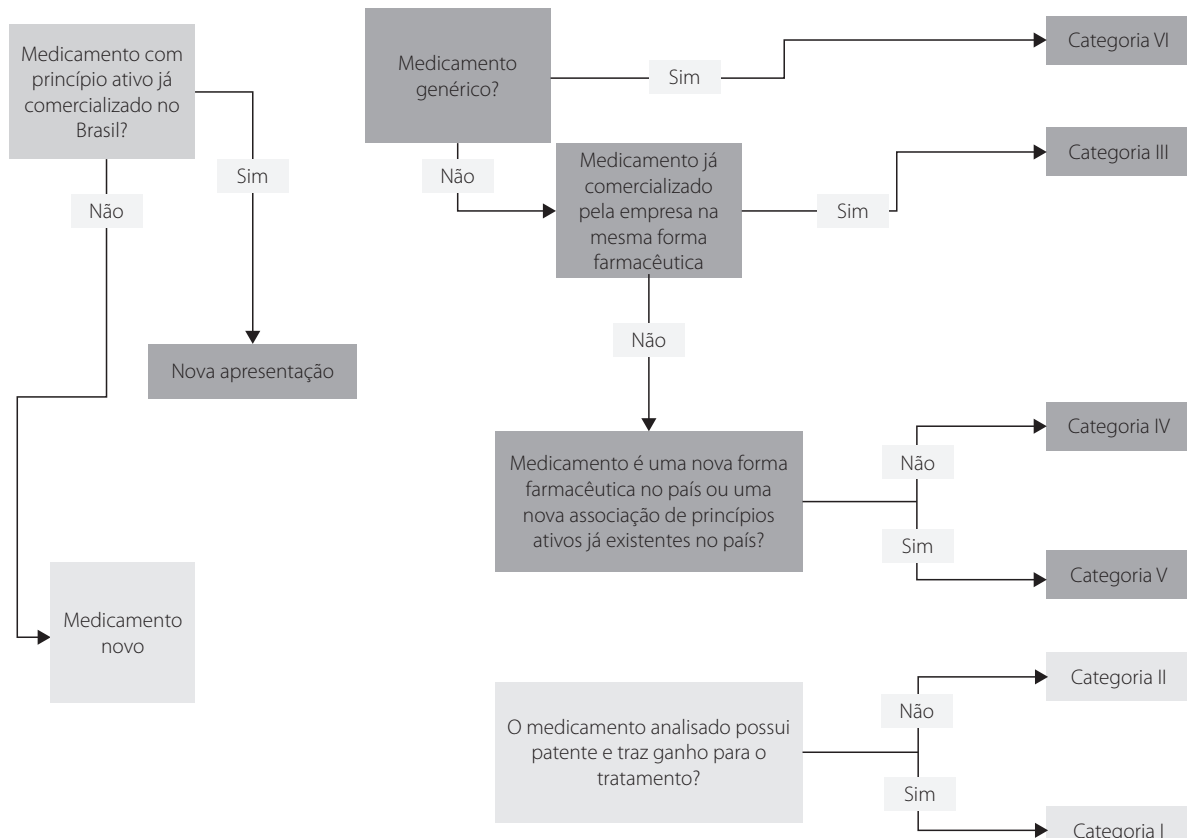
Ou seja, para essas duas categorias, utiliza-se a análise de menor preço internacional junto com a análise de custo-minimização. No caso de não haver preço estabelecido em pelo menos três países, um preço provisório é estabelecido e a empresa assina um termo de compromisso que estabelece que o preço será revisado à medida que houver comercialização em novos países da cesta. Para casos não previstos na legislação (omissos), o Comitê Técnico-executivo (CTE) da CMED pode determinar a utilização de outros critérios para a definição de preços (Brasil, 2004).

Os critérios para a definição de preços das novas marcas ou apresentações de moléculas sem vantagens terapêuticas segue o modelo de PRI, ou seja, levam em consideração os preços dos produtos já comercializados no Brasil, seja da própria empresa ou dos concorrentes, e os preços dos medicamentos de referência correspondentes (Brasil, 2004).

As extensões de linha de medicamento para a empresa são classificadas na Categoria III, e o preço não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, já comercializadas pela própria empresa (Brasil, 2004).

As novas marcas de medicamentos são classificadas na Categoria IV e o preço não pode ultrapassar o preço médio das apresentações dos medicamentos com o mesmo princípio ativo e mesma concentração, disponíveis no mercado na mesma forma farmacêutica, ponderado pelo faturamento de cada apresentação (Brasil, 2004).

Enfim, de acordo com a Lei dos Genéricos, esse tipo de medicamento geralmente é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade (Brasil, 1999b). O prazo de vigência da patente de medicamentos no Brasil não pode ser inferior a 10 anos, podendo vigorar por até 20 anos. A Lei de Patentes confere ao detentor da patente o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar e comercializar seu medicamento (Brasil, 1996). Portanto, os preços de medicamentos genéricos são classificados na Categoria VI e não podem ser superiores a 65% do preço do medicamento de referência correspondente, como mostra a Figura 2 (Brasil, 2004).



Fonte: SCMED/Anvisa.

Figura 2. Categorização na Definição de Preços dos Medicamentos pela Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED).

Em 2016, a CMED publicou o Comunicado nº 9, que estabeleceu os critérios de definição de preços de medicamentos biológicos não novos, os quais foram classificados em quatro categorias (Brasil, 2016a):

1. Para os medicamentos biológicos que comprovam ganho terapêutico, o preço é definido com base no referenciamento externo adotando o menor preço de uma cesta de nove países (aqui analisados), além do país de origem do medicamento, para o estabelecimento do preço teto de novos entrantes (Brasil, 2016a).
2. Nos casos dos medicamentos biológicos que não comprovam ganho terapêutico e que são novos na lista dos medicamentos comercializados no país pela empresa, o preço é definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos com molécula similar, mas não pode, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado pela empresa em uma cesta de nove países e no país de origem do medicamento (Brasil, 2016a).
3. Aqueles medicamentos biológicos que não comprovam ganho terapêutico, mas que a empresa já possui em sua lista de medicamentos comercializados no país produto com molécula similar, o preço é definido tendo como base o

custo de tratamento com os medicamentos comercializados pela própria empresa (Brasil, 2016a).

4. Para as novas apresentações de medicamentos biológicos já comercializados pela própria empresa com a mesma marca comercial, o preço é definido tendo como base o custo de tratamento com o mesmo medicamento (Brasil, 2016a).

A otimização do uso dos recursos públicos destinados à aquisição de medicamentos tem sido um grande desafio enfrentado pela Administração Pública, não apenas no nível federal, mas também nos níveis estaduais e municipais. Nesse sentido, a CMED observou a necessidade de atuar também no âmbito das aquisições públicas de medicamentos, e, assim, criou o Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) no ano de 2006 (Brasil, 2007, 2020a).

O CAP é um desconto mínimo obrigatório, atualizado anualmente, que é incidente sobre o PF de alguns medicamentos nas compras realizadas pelos entes da Administração Pública direta e indireta da União, dos estados, do Distrito Federal e dos municípios. Na lista de medicamentos sujeitos ao CAP, que é definida pelo CTE da CMED periodicamente, somente podem ser incluídos medicamentos excepcionais ou de alto custo, hemoderivados e os medicamentos indicados para o tratamento de DST/AIDS e câncer. Além desses,

o CAP também se aplica às compras públicas de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial (Brasil, 2011).

O cálculo do CAP é feito a partir da média da razão entre o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do Brasil e o PIB *per capita* da cesta ponderada pelo PIB. Esse índice é extraído do Relatório do Índice de Desenvolvimento Humano das Nações Unidas e atualizado anualmente (Brasil, 2011).

No Brasil, a revisão de preços de medicamentos ocorre por meio de ajustes anuais, os quais são calculados, desde o ano de 2005, com base em um índice de inflação (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA), em um fator de produtividade (Fator X) e em fatores de preços relativos intrasetor (Fator Z) e entre setores (Fator Y) (Brasil, 2003b, 2005a, 2005b).

Tanto o Fator X como o Fator Z são calculados pelo Ministério da Economia. O Fator X é expresso em percentual e representa o mecanismo que visa repassar aos consumidores projeções de ganhos de produtividade das empresas produtoras de medicamentos. Esse fator é estabelecido a partir da estimativa de ganhos prospectivos de produtividade da indústria farmacêutica (Brasil, 2015b).

Já o Fator Y tem como objetivo ajustar os preços relativos entre o setor farmacêutico e os demais setores da economia. É utilizado com o intuito de minimizar o impacto dos custos não recuperáveis pela aplicação do IPCA. Esses custos são representados pelo risco cambial, que afeta diretamente o custo de importação, e pelo custo da energia elétrica, que simboliza o custo das tarifas públicas (Brasil, 2015b, 2019e, 2020b). Neste caso, pretende-se contemplar a parcela dos custos dos medicamentos atrelada ao câmbio como, por exemplo, referente aos insumos como os princípios ativos que não tenham sido contemplados na variação do IPCA (Brasil, 2015b).

O Fator Z é definido pela CMED e objetiva promover a concorrência nos diversos mercados farmacêuticos, ajustando preços relativos dos medicamentos de grupos econômicos de acordo com o nível de concorrência entre eles (Brasil, 2015b).

A definição do Fator Z tem como ponto de partida o mercado relevante dos medicamentos, que se obtém a partir da classificação terapêutica do sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) nível 4 (ATC4) da *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHRA), já cadastradas no Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos (SAMMED).

O grau de concentração de mercado é definido a partir do Índice Herfindahl-Hirschman (IHH), que evidencia a concorrência e discrimina os mercados concentrados dos moderadamente concentrados e dos concorrenciais, classificados em três níveis (Brasil, 2015b, 2015a, 2019d):

- Nível 1 – Sem evidências de concentração: Classes terapêuticas com IHH abaixo de 1.500, em que o Fator Z assume o valor integral do Fator X;
- Nível 2 – Moderadamente concentrado: IHH entre 1.500 e 2.500, em que o Fator Z assume a metade do valor do Fator X;
- Nível 3 – Fortemente concentrado: IHH acima de 2.500, em que o Fator Z assume valor igual a 0 (zero).

A fórmula adotada pela CMED para calcular o ajuste de preços é (Brasil, 2015b):

$$\text{VPP (variação \% preço medicamento)} = \text{IPCA} - (X + Y + Z)$$

Como na definição de preços de medicamentos, o principal instrumento para a definição dos índices de ajustes anuais utilizado pela CMED também é o modelo de teto de preços (Brasil, 2003b). Assim que são aprovados, os preços dos medicamentos somente podem ser ajustados uma vez ao ano, normalmente na data-base de 31 março.

Em 2016, após 15 anos de existência de regulação econômica do mercado de medicamentos, foi publicada a Medida Provisória (MP) nº 754, de 19 de dezembro de 2016 (Brasil, 2016b), que alterava a Lei nº 10.742/2003, dava amparo legal expresso quanto à atuação da CMED tanto no ajuste positivo quanto no ajuste negativo de preços de medicamentos. No entanto, a MP nº 754/2016 perdeu a eficácia em 30 de maio de 2017 (Brasil, 2017d). Com o cancelamento, voltou a valer a legislação anterior à edição da MP, que estabelece o reajuste dos preços dos medicamentos uma vez por ano. A decisão sobre aumentar ou reduzir o valor e definir o percentual de reajuste voltou a ser de competência do Conselho de Ministros da CMED.

Atualmente, a desregulação dos Preços Fábrica dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) evidencia o modelo de regulação do mercado de medicamentos que passou a vigorar no Brasil em março de 2019 (Brasil, 2019f).

A liberação dos preços dos MIPs ocorreu de forma escalonada de acordo com os IHH utilizados pela CMED, conforme especificados na Resolução CMED nº 1/2015 (Brasil, 2015b). Primeiramente, foram liberados os medicamentos das classes concorrenciais (IHH < 1.500) e uma classe com concentração moderada (1.500 < IHH < 2.500) que já se encontrava com mais de 50% de medicamentos liberados por resoluções e comunicados anteriores expedidos pela CMED (Brasil, 2019b). Posteriormente, foram liberados os medicamentos das demais classes com concentração moderada (1.500 < IHH < 2.500) (Brasil, 2019c). Por fim, foram liberados os medicamentos das classes fortemente concentradas (IHH > 2.500) (Brasil, 2020c).

Dessa forma, em março de 2020, o Brasil passou a ter 100% dos medicamentos isentos de prescrição liberados do controle de estabelecimento e ajuste de preços.

Análise comparativa com os países selecionados

Em muitos países, no sistema de medicamentos isentos de prescrição, é permitido que seus fabricantes estabeleçam seus próprios preços para esses tipos de medicamentos. Esses países são: Austrália (Clarivate Analytics, 2020a), Espanha (Clarivate Analytics, 2020g), França (Clarivate Analytics, 2020c), Grécia (Clarivate Analytics, 2020d) e Itália (Clarivate Analytics, 2020e). Ademais, a política de medicamentos não reembolsáveis aplica-se para Austrália (Clarivate Analytics, 2020a), Espanha (Clarivate Analytics, 2020g), França (Clarivate Analytics, 2020c), Itália (Clarivate Analytics, 2020e), Nova Zelândia (Clarivate Analytics, 2019) e Portugal (Clarivate Analytics, 2020f).

No geral, a definição de preços de medicamentos é realizada como parte do processo de incorporação dos medicamentos a serem financiados pelos sistemas de saúde dos países. No entanto, o Brasil define os preços de medicamentos independentemente de serem incorporados ou não.

No Canadá, a definição de preços dos medicamentos também não está relacionada com a incorporação. As empresas fabricantes podem definir os preços antes da venda do medicamento, os quais são monitorados e podem ser reduzidos caso sejam considerados excessivos (Clarivate Analytics, 2020b).

A implementação do referenciamento externo varia entre os países. O Brasil, a Espanha e Portugal (para medicamentos hospitalares) utilizam o menor preço (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2020f, 2020g). O Canadá, a Itália e Portugal (para medicamentos ambulatoriais) utilizam o preço médio (Clarivate Analytics, 2020b, 2020e, 2020f), enquanto a Grécia utiliza a média dos dois preços mais baixos (Clarivate Analytics, 2020d). Já a França utiliza preços similares aos dos países de referência e não inferior ao menor preço (Clarivate Analytics, 2020c).

Para a maioria dos países, o preço determinado a partir do referenciamento externo é considerado um ponto de partida para o preço de referência ou negociações de preços com a indústria (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2020b, 2020c, 2020d, 2020e, 2020f, 2020g), exceto para a Austrália e a Nova Zelândia, que utilizam apenas o referenciamento interno de preços (Clarivate Analytics, 2019, 2020a).

Os países europeus tendem a fazer referência a outros países com características econômicas semelhantes (Clarivate Analytics, 2020c, 2020d, 2020e, 2020f, 2020g). Já o Brasil faz referência a países com características econômicas bem diferentes (Brasil, 2004).

Alguns países costumam usar o referenciamento interno para determinar o preço máximo para medicamentos de um determinado grupo, seja equivalente ao medicamento de menor preço desse grupo ou derivado como uma porcentagem de um medicamento similar do grupo. Em termos gerais, o referenciamento interno de preços pode ser classificado com base no fato de os medicamentos referenciados terem ingredientes ativos idênticos aos do medicamento patenteado ou terapeuticamente semelhantes (ou seja, produtos que são equivalentes dentro de um grupo de

medicamentos que não tenham, necessariamente, a mesma composição química).

Em alguns casos, como na Nova Zelândia e na Austrália (Clarivate Analytics, 2019, 2020a), os fabricantes podem cobrar preços mais altos, mas o reembolso do governo é limitado com base no preço de referência (que é o medicamento de menor preço para o grupo).

Há diferenças também em que tipo de preço é utilizado (PF ou preço de venda ao consumidor), fonte de dados, taxa de câmbio e frequência de revisão de preços.

Na maioria dos países, a definição de preços de medicamentos envolve avaliações econômicas (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2019, 2020a, 2020b, 2020c, 2020e, 2020f, 2020g). A Grécia considera as avaliações econômicas enviadas pelas empresas detentoras do registro, porém não está claro se realiza algum tipo de avaliação (Clarivate Analytics, 2020d).

Alguns países, como a Austrália, o Canadá, a Itália e a Nova Zelândia utilizam análise de custo-efetividade para calcular o preço pelo qual o medicamento é econômico para direcionar suas negociações de preços com os fabricantes (Clarivate Analytics, 2019, 2020a, 2020b, 2020e).

A análise de custo-minimização é a mais utilizada na definição de preços pelos países e costuma ser realizada quando os medicamentos apresentam o mesmo nível de eficácia. Normalmente, o Brasil utiliza esse tipo de análise na definição de preços dos medicamentos, porém já realizou uma análise de custo-efetividade para a definição do preço da vacina contra a dengue, uma vez que não havia preço nacional e internacional estabelecido (Brasil, 2004, 2017c).

Outra estratégia muito utilizada pelos países é a análise de impacto orçamentário, baseada em avaliações farmacoeconômicas, para avaliar o impacto líquido do reembolso/subsídio no orçamento dos sistemas de saúde. Análises de custo-utilidade e custo-efetividade também são utilizadas por alguns países na definição de preços dos medicamentos.

A maioria dos países tem sistemas de revisão periódica de preços, com exceção da Nova Zelândia (Clarivate Analytics, 2019) e do Brasil, o qual apenas realiza um ajuste positivo de preços que não se trata de uma revisão de preços propriamente dita (Brasil, 2003b). A frequência de revisão dos preços varia de um país para outro. Por exemplo, na França, as revisões ocorrem a cada cinco anos (Clarivate Analytics, 2020c); em Portugal, as revisões ocorrem com frequência trimestral (Clarivate Analytics, 2020f); na Grécia, as revisões ocorrem duas vezes ao ano (Clarivate Analytics, 2020d); já na Itália, as revisões de preços são mais frequentes, pois são realizadas mensalmente (Clarivate Analytics, 2020e).

Um dos critérios muito utilizados para a revisão do preço de um medicamento novo é a expiração da patente ou a entrada de um concorrente no mercado, na maior parte dos casos de medicamentos genéricos. Dessa forma, assim que a patente de um medicamento expira, automaticamente é reduzido o preço do medicamento originador.

Cabe destacar que apenas o Canadá (para algumas províncias), a Austrália, o Brasil, a França, a Grécia e Portugal possuem políticas de definição de preços para genéricos, as quais preveem um percentual de redução do preço a partir do medicamento originador (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020f). Alguns países também aplicam essa política de definição de preços para medicamentos biossimilares, como a França, a Itália e Portugal (Clarivate Analytics, 2020c, 2020e, 2020f).

O prazo de validade das patentes normalmente é de 20 anos, podendo ser estendido por mais cinco anos em alguns países como Austrália, Espanha, França e Portugal (Clarivate Analytics, 2020a, 2020c, 2020f, 2020g). Na Itália, esse prazo pode ser estendido por mais 18 anos, chegando a 38 anos de proteção patentária (Clarivate Analytics, 2020e).

Todos os países selecionados para o estudo praticam várias estratégias, simultaneamente, na definição de preços dos medicamentos, com exceção dos EUA, que não regulam os preços. A revisão identificou que todos os países com regulação de preços de medicamentos possuem um ou mais grupos de medicamentos que não são regulados.

Ademais, identificou que existem diversos métodos de cálculo para a determinação do preço e formas de seleção de preços de referência. As seguintes variáveis compõem os principais critérios de formação de preços de medicamentos pelos países: I) Referenciamento Externo; II) Referenciamento Interno; III) Categorização de medicamentos; IV) Avaliação Econômica; V) Revisão de preços de medicamentos; VI) Política diferenciada para genéricos e/ou biossimilares; VII) Vigência das patentes (Quadro 1).

Discussão

Esta revisão narrativa apresentou uma comparação com informações disponíveis a respeito da regulação econômica de medicamentos no Brasil em comparação com os países pesquisados, objetivando identificar os principais critérios utilizados na formação de preços dos medicamentos e os possíveis problemas no regramento atual.

Para cada critério, os países pesquisados tendem a usar uma abordagem personalizada e contam com várias estratégias para obter os melhores preços, visando conter o aumento dos custos e alcançar a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Alguns países utilizam critérios de ATS para estabelecer se o medicamento possui ou não benefícios terapêuticos em relação aos comparadores ou corresponde a uma necessidade médica não atendida na definição de preços dos medicamentos (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2019, 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020e, 2020g).

Desse modo, os países categorizam os medicamentos considerando o seu benefício clínico para, assim, estabelecer preços de acordo com a inovação e o ganho terapêutico.

Há também a categorização pelo tipo de medicamento, como o caso dos medicamentos genéricos (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020f) e, também, dos biossimilares, que passaram a ter em determinados países uma definição de preços com um redutor a partir do preço do medicamento originador (Clarivate Analytics, 2020a, 2020f).

A avaliação econômica das tecnologias de saúde nas políticas de definição de preços e reembolso visa à medição dos custos e dos benefícios que estão envolvidos no uso de um dado medicamento, para determinar se ele irá ou não contribuir para uma melhoria, quando comparado com as alternativas já existentes. Logo, o principal objetivo da avaliação econômica é determinar quais as inovações que possibilitam uma utilização eficiente dos recursos disponíveis, de modo a maximizar os benefícios em saúde.

A Organização Mundial da Saúde recomenda o uso do referenciamento externo de preços como um componente de uma estratégia de definição de preços mais ampla, em combinação com outros métodos (WHO, 2015). Os países comparadores para o referenciamento externo devem ser selecionados com base no *status* econômico, sistemas de preços farmacêuticos em vigor, preços publicados reais *versus* preços negociados ou sigilosos, exatamente o mesmo produto comparado e carga similar da doença (WHO, 2015).

No entanto, os países selecionados como comparadores, para o referenciamento externo no Brasil (Brasil, 2004), possuem *status* econômicos bem distintos, além de serem considerados apenas os preços publicados. Logo, os preços podem ser definidos com base em preços que não são de fato praticados ou reais, como os preços negociados diretamente com os fabricantes (preços ocultos). Por exemplo, é comum os fabricantes concederem descontos e oferecerem embalagens de bônus para as compras de medicamentos realizadas em grande em volume.

Ademais, os EUA fazem parte da cesta de países que são utilizados no referenciamento externo de preços no Brasil, e esse país não possui regulação de preços de medicamentos, o que pode incorrer em um preço muito mais alto. Dessa forma, as empresas fabricantes de medicamentos podem adotar como estratégia comercial o lançamento de um determinado medicamento primeiramente nos EUA, para, logo em seguida, lançar no Brasil, antes de lançar em outros países, com o intuito de obter um preço mais elevado.

Outro país que utiliza os EUA no referenciamento externo é o Canadá (Clarivate Analytics, 2020b). No entanto, em 2017, o governo canadense propôs efetuar algumas alterações no regulamento relacionado à definição de preços de medicamentos para conter o aumento crescente de preços. Entre as propostas, está a alteração da cesta de países utilizados no referenciamento externo, que passaria de 7 para 12 países, excluindo os EUA, em virtude dos altos preços dos medicamentos (CADTH, 2021).

Quadro 1. Mecanismos de definição de preços de medicamentos em países selecionados

| VARIÁVEIS | | | | | | | | | |
|---------------|---|--|---|-------------------------|---------------|---------------------|-------------------|------------------------------|-----------------|
| País | Medicamentos Regulados | Medicamentos Não Regulados | Referenciamento Externo | Referenciamento Interno | Categorização | Avaliação Econômica | Revisão de Preços | Genéricos e/ou Biossimilares | Patente |
| Austrália | Medicamentos sob prescrição e alguns medicamentos isentos de prescrição | Medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não listados no PBS | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | De 20 a 25 anos |
| Brasil | Medicamentos sob prescrição | Medicamentos isentos de prescrição, fitoterápicos e homeopáticos | Sim (9 países + país de origem) | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | 20 anos |
| Canadá | Medicamentos sob prescrição e isentos de prescrição | Medicamentos genéricos e não patenteados | Sim (7 países) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim, em algumas províncias | 20 anos |
| Espanha | Medicamentos sob prescrição reembolsáveis | Medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não reembolsáveis | Sim (3 países) | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | De 20 a 25 anos |
| EUA | Não há regulação de medicamentos | Todos os medicamentos (sob prescrição e isentos de prescrição) | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 20 anos |
| França | Medicamentos sob prescrição reembolsáveis | Medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não reembolsáveis | Sim (4 países) | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | De 20 a 25 anos |
| Grécia | Medicamentos sob prescrição | Medicamentos isentos de prescrição | Sim (27 países da União Europeia) | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | 20 anos |
| Itália | Medicamentos sob prescrição reembolsáveis | Medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não reembolsáveis | Sim (27 países da União Europeia) | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | De 20 a 38 anos |
| Nova Zelândia | Medicamentos reembolsáveis | Medicamentos não reembolsáveis | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | 20 anos |
| Portugal | Medicamentos de uso hospitalar, sob prescrição e isentos de prescrição | Medicamentos não reembolsáveis | Sim (Espanha, França, Itália e Eslovênia) | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | De 20 a 25 anos |

Fonte: Elaboração própria.

Para medicamentos novos que são lançados em poucos países ou inicialmente no Brasil, existe limitação no modelo de definição de preços por meio do referenciamento externo. Observa-se essa limitação, pois atualmente não há previsão na norma brasileira de critérios alternativos para essas situações (Brasil, 2004). Logo, as empresas fabricantes podem aproveitar as lacunas da legislação, uma vez que se torna interessante essa estratégia de tentar obter um preço mais alto no Brasil.

Um fator que deve ser levado em consideração no referenciamento externo é que, em alguns países, os preços usados para comparação podem ser superiores aos preços que foram realmente pagos, conforme ocorre no Canadá, onde os fabricantes não são obrigados a relatar os descontos de preços significativos na venda dos medicamentos (Fitch Solutions Group Limited, 2019). Por consequência, não é possível saber o preço real dos medicamentos nos países, o que demanda o acompanhamento de preços contínuo, que não é feito pelo Brasil.

Outro fator que deve ser levado em consideração é o fato de os países utilizarem no referenciamento externo os preços de outros países que também utilizam esse critério na definição de preços de medicamentos. São exemplos a Espanha, que utiliza os preços estabelecidos por três países, Itália, Portugal e França, a qual já utilizou os preços dos medicamentos estabelecidos em quatro países, Alemanha, Espanha, Reino Unido e também a Itália, ou seja, é a referência da referência (Clarivate Analytics, 2020c, 2020g).

No que diz respeito ao referenciamento interno, o Canadá utiliza a mediana dos preços de um conjunto de medicamentos, o qual pode ser determinado pelo mesmo princípio ativo, classe terapêutica, entre outros (Clarivate Analytics, 2020b). Já o Brasil utiliza a média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, seja comercializadas pela própria empresa ou pelos concorrentes (Brasil, 2004).

Observou-se que a definição de preços por referenciamento interno é uma estratégia para promover a concorrência no mercado e esquemas para incentivar o uso de genéricos entre fornecedores e consumidores. A premissa implícita a essa política é que o uso de medicamentos genéricos resultará em preços mais baixos e, portanto, aumentará o acesso (WHO, 2015).

A vantagem do referenciamento de preços, em relação a outras metodologias, tais como a definição de preços baseada no custo ou no valor, é que geralmente é mais simples e demanda menos recursos, embora requiera *expertise* no desenvolvimento, coleta de dados, análise e interpretação. O referenciamento pode ser utilizado para a definição de preço ou para subsidiar o processo de negociação de preços.

Além dos medicamentos com regulação de preços, há uma tendência de liberação de preços do setor de

medicamentos isentos de prescrição em diversos países, a qual passou a ser adotada recentemente pelo Brasil (Brasil, 2019f). Uma das características desse mercado é a baixa elasticidade-preço da demanda em função da essencialidade do medicamento, ou seja, as mudanças nos preços exercem pouca influência sobre a oferta (Brasil, 2017a).

No Brasil, é possível verificar que existem preços-teto diferentes para um mesmo princípio ativo (Brasil, 2020d). Isso ocorre porque os preços anteriores à regulação encontravam-se altos e discrepantes entre si para os mesmos princípios ativos e, assim, foram incorporados no marco regulatório inicial (Brasil, 2001a). Como a legislação atual não prevê a revisão de preços (Brasil, 2003b, 2004), alguns preços de medicamentos tornaram-se muito discrepantes em relação a outros medicamentos com a mesma composição de princípios ativos.

É importante destacar que muitos países têm sistemas de revisão periódica de preços (Clarivate Analytics, 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020e, 2020f, 2020g). Por consequência, os preços definidos no Brasil podem ser estabelecidos tendo como parâmetro preços provisórios de outros países. No Brasil, somente há previsão de revisão de preço para os casos em que é determinado um preço provisório quando o medicamento não possui preço aprovado em mais de três países utilizados no referenciamento externo (Brasil, 2004).

Apesar disso, a variação cambial pode reduzir (ou aumentar) os efeitos do preço provisório, visto que o preço atualizado pode ser superior ao preço aprovado inicialmente, mesmo após a queda dos preços internacionais. Isso pode ocorrer, pois o regramento atual prevê uma média do câmbio dos últimos 60 dias (Brasil, 2004).

Outro fator que merece destaque é que o preço internacional é o único critério para definir os preços de medicamentos novos sem comparador. A legislação atual delimita em nove países, mais o país de origem, a cesta de países de referência para preço internacional (Brasil, 2004). Portanto, na ausência de preços nesses países, não há como definir o preço do medicamento no Brasil.

Há uma tendência internacional de revisar os preços dos medicamentos ao longo do tempo com o surgimento de novas evidências, com a entrada de outros medicamentos concorrentes, entre outros fatores. Ainda, há evidências de que nos outros países é adotado um preço-teto sem diferenciar por marca do produto.

Tendo em vista esse cenário, um preço máximo estabelecido no Brasil com base no referenciamento externo de um país ou mais países com revisão periódica pode, ao longo dos anos, ser o preço mais elevado do mundo.

Ademais, no Brasil existem regras diferentes de definição de preços para medicamentos sintéticos semelhantes (similares, genéricos, produto novo, entre outros). Para a entrada de um produto novo com mais de uma apresentação, podem existir

dois critérios diferentes de definição de preços (preço internacional e custo de tratamento, prevalecendo o menor entre eles). Além disso, após cinco anos da entrada de um produto no mercado brasileiro, as novas apresentações têm o preço estabelecido seguindo regras que se baseiam na proporcionalidade da concentração do princípio ativo (Brasil, 2004).

Dessa forma, pode acontecer de diferentes apresentações terem preços definidos de acordo com critérios diferentes, gerando discrepâncias entre apresentações de um mesmo produto. É possível que diferentes apresentações de um mesmo medicamento com concentrações diferentes de princípio ativo tenham preços iguais ou diferentes entre si.

O atual modelo de definição de preços brasileiro é focado na proporcionalidade de concentração de princípio ativo, enquanto alguns modelos internacionais são focados no tratamento e, por isso, podem ter preço *flat* (mesmo preço para apresentações com concentrações diferentes) (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2020a, 2020b; Truong *et al.*, 2019).

Segundo esse modelo brasileiro, o preço de um medicamento é diretamente proporcional à concentração do princípio ativo. Logo, um paciente que utiliza uma concentração de 10 mg de um determinado medicamento pagaria metade do preço comparado a outro paciente que utiliza uma concentração de 20 mg do mesmo medicamento (Brasil, 2004). Em alguns países, tanto o paciente que utiliza 10 mg quanto o que utiliza 20 mg de um determinado medicamento pagariam o mesmo preço (Clarivate Analytics, 2020a, 2020b).

Entretanto, no caso de radiofármacos, a atividade não está diretamente relacionada à concentração do princípio ativo presente na formulação, mas, sim, à radioatividade do produto. Portanto, o atual regramento brasileiro não prevê as particularidades desse e de outros tipos de medicamento.

Outro problema apresentado na regra atual de definição de preços pelo Brasil é a falta de previsão de critérios diferenciados para medicamentos essenciais de baixo custo, os quais possuem risco de desabastecimento por falta de interesse comercial.

Um dos critérios muito utilizados internacionalmente para revisão do preço de um medicamento novo é a expiração da patente ou a entrada de um concorrente no mercado (Clarivate Analytics, 2020a, 2020c, 2020f; Fitch Solutions Group Limited, 2019). Diferente de vários países, no Brasil a expiração da patente não incorre em revisão de preços.

Ademais, o prazo para a obtenção de uma patente no Brasil é muito longo, podendo superar 10 anos a partir da data do depósito do pedido. Porém, o depositante passa a ter todos os direitos a partir do dia em que pediu a patente, o que, na prática, pode tornar a validade das patentes de medicamentos muito maior que 20 anos.

A validade das patentes impede a entrada de medicamentos genéricos no mercado, o que influencia na competitividade, na redução dos preços e, conseqüentemente, no

acesso (Marques, 2000). Embora o sistema de patentes tenha o objetivo de permitir que as empresas fabricantes recuperem seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento, os lucros em geral são muitas vezes superiores aos investimentos (exemplo do medicamento Sovaldi® para o tratamento de hepatite C) (OECD, 2017; WHO, 2018).

Além disso, os medicamentos especializados para o tratamento de condições complexas crônicas, tais como câncer e doenças raras, têm atingido preços elevados, alimentando um debate sobre se esses preços são realmente justificáveis, uma vez que são muitas vezes superiores aos custos de pesquisa, desenvolvimento e produção (OECD, 2017; WHO, 2018).

Entre os problemas identificados está o fato de os medicamentos serem um mercado extremamente dinâmico, os quais têm sido introduzidos no mercado com preços excessivamente elevados, cada vez mais precocemente, e com evidências muitas vezes preliminares ou pouco robustas (Brasil, 2017b, 2020f). Esse tem sido um desafio tanto para países em desenvolvimento como para países desenvolvidos e tem sido tema de debates internacionalmente, na busca de alternativas.

Dessa maneira, deve-se pensar no potencial impacto das novas tecnologias nos custos e nos ganhos para garantir o acesso aos medicamentos que realmente representem benefícios para o paciente e os sistemas de saúde, a preços acessíveis tanto para os sistemas de saúde como para os pacientes.

O regramento atual de definição de preços de medicamentos no Brasil não acompanhou o dinamismo de mercado diante dos avanços tecnológicos, como na farmacogenômica, radiofármacos, entre outros.

Medicamentos de terapia gênica, como o Zolgensma® e o Luxturna®, ao serem incorporados aos preços atuais, terão grande impacto nos orçamentos de saúde dos diferentes países, uma vez que são de altíssimo custo devido ao preço do tratamento por pessoa. Deve-se pensar também naqueles medicamentos que geram um impacto orçamentário relevante para os sistemas de saúde em virtude do grande volume, ou seja, por abrangerem um grande grupo populacional de pacientes.

Assim sendo, cada vez mais o aparecimento de novos medicamentos de especialidade e de custo elevado vão ter grande impacto nos sistemas de saúde. É necessário que seja feita uma introdução e gestão cuidadosas da sua entrada no mercado para que se garanta acesso, equidade e sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. Qualquer inovação terapêutica não pode ser limitada apenas aos benefícios e resultados que proporciona, uma vez que traz consigo uma grande complexidade terapêutica que requer também o uso de uma série de recursos de saúde que facilmente torna num desafio a introdução de inovações terapêuticas nos sistemas de saúde.

Embora a farmacoeconomia seja cada vez mais usada para que se determine o custo-efetividade dos medicamentos inovadores (Brasil, 2004; Clarivate Analytics, 2019, 2020a, 2020b, 2020e, 2020g), muitos países ainda têm dificuldades não só em perceber aquilo que constitui o avanço inovador relativamente às alternativas existentes, como também em determinar o valor que estão dispostos a pagar pelos benefícios adicionais que as inovações terapêuticas proporcionam relativamente às alternativas existentes e mais baratas. Ou seja, nem todos os países possuem um limiar de custo-efetividade que balize as decisões de incorporação (Claxton *et al.*, 2015).

Conclusões

Decorridos 20 anos da criação e implementação de um modelo de regulação econômica de medicamentos no Brasil, são observados muitos avanços comparativamente aos cenários anteriores à CPI de medicamentos. O atual regimento brasileiro permanece em vigor há 16 anos, e a definição de preços de entrada de medicamentos novos no mercado se baseia na comparação de custos de tratamentos e de preços internacionais, tendo como base a análise crítica das melhores evidências científicas disponíveis.

No entanto, o mercado de medicamentos tem evoluído ao longo dos anos e a desatualização do marco regulatório, diante do rápido desenvolvimento tecnológico e da falta de mecanismos de ajustes de preços, principalmente para baixo, pode acarretar grandes distorções entre os preços máximos estabelecidos e os preços efetivamente praticados.

As lacunas regulatórias e os desafios gerados pelo desenvolvimento de novos produtos e pelas mudanças conjunturais do próprio setor farmacêutico, tanto no Brasil como no exterior, sinalizam a necessidade de aperfeiçoamento do marco regulatório.

Um dos principais problemas do atual modelo de precificação de medicamentos no Brasil é a possibilidade de medicamentos com o mesmo princípio ativo terem o preço-teto definido a partir de duas formas diferentes (preço internacional e custo de tratamento), o que gera muitas discrepâncias de preços entre medicamentos da mesma categoria regulatória. Portanto, a definição de preços deveria seguir o mesmo racional para medicamentos da mesma categoria regulatória, como acontece no caso dos genéricos, além de equiparar os preços que já estão estabelecidos para cada substância.

Quanto ao modelo de regulação voltada para um preço diretamente proporcional à concentração do princípio ativo, essa lógica é baseada no fato de que, em tese, a maior parte do custo do medicamento está relacionada ao princípio ativo. No entanto, é sabido que para muitos medicamentos o princípio ativo pode representar a menor parte dos custos. Logo, o Brasil poderia avaliar a viabilidade de definir os preços dos medicamentos por tratamento, seguindo a lógica de preço *flat*.

A política de preços por meio de referenciamento externo (preços internacionais) parte da premissa de que serão utilizados como referência países de região geográfica, economias e situações de saúde similares. Todavia, não há clareza quanto à escolha dos países que compõem, atualmente, a cesta de países utilizados pelo Brasil no referenciamento externo de preços.

Países como a Alemanha e a Inglaterra, cujas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e precificação são referências mundiais, e países asiáticos, que podem ter experiência em inovação incremental, como a República da Coreia e o Japão, poderiam compor a cesta de países do Brasil, além de países da América Latina que possuem situação de saúde e econômica similares.

Em contrapartida, países que não possuem regulação de preços de medicamentos não deveriam compor a cesta do Brasil. O uso de preços dos Estados Unidos, no referenciamento externo, tem incentivado a indústria farmacêutica a priorizar lançamentos de medicamentos novos nesse país, onde os preços são mais altos, acarretando os maiores preços possíveis para o Brasil.

Adicionalmente, não se sabe, de fato, quais países estão influenciando a formação de preços de medicamentos no Brasil.

Para superar os problemas do atual regimento brasileiro, é fundamental o fortalecimento do uso de ferramentas para a avaliação da qualidade da evidência no marco regulatório e outros mecanismos que garantam uma definição de preço adequada para o benefício terapêutico. Além disso, é necessária a implementação de mecanismos de monitoramento proativo para que a tecnologia possa ser monitorada e mantenha uma revisão de preço ao longo do seu ciclo de vida, e não somente na sua entrada no mercado.

Entre os desafios que estão postos para esse aprimoramento do marco regulatório, está a necessidade de alternativas para a precificação adequada de medicamentos com preços muito elevados e muitas vezes com evidências preliminares ou pouco robustas e sem referenciamento externo de preços, como, por exemplo, os medicamentos para o tratamento de câncer e enfermidades raras. Ainda, mesmo para os medicamentos que apresentam evidências mais robustas, verifica-se a necessidade de mecanismos para a correção ou ajuste de preços diante de fatos novos, de forma que esses preços sejam justos e garantam a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

A regulação e o controle de preços dos medicamentos têm um papel fundamental para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, porém se deve buscar promover o equilíbrio entre lucros aceitáveis para a indústria e preços acessíveis para consumidores e sustentáveis para financiadores públicos e privados.

Dessa forma, é fundamental proteger os avanços já alcançados na regulação econômica de medicamentos no Brasil. Todavia, o aprimoramento do marco regulatório é de suma

importância para que o país continue mantendo uma posição de referência, como pioneiro na regulação econômica de medicamentos entre os países emergentes, e com um nível de excelência comparado ao dos países desenvolvidos, contribuindo para o crescimento do setor e melhoria do acesso.

A principal contribuição deste trabalho é iniciar uma discussão sobre os critérios de definição de preços de medicamentos utilizados atualmente pelo Brasil por meio da comparação com outros países. Seria necessário aprofundar, por intermédio de estudos futuros, o conhecimento dessas e de outras experiências internacionais para que se possa realizar mais comparações com o intuito de contribuir com propostas para a revisão da norma de regulação do mercado de medicamentos do Brasil.

Referências bibliográficas

- Araújo DV, Distrutti MS, Elias FT. Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2017;9(Supp 1):4-40.
- Brasil. Decreto nº 63.196, de 29 de agosto de 1968. Dispõe sobre o sistema regulador de preços no mercado interno e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 30 de agosto de 1968, p. 7.771. Brasília, DF; 1968.
- Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, de 15 de maio de 1996. Brasília, DF; 1996.
- Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 27 de janeiro de 1999. Brasília, DF; 1999a.
- Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 11 de fevereiro de 1999. Brasília, DF; 1999b.
- Brasil. Congresso. Câmara dos Deputados. Relatório da CPI – Medicamentos. Publicado em 30 de maio de 2020. Brasília, DF; 2000a.
- Brasil. Lei nº 10.147, de 21 de dezembro de 2000. Dispõe sobre a incidência da contribuição para o PIS/Pasep e Cofins, nas operações de venda dos produtos que especifica. *Diário Oficial da União*, de 22 de dezembro de 2000. Brasília, DF; 2000b.
- Brasil. Medida Provisória nº 2.138-2, de 28 de dezembro de 2000. Define normas de regulação para o setor de medicamentos, institui a Fórmula Paramétrica de Reajuste de Preços de Medicamentos – FPR, cria a Câmara de Medicamentos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 29 de dezembro de 2000. Brasília, DF; 2000c.
- Brasil. Câmara de Medicamentos. Resolução nº 1, de 8 de janeiro de 2001. Regulamenta a apresentação do Relatório de Comercialização (Apresentações e Salários e encargos) à Câmara de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, de 9 de janeiro de 2001. Brasília, DF; 2001a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Medicamentos. Publicado em maio de 2001. Brasília, DF; 2001b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 4, de 29 de julho de 2003. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à CMED. *Diário Oficial da União*, de 30 de julho de 2003. Brasília, DF; 2003a.
- Brasil. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 7 de outubro de 2003. Brasília, DF; 2003b.
- Brasil. Medida Provisória nº 123, de 26 de junho de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 27 de junho de 2003. Brasília, DF; 2003c.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Alterada pela Resolução CMED nº 4, de 15 de junho de 2005, publicada no DOU, de 07/10/2005, e pela Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006, publicada no DOU, 12/03/2007. Brasília, DF; 2004.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 01, de 25 de fevereiro de 2005. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos a partir de 31 de março de 2005. Brasília, DF; 2005a.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 2, de 14 de março de 2005. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2005, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização. Brasília, DF; 2005b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Orientação Interpretativa CMED nº 01, de 13 de novembro de 2006. Brasília, DF; 2006a.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Orientação Interpretativa CMED nº 02, de 13 de novembro de 2006. Brasília, DF; 2006b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, sua aplicação, e altera a Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004. *Diário Oficial da União*, de 12 de março de 2007. Brasília, DF; 2007.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. *Diário Oficial da União*, de 23 de dezembro de 2009. Brasília, DF; 2009.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, de 17 de dezembro de 2010. Brasília, DF; 2010.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 3, de 2 de março de 2011. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo. *Diário Oficial da União*, de 9 de março de 2011. Brasília, DF; 2011.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado nº 5, de 25 de março de 2015. Dispõe que a definição do Fator de Ajuste de Preços Relativos Intrasetores (Fator Z) será utilizado o índice Herfindahl-Hirschman (IHH). *Diário Oficial da União*, de 27 de março de 2015. Brasília, DF; 2015a.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 01, de 23 de fevereiro de 2015. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de

- medicamentos. Diário Oficial da União, de 2 de março de 2015. Brasília, DF; 2015b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 09, de 10 de agosto de 2016. Divulga decisão do CTE sobre os critérios de precificação de medicamentos biológicos não novos. Diário Oficial da União, de 11 de agosto de 2016. Brasília, DF; 2016a.
- Brasil. Medida Provisória nº 754, de 19 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, que define normas de regulação para o setor farmacêutico. Diário Oficial da União, de 20 de dezembro de 2016. Brasília, DF; 2016b.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2016. Publicado em 2017. Brasília, DF; 2017a.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Dispõe sobre procedimentos especiais de registro de novos medicamentos e outros trâmites para medicamentos destinados a doenças raras. Diário Oficial da União, de 29 de dezembro de 2017. Brasília, DF; 2017b.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED). Relatório de Atividades 2016. Publicado em 2017. Brasília, DF; 2017c.
- Brasil. Ato Declaratório do Presidente da Mesa do Congresso Nacional nº 31, de 2017. Encerra a Vigência da Medida Provisória nº 754, de 19 de dezembro de 2016. Diário Oficial da União, de 31 de maio de 2017. Brasília, DF; 2017d.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018. Publicado em 2019. Brasília, DF; 2019a.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 05, de 25 de abril de 2019. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços. Diário Oficial da União, de 2 de maio de 2019. Brasília, DF; 2019b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 10, de 19 de dezembro de 2019. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 20 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União, de 24 de dezembro de 2019. Brasília, DF; 2019c.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 9, de 19 de dezembro de 2019. Divulga o índice de concentração de mercado por subclasse terapêutica para o estabelecimento dos três níveis do Fator Z que serão utilizados no ajuste. Diário Oficial da União, de 24 de dezembro de 2019. Brasília, DF; 2019d.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado nº 08, de 27 de novembro de 2019. Divulga o Fator de Produtividade (Fator X) para o ano de 2020, referente ao ajuste de preços de medicamentos. Diário Oficial da União, de 28 de novembro de 2019. Brasília, DF; 2019e.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 2, de 26 de março de 2019. Estabelece procedimentos para o monitoramento e liberação dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços de medicamentos isentos de prescrição médica. Diário Oficial da União, de 29 de março de 2019. Brasília, DF; 2019f.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. CMED. Compras Públicas. [homepage]. Brasília, DF; 2020a. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/compras-publicas>. Accessed on: Sep 23, 2020.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 01, de 5 de março de 2020. Divulga o Fator de Ajuste de Preços Relativos Entre Setores (Fator Y) para o ano de 2020, referente ao ajuste de preços de medicamentos. Diário Oficial da União, de 9 de março de 2020. Brasília, DF; 2020b.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado CMED nº 2, de 5 de março de 2020. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços. Diário Oficial da União, de 11 de março de 2020. Brasília, DF; 2020c.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor). Brasília, DF; 2020d. [citado 2020 ago. 3] Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/>. Accessed on: Sep 22, 2020.
- Brasil. CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED nº 1, de 1º de junho de 2020. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de maio de 2020, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização. Diário Oficial da União, de 1º de junho de 2020. Brasília, DF; 2020e.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notícias. Precificação dos medicamentos Luxturna e Zolgensma: entenda. Brasília, DF; 2020f. [citado 2020 dez 10]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/precificacao-dos-medicamentos-luxturna-e-zolgensma-entenda/>. Accessed on: Feb 18, 2021.
- Büchler M. A Câmara Setorial da Indústria Farmoquímica e Farmacêutica: Uma Experiência Peculiar [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
- CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evidence Driven. 2021. Available from: <https://www.cadth.ca/>. Accessed on: Jan 5, 2021.
- Carmagos MA. XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Reflexões sobre o Cenário Econômico Brasileiro na Década de 90. Curitiba, PR; 2002.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Australia). 2020a. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Canada). 2020b. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (France). 2020c. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Greece). 2020d. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Italy). 2020e. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (New Zealand). 2019. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Nov 26, 2019.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Portugal). 2020f. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.
- Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Regulatory Summary Expert – Pricing and Reimbursement (Spain). 2020g. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/>. Accessed on: Dec 9, 2020.

- Clarivate Analytics. Regulatory Intelligence and Solutions – Cortellis. 2021. Available from: <https://clarivate.com/cortellis/solutions/regulatory-intelligence-solutions/>. Accessed on: Mar 2, 2021.
- Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and care excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess*. 2015;19(14):1-503, v-vi.
- Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz. O peso das patentes no preço dos medicamentos. 2017. Available from: <https://cee.fiocruz.br/?q=node/509>. Accessed on: Sep 10, 2020.
- Fitch Solutions Group Limited. Worldwide Guide to Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. Publicado em julho de 2019. Londres; 2019.
- Lima A, Rocha M. Nanotecnologia Aplicada à Área de Saúde: Mercado e Regulação [monografia]. São Paulo: Centro de Pós-graduação Oswaldo Cruz; 2017. v. 16.
- Marques MB. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos*. 2000;7(1):7-21. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702000000200001>.
- Nunes CMSC. A Inflação e o Sistema de Controle de Preços no Brasil [monografia]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2005.
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development. *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability*. 2017. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>
- Truong J, Chan KKW, Mai H, Chambers A, Sabharwal M, Trudeau ME, et al. The impact of pricing strategy on the costs of oral anti-cancer drugs. *Cancer Med*. 2019;8(8):3770-81. <https://doi.org/10.1002/cam4.2269>
- WHO – World Health Organization. Switzerland. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies. Publicado em 2015. Genebra; 2015.
- WHO – World Health Organization. Fair pricing forum 2017. Publicado em 11 de maio de 2017. Amsterdã; 2017.
- WHO – World Health Organization. Pricing of cancer medicines and its impacts. Publicado em 2018. Genebra; 2018.

Custos diretos e indiretos da fibromialgia: uma revisão de escopo

Direct and indirect costs of fibromyalgia: a scoping review

Fernanda Fávero Alberti¹, Carine Raquel Blatt², Diogo Pilger¹

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p338-44

Palavras-chave:

fibromialgia, dor crônica, custos com assistência médica, gastos em saúde

Keywords:

fibromyalgia, chronic pain, health care costs, health expenses

RESUMO

Objetivo: Identificar os custos médicos diretos e indiretos de pacientes com fibromialgia (FM), bem como elucidar os recursos em saúde utilizados. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de escopo nas bases de dados Medline/PubMed, SciELO e Lilacs, tendo como critérios de inclusão publicações que versavam sobre os custos da FM, publicadas a partir de 2009, disponíveis eletronicamente na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol. As buscas foram realizadas entre fevereiro de 2019 e abril de 2021. **Resultados:** Foram identificados 124 artigos, sendo selecionados 9. Os estudos selecionados foram desenvolvidos na Europa (n=5), América do Norte (n=3) e Ásia (n=1). O número de participantes nos estudos variou de 57 a 2.098, com maior predomínio de pacientes do sexo feminino e idade média variando de 42,6 a 55,2 anos. A média de comorbidades foi de 2,4 a 4,9 por paciente, com um tempo de diagnóstico variando de 4,3 a 6,9 anos. A média do número de consultas médicas variou de 4,68 a 23,3 por paciente/ano, sendo os custos diretos anuais, convertidos para o ano de 2021, de U\$ 925,62 a U\$ 8.116,59, representando 10,5% a 37,6% dos valores dos custos totais. A média anual de custos indiretos variou de U\$ 7.274,98 a U\$ 32.294,87, representando 62,4% a 89,5% dos custos totais. **Conclusão:** Os custos diretos identificados refletiram um panorama do modelo assistencial adotado pelos países que compuseram esta pesquisa e identificamos maior sobrecarga de custos indiretos em relação aos custos totais por paciente, demonstrando maior impacto na comunidade.

ABSTRACT

Objective: To identify the direct and indirect medical costs of patients with fibromyalgia (FM), as well as to elucidate the health resources used. **Methods:** A scoping review was carried out in the Medline/PubMed, SciELO and Lilacs databases, with the inclusion criteria of publications dealing with the costs of FM, published since 2009, available electronically in full, in Portuguese, English or Spanish. The searches were carried out between February 2019 and April 2021. **Results:** 124 articles were identified, of which nine were selected. The selected studies were developed in Europe (n=5), North America (n=3) and Asia (n=1). The number of participants in the studies ranged from 57 to 2.098, with a greater predominance of female patients and mean age ranging from 42,6 to 55,2 years. The average of comorbidities was 2,4 to 4,9 per patient, with a time of diagnosis ranging from 4,3 to 6,9 years. The average number of medical consultations ranged from 4,68 to 23,3 per patient/year, with direct annual costs, converted for the year 2021, from U\$ 925,62 to U\$ 8.116,59, representing 10,5% to 37,6% of the total cost figures. The annual average of indirect costs ranged from U\$ 7.274,98 to U\$ 32.294,87 representing 62,4% to 89,5% of the total costs. **Conclusion:** The direct costs identified reflected a panorama of the care model adopted by the countries that composed this research and we identified a greater overhead of indirect costs in relation to the total costs per patient, demonstrating a greater impact on the community.

Recebido em: 03/05/2021. Aprovado para publicação em: 20/10/2021.

1. Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Instituição executora: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Fontes de financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Endereço para correspondência: Fernanda Fávero Alberti. Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia – Anexo 1. Rua São Luís, 154, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90620-170. E-mail: ffalberti@live.com

Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dor crônica difusa em pontos específicos do corpo, chamados de *tender points*, e atinge principalmente o sistema musculoesquelético (Heymann *et al.*, 2017). Está enquadrada na categoria das doenças reumatológicas mais comuns, atingindo de 0,6% a 6,4% da população global, tornando-se um problema de saúde frequente na prática clínica e com prevalência aumentada em até seis vezes em pessoas do sexo feminino e na faixa etária de 35 a 44 anos de idade (Marques *et al.*, 2017).

O diagnóstico da FM é realizado prioritariamente de forma clínica, baseado nos critérios da *American College of Rheumatology* (ACR), que indicam sensibilidade à pressão em pelo menos 11 dos 18 pontos avaliados, presença de dor disseminada por um período superior a três meses, além de uma avaliação global da qualidade de vida do paciente. Por se tratar de uma condição de dor crônica, os sintomas são prolongados e debilitantes, afetando a qualidade de vida dos pacientes e associada a maiores níveis de procura por assistência à saúde (Heymann *et al.*, 2017; Wolfe *et al.*, 2010).

A FM é reconhecida pelos serviços de saúde como a condição reumatológica com maior ascensão na busca por cuidados em saúde. Na Espanha, pacientes com FM ocupam de 10%-20% das consultas reumatológicas e de 5%-8% das consultas com clínicos gerais (Oliveira Júnior & Ramos, 2019). Nos Estados Unidos (EUA), estima-se que 200.000 hospitalizações anualmente estejam associadas à FM (Haviland *et al.*, 2011). Em grande parte, a utilização exacerbada de recursos em saúde por pacientes com FM é consequência da longa e complexa jornada encontrada por profissionais da saúde no diagnóstico e na prescrição de um tratamento, dada a apresentação clínica variada da doença, o número elevado de comorbidades e, também, a falta de um algoritmo de tratamento universal e validado, tornando o tratamento frequentemente inadequado ou inefetivo (Haviland *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2016). Além disso, a grande utilização de consultas médicas, o número elevado de medicamentos e de abordagens não farmacológicas, bem como o impacto negativo na produtividade do trabalho, aumentam o consumo de cuidados em saúde, o que demonstra que os gastos com custos diretos e indiretos são substanciais nesses pacientes, impactando diretamente a alocação de recursos nos sistemas de saúde (Liu *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi identificar, a partir de uma revisão de escopo, os custos médicos diretos e indiretos de pacientes com FM, bem como elucidar os recursos em saúde utilizados.

Métodos

O estudo foi delineado como uma revisão de escopo (*scoping review*) compreendendo as seguintes etapas: identificação da questão norteadora, busca na literatura por meio da definição dos critérios de inclusão e exclusão para a seleção

dos estudos, coleta de dados e análise dos estudos selecionados e apresentação da revisão (Peters *et al.*, 2015).

A busca foi guiada pelas seguintes questões norteadoras: Qual o perfil de custos médicos diretos e indiretos da FM? Quais os recursos em saúde utilizados por pacientes diagnosticados com FM?

As bases de dados Medline/PubMed, SciELO e Lilacs foram consultadas no período de fevereiro de 2019 a abril de 2021, utilizando-se dos seguintes descritores em saúde: "fibromialgia" (*fibromyalgia*), "recursos em saúde" (*health resources*) e "custos dos cuidados em saúde" (*health care costs*). Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis eletronicamente na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordavam as questões norteadoras e que tivessem sido publicados no período de janeiro de 2009 a abril de 2021. Como critério de exclusão, não foram incluídos relatos de experiência, casos clínicos, editoriais, cartas, resumos de congressos e dissertações/teses e outras publicações fora do contexto das questões norteadoras. Após a aplicação da estratégia de busca, estudos repetidos foram eliminados e, então, o título e o resumo foram lidos para se realizar a seleção.

Na etapa de coleta de dados e análise dos estudos selecionados, foram extraídos recursos em saúde utilizados por paciente com FM que constituem os custos médicos diretos (consultas médicas, hospitalizações, idas à emergência por motivo de dor e manejo terapêutico com medicamentos prescritos e não prescritos) e os custos indiretos (perda de produtividade do trabalhador, absenteísmo e presenteísmo).

Os resultados da revisão foram apresentados de forma qualitativa e em formato de tabelas para sintetizar dados dos estudos, seguindo as recomendações do *Joanna Briggs Institute* (*Methodology for JBI Scoping Reviews*) (Peters *et al.*, 2015). Os artigos selecionados foram apresentados nas tabelas ordenados por referência, ano e país de realização, sendo as variáveis numéricas expressas em média e desvio-padrão e as variáveis categóricas descritas textualmente. No caso de os artigos apresentarem custos desagregados, efetuou-se a soma das médias e, quando necessário, os dados referentes aos custos foram ajustados para um período trimestral e/ou anual. Para padronização das moedas, foi realizada correção monetária para o ano de 2021, considerando inflações médias acumuladas de cada moeda e convertidos para dólar, conforme o Global Rates (2021) (Global Rates, 2021) em planilha do *software* Microsoft Excel®.

Resultados

Foram identificados 124 artigos nas bases de dados Medline/PubMed (n = 115), Lilacs (n = 3) e SciELO (n = 6), sendo selecionados nove que respondiam às questões do estudo e se enquadravam nos critérios preestabelecidos, conforme representado pelo diagrama *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2020) apresentado na Figura 1.

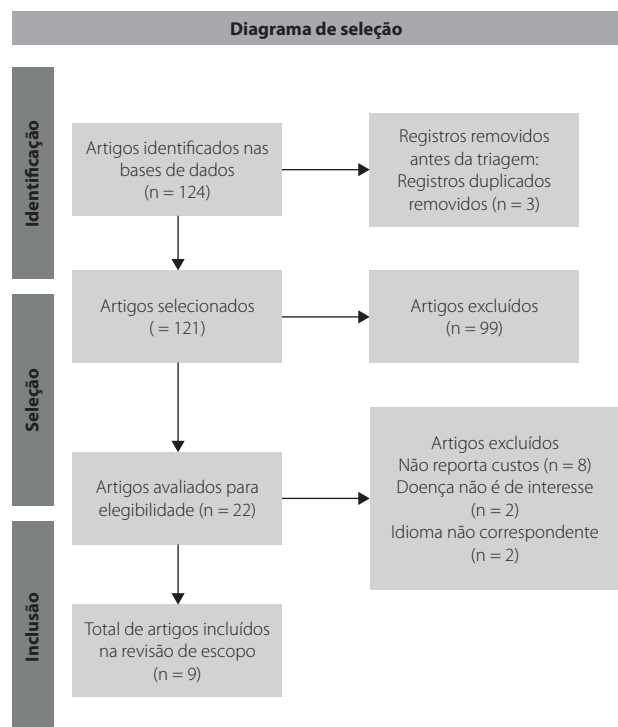


Figura 1. Diagrama de seleção dos artigos incluídos na revisão que versam sobre custos em saúde de pacientes com fibromialgia.

Os artigos selecionados foram desenvolvidos na Europa (n = 5), América do Norte (n = 3) e Ásia (n = 1). Quanto ao tipo de estudo, verificaram-se artigos que realizaram coleta de dados mista (n = 4), artigos que aplicaram somente questionário (n = 3) e ainda dois artigos que utilizaram banco de dados ou acompanhamento de pacientes. Dois artigos estavam no idioma espanhol e os demais em inglês. A principal doença associada a FM foi a depressão, que foi

identificada em todos os artigos. As demais características dos artigos incluídos podem ser visualizadas na Tabela 1.

Em relação ao tempo de diagnóstico, os artigos selecionados consideraram como o tempo entre o início dos sintomas até o seu diagnóstico concreto por parte da avaliação médica.

Com relação às comorbidades identificadas nos quatro estudos que apresentaram esses achados, Schaefer *et al.* (2016a) referiram a depressão como a mais prevalente na amostra avaliada (43,9%, n = 75), seguida de artrite (39,8%, n = 68) e ansiedade (36,8%, n = 63). Chandran *et al.* (2012) identificaram insônia e distúrbios do sono (67,9%, n = 138), depressão (57,6%, n = 117) e ansiedade (49,7%, n = 101). Knight *et al.* (2013) encontraram insônia e distúrbios do sono (46,8%, n = 79), depressão (42,0%, n = 71) e dor de cabeça (31,4%, n = 53). Por fim, Perrot *et al.* (2012) identificaram maior prevalência de ansiedade (76,1%, n = 67), insônia e distúrbios do sono (59,1%, n = 52) e depressão (45,5%, n = 40).

A Tabela 2 indica a categoria de recursos em saúde considerados nesta pesquisa (média de consultas médicas, média de hospitalizações e média de idas à emergência).

Apenas quatro artigos descreveram sobre a utilização de medicamentos pelos pacientes, observando uma prevalência de medicamentos prescritos de 62,6% (n = 107) (Schaefer *et al.*, 2016a), 89,4% (n = 51) (Lacasse *et al.*, 2016), 93,0% (n = 157) (Knight *et al.*, 2013) e 74,0% (n = 88) (Perrot *et al.*, 2012). Quanto ao uso de medicamentos sem prescrição médica, foram identificados dois artigos com prevalência de 82,5% (n = 141) (Schaefer *et al.*, 2016a) e 66,7% (n = 38) (Lacasse *et al.*, 2016) de uso pelos pacientes. Dois artigos ainda sinalizaram a utilização de vitaminas, ervas e/ou suplementos em uma porcentagem de 38% (n = 65) (Schaefer *et al.*, 2016a) e 52,6% (n = 30) (Lacasse *et al.*, 2016).

A síntese dos custos relacionados à assistência à saúde utilizados pode ser visualizada na Tabela 3.

Tabela 1. Características dos estudos sobre custos em saúde de pacientes com fibromialgia encontrados na revisão de escopo

| Referência | País | Fonte dos dados | T. avaliação (meses) | n total | Idade (M±DP) | % mulheres | n de comorbidade (M±DP) | T. diagnóstico (anos) (M±DP) |
|------------------------------------|----------|--|----------------------|---------|---------------|------------|-------------------------|------------------------------|
| Schaefer <i>et al.</i> (2016a) | EUA | Questionário e formulário <i>on-line</i> | 03 | 171 | 47,2 (13,0) | 90,6 | 4,9 (3,0) | NR |
| Chandran <i>et al.</i> (2012) | EUA | Questionário | 03 | 203 | 47,9 (10,89) | 94,6 | 4,2 (2,44) | 6,9 (6,5) |
| Lacasse <i>et al.</i> (2016) | Canadá | Entrevista telefônica | 03 | 57 | 48,41 (10,43) | 92,9 | NR | NR |
| Knight <i>et al.</i> (2013) | Alemanha | Questionário | 03 | 169 | 49,2 (9,80) | 79,9 | 2,4 (1,43) | 4,3 (3,6) |
| Vervoort <i>et al.</i> (2016) | Holanda | Questionário e prontuários | 06 | 280 | 42,6 (11,8) | 95,0 | NR | NR |
| Perrot <i>et al.</i> (2012) | França | Questionário | 03 | 88 | 55,2 (11,8) | 84,1 | 3,4 (1,8) | 3,2 (2,9) |
| Rivera <i>et al.</i> (2012) | Espanha | Entrevista e acompanhamento | 03 | 232 | 47,73 (8,61) | 98 | NR | NR |
| Sicras-Mainar <i>et al.</i> (2009) | Espanha | Prontuários médicos | 12 | 1081 | 54,2 (10,1) | 96,7 | NR | NR |
| Kim <i>et al.</i> (2013) | Coreia | Questionário e acompanhamento | 03 | 2098 | 49,93 (10,42) | 92,7 | NR | NR |

n: número; M: média; DP: desvio-padrão; NR: não relatado; T: tempo; EUA: Estados Unidos da América.

Tabela 2. Recursos em saúde utilizados por pacientes com fibromialgia por ano conforme cada artigo analisado

| Referência | País | Hospitalizações (M) | Consultas à emergência (M) | Consultas médicas (M) |
|------------------------------------|----------|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| Schaefer <i>et al.</i> (2016a) | EUA | 20 | 6,4 | 23,6 |
| Chandran <i>et al.</i> (2012) | EUA | NR | 0,2 | 19,7 |
| Lacasse <i>et al.</i> (2016) | Canadá | 4 | 0,5 | 4,6 |
| Knight <i>et al.</i> (2013) | Alemanha | 2 | NR | 19,2 |
| Vervoort <i>et al.</i> (2016) | Holanda | NR | NR | NR |
| Perrot <i>et al.</i> (2012) | França | NR | NR | 11,6 |
| Rivera <i>et al.</i> (2012) | Espanha | NR | 2,4 | 12,3 |
| Sicras-Mainar <i>et al.</i> (2009) | Espanha | NR | NR | NR |
| Kim <i>et al.</i> (2013) | Coréia | NR | NR | 14,4 |

NR: não relatado; EUA: Estados Unidos da América; M: média.

Tabela 3. Custos médicos diretos e indiretos por paciente com fibromialgia por trimestre e por ano, ajustados para dólares americanos e para o ano de 2021

| Referência | Custos Médicos Diretos (CMD) | | Custos Indiretos (CI) | | Custos Totais (CT) | | |
|------------------------------------|------------------------------|----------|-----------------------|-----------|--------------------|-------|------|
| | Trimestral | Anual | Trimestral | Anual | Anual | % CMD | % CI |
| Schaefer <i>et al.</i> (2016a) | 1.666,76 | 6.530,53 | 3.392,93 | 13.571,70 | 19.102,23 | 29,0 | 71,0 |
| Chandran <i>et al.</i> (2012)* | 2.071,56 | 8.116,59 | 6.044,07 | 24.176,28 | 32.292,87 | 25,1 | 74,9 |
| Lacasse <i>et al.</i> (2016)** | 1188,77 | 4.657,71 | - | NR | - | - | - |
| Knight <i>et al.</i> (2013) | 700,20 | 2.743,47 | 2.424,79 | 9.699,16 | 12.442,63 | 22,0 | 78,0 |
| Vervoort <i>et al.</i> (2016)*** | 826,21 | 3.237,22 | 1.575,45 | 6.301,80 | 9.269,02 | 32,0 | 68,0 |
| Perrot <i>et al.</i> (2012) | 231,40 | 925,62 | 1.973,96 | 7.895,83 | 8.821,45 | 10,5 | 89,5 |
| Rivera <i>et al.</i> (2012) | 1.395,14 | 5.580,54 | 2.306,55 | 9.226,20 | 14.806,74 | 37,6 | 62,4 |
| Sicras-Mainar <i>et al.</i> (2009) | 1.003,39 | 4.013,58 | - | NR | - | - | - |
| Kim <i>et al.</i> (2013) | 435,96 | 1.743,83 | 1.382,79 | 5.531,15 | 7.274,98 | 23,9 | 76,1 |

* Os custos diretos e indiretos eram divididos por grau de severidade (leve, moderada e grave) e, por isso, foram efetuadas soma e média dos respectivos custos.

** O estudo apresentou os dados divididos em subgrupos de recursos, por isso foram calculados apenas os recursos correspondentes aos custos médicos diretos.

*** Os custos médicos diretos foram calculados a partir da soma dos recursos e divididos por 4 para estimar o valor trimestral.

DP: desvio-padrão; NR: não relatado; %: porcentagem; CMD: custos médicos diretos; CI: custos indiretos; CT: custos totais.

Foram considerados como custos médicos diretos pelos artigos: consultas médicas, emergência, hospitalizações e medicamentos, exceto por três estudos (Chandran *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2013; Rivera *et al.*, 2012), que incluíram também os testes diagnósticos. Foi considerada como custos indiretos a perda de produtividade, exceto em dois estudos (Lacasse *et al.*, 2016; Schaefer *et al.*, 2016a), que consideraram absenteísmo e presenteísmo. Outro ainda considerou custos indiretos relacionados ao serviço profissional para atividades de rotina (babá e empregados domésticos) (Schaefer *et al.*, 2016a). Os artigos consideraram a perda de produtividade como consequência do impacto negativo da FM na qualidade de vida das pessoas, sendo caracterizada pela diminuição da capacidade funcional no trabalho, taxa de desemprego e aposentadoria por invalidez ou incapacidade (Knight *et al.*, 2013). O absenteísmo refere-se ao período de ausência laboral atribuída à incapacidade do indivíduo e o presenteísmo, ao comprometimento do desempenho no trabalho (Lacasse *et al.*, 2016; Schaefer *et al.*, 2016a).

Discussão

A análise dos artigos possibilitou traçar o perfil de custos em saúde utilizados por pacientes diagnosticados com FM, no qual foi identificado que o custo total anual do paciente variou de 7 a 32 mil dólares, e pelo menos 62% desse custo relaciona-se ao custo indireto da doença. Em relação aos custos diretos, destacam-se o número médio anual de consultas médicas, que variou de 4,6 a 23,6, o número médio de hospitalizações anuais, que variou entre 2 e 20, e o número médio anual de visitas à emergência, que variou de 0,2 a 6,4. Também verificamos maior predominância de FM no sexo feminino, com idade média de 47 a 55 anos.

As amostras das populações nos artigos selecionados eram geograficamente diversas, porém suas características demográficas e clínicas eram muito similares às de outras amostras de pacientes com FM na literatura publicada (Haviland *et al.*, 2011; van Eijk-Hustings *et al.*, 2016). Mesmo a FM não sendo considerada uma condição de maior

prevalência global, é foco de investigações por se apresentar clinicamente heterogênea e dispendiosa aos sistemas de saúde (Souza & Perissinotti, 2018). Em relação ao sexo dos pacientes, identificamos maior prevalência de FM em mulheres. Conforme Wolfe *et al.* (2018), a maior prevalência pode estar associada para além do aspecto biológico, sendo influenciada por uma sequência de vieses de diagnóstico e encaminhamentos, uma vez que a FM já é difundida como uma condição clínica predominantemente feminina. Para o autor, essas crenças podem implicar a antecipação dos médicos ao examinar, diagnosticar e encaminhar mais a FM em mulheres do que em homens (Wolfe *et al.*, 2018).

A idade do paciente com FM, o tempo de diagnóstico e o número de comorbidades são indicadores de custos de recursos em saúde. Percebeu-se que a média de idade está em consonância com o que vem sendo descrito por outros autores, dado que pode variar de 20 a 55 anos (Schaefer *et al.*, 2016b; Soni *et al.*, 2020) e que também está intimamente ligado com o sexo feminino (Marques *et al.*, 2017; Soni *et al.*, 2020). Tal dado representa a característica clínica da condição de se expressar nessa faixa e, conseqüentemente, ser a faixa etária de maior procura pelos serviços de saúde. Em relação ao tempo de diagnóstico, a média estimada em algumas pesquisas variou 4 até 10 anos de espera, corroborando os achados deste estudo (Muñoz *et al.*, 2018; Schaefer *et al.*, 2016b), destacando o quanto o diagnóstico da FM é um desafio para os profissionais da saúde, não só por sua complexidade clínica, mas pela subjetivação da dor e desconhecimento da doença, gerando encaminhamentos desnecessários e utilização exacerbada de recursos em saúde.

Os estudos indicam que os EUA é o país com a maior média de número de comorbidades, o que pode estar relacionado com o fato de possuir maior proporção de FM grave quando comparado com países europeus. Já está estabelecido que pessoas com sintomas mais severos da doença são mais prováveis de terem comorbidades (Wolfe *et al.*, 2020). Além disso, a própria prevalência da condição, que se expressa em 6,4% nos EUA, valor alto comparado com outros países (Marques *et al.*, 2017), pode estar associada a essa variável. Com relação às comorbidades identificadas nos artigos revisados, as principais doenças citadas em comum foram a depressão e a ansiedade, ambas condições de saúde mental já evidenciadas como fatores estressores que podem corroborar no desencadeamento da FM, mas ainda não são achados conclusivos (Wolfe *et al.*, 2020). A coexistência de condições psiquiátricas, antes de estabelecido o diagnóstico da FM, pode gerar confusão do parecer clínico, o que pode levar a uma interpretação inadequada da atividade da doença (Lichtenstein *et al.*, 2018).

Em relação aos recursos em saúde utilizados, o número de hospitalizações por motivo de dor devido à FM, bem como de idas ao pronto-socorro, identificou um valor

condizente com os dados de outras pesquisas (Arfuch *et al.*, 2021). Nos EUA, foi estimado que 1.727.765 pessoas foram hospitalizadas por motivo relacionado à FM durante um período de nove anos. Na maioria dos casos, o motivo de hospitalização eram as comorbidades presentes, como dor torácica inespecífica, distúrbios de humor e espondilose, distúrbios do disco intervertebral e transtornos mentais (Haviland *et al.*, 2011; Lichtenstein *et al.*, 2018). Paralelamente, outro estudo identificou a necessidade de profissionais da saúde compreenderem que alguns dos sintomas relatados por pacientes hospitalizados com dor crônica muitas vezes estão relacionados a síndromes não diagnosticadas, como a FM, e não necessariamente à causa da hospitalização, que seriam as comorbidades (Buskila *et al.*, 2001).

As consultas médicas são um dos recursos em saúde mais utilizados pelos pacientes, e supõe-se que a grande utilização de consultas pode estar relacionada com a inconsistência do reconhecimento da FM e validação dos seus sintomas, provavelmente refletindo a exploração de várias opções de tratamentos e encaminhamentos a outros profissionais da saúde (Doebel *et al.*, 2020; Halpern *et al.*, 2016). Por se tratar de uma condição crônica, exige tratamento regular e adequado às necessidades dos pacientes. Embora a maioria dos artigos não tenha trazido a especificação da classe de medicamentos utilizados, posologia e duração do tratamento, a literatura sugere que os medicamentos trazem um impacto nos custos relacionados à FM no mundo todo, portanto compreender como esse tratamento vem sendo realizado é fator importante para auxiliar gestores na elaboração de estratégias para a redução desses custos (Arfuch *et al.*, 2021; Doebel *et al.*, 2020).

Existem publicadas diretrizes clínicas com recomendações de tratamento por associações científicas, a exemplo da *Association of the Scientific Medical Societies in Germany – AWMF* (Alemanha) (Sommer *et al.*, 2017) e da *European League Against Rheumatism – EULAR* (Europa) (Macfarlane *et al.*, 2017), porém a maioria não estabelece um padrão assistencial relacionado ao manejo terapêutico. Entende-se que a dificuldade em estabelecer um tratamento está relacionada com o processo diagnóstico complexo, o número elevado de comorbidades, que confunde o parecer clínico, e a não disseminação de diretrizes clínicas para diagnóstico e tratamento, suscitando a utilização de terapia não efetiva ou inadequada e tornando a FM uma condição subtratada e subnotificada nos sistemas de saúde.

Os custos médicos diretos anuais variaram de 10,5% a 37,6% dos valores dos custos totais por paciente no presente estudo. Os resultados indicam que os EUA possuem maior sobrecarga da doença nos custos médicos diretos. Inferimos que isso pode estar relacionado à variável de acesso à assistência à saúde, na medida em que os sujeitos americanos têm maior gasto em seguros de saúde, produtos farmacêuticos e consultas especializadas, em comparação com outros países

ricos, como Reino Unido, França e Alemanha (Papanicolas *et al.*, 2018). Em relação ao tratamento da FM, norte-americanos utilizam maior taxa de medicamentos prescritos para dor; um em cada oito pacientes com FM estava recebendo opioides para terapia crônica (Liu *et al.*, 2016), muito embora opioides não sejam recomendados para o tratamento da FM devido aos seus efeitos adversos quando utilizados a longo prazo (Macfarlane *et al.*, 2017; Sommer *et al.*, 2017). De fato, mais de dois terços de pacientes diagnosticados com FM não foram tratados com um medicamento prescrito que tenha sido recomendado por diretrizes clínicas nos EUA (Liu *et al.*, 2016). A utilização de terapia inadequada acarreta maior utilização dos recursos necessários para o controle dos sintomas da FM nos EUA, acrescentando custos adicionais significativos ao custo total do tratamento.

Nos EUA, estudo identificou que pacientes com FM, avaliados durante um período de quatro anos, têm um custo médico direto de US\$ 15.759,00 (ano-base de 2004), praticamente o dobro em comparação com pacientes que não têm essa condição. Aqueles com maior gravidade dos sintomas tiveram em média US\$ 2.034,00 em custos médicos diretos mais altos durante o período (Thompson *et al.*, 2011). Estimase também que esses pacientes acarretam custos totais três vezes maiores, quando comparados com pessoas que não possuem a doença (Berger *et al.*, 2007). Na Inglaterra, 24.295 hospitalizações por motivo de FM foram computadas em um período de quatro anos (2014-2018), gerando um custo de £20.220.576. Os autores ainda analisaram a codificação de qualquer internação por motivo de FM ou mialgia de qualquer natureza e identificaram uma estimativa de 46.055 admissões, custando £44.681.540 no mesmo período (Soni *et al.*, 2020). Esses dados são importantes e revelam a importância de pensar estratégias para o aprimoramento do atendimento adequado, seguro e efetivo ao paciente com FM.

Nossos achados identificaram também o ônus socioeconômico atribuído aos custos indiretos, demonstrando superioridade em relação aos custos diretos médicos na FM. Em relação aos custos totais, os custos indiretos corresponderam a uma variação de 62,4% a 89,5%. EUA, Alemanha, Espanha e França foram os países com custos indiretos maiores associados à FM, refletindo a perda de produtividade do paciente por incapacidade funcional, a diminuição no número de horas e dias trabalhados, as altas taxas de desemprego e a retirada precoce do mercado de trabalho por motivo de invalidez (Oliveira Júnior & Ramos, 2019).

Em relação a outras doenças com perfil clínico ou prevalência semelhante, pacientes com FM utilizam mais serviços de saúde, quando comparados com pacientes diagnosticados com ansiedade (Sicras-Mainar *et al.*, 2009) e espondilite anquilosante (Boonen *et al.*, 2005), por exemplo. Além disso, foram identificados custos totais semelhantes entre pacientes com FM e artrite reumatoide, outra condição reumatológica frequente (Silverman *et al.*, 2009).

Nossos achados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista as limitações do estudo. Inicialmente, a utilização das bases de dados para a extração dos artigos pode não ter identificado outros artigos relevantes sobre o tema. Em segundo lugar, todos os artigos incluídos neste estudo coletaram dados de custos por meio de autorrelato, questionário, entrevista telefônica ou análise de prontuários, o que pode não refletir a veracidade dos resultados por algum viés recordatório, super ou subestimando os custos associados a essa condição. Nos estudos que avaliaram prontuários, pode ter havido subnotificação dos recursos em saúde utilizados pelos pacientes, visto que as análises estavam sujeitas a registros incompletos. Além disso, a não subdivisão por grupos de gravidade de dor (leve, moderada ou grave) pode extrapolar os dados reais, visto que os artigos utilizaram pacientes com diferentes graus de gravidade da doença e isso incide no aumento da frequência de utilização de recursos em saúde e, conseqüentemente, nos custos médicos diretos e indiretos.

Conclusão

Este estudo identificou maior sobrecarga de custos indiretos em relação aos custos totais de pacientes com FM. O custo anual do paciente varia de 7 a 32 mil dólares, e pelo menos 62% desse custo relaciona-se a custo indireto da doença. Em relação aos custos diretos, destacam-se o número médio anual de consultas médicas, o número médio de hospitalizações anuais, bem como o número médio anual de visitas à emergência, refletindo um panorama do modelo assistencial adotado pelos países que compuseram esta pesquisa. Há lacunas importantes, principalmente no que tange aos estudos de custos da doença, que precisam ser preenchidas com a realização de pesquisas.

Compreender a natureza desses custos é fator importante para a determinação de políticas públicas que possam diminuir o impacto econômico dessa condição nos sistemas de saúde, mas também para compreender, do ponto de vista dos pacientes, as inúmeras variáveis relacionadas ao modelo de cuidado estabelecido para essa população, destacando a necessidade de acesso a um tratamento efetivo e uma prática clínica adequada e atenta ao diagnóstico precoce, reduzindo, assim, a sobrecarga de custos indiretos nos custos totais.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por oportunizarem a realização desta pesquisa.

Referências bibliográficas

Arfuch VM, Aguilar Martín C, Berenguera A, Caballol Angelats R, Carrasco-Querol N, González Serra G, et al. Cost-utility analysis of a multicomponent intervention for fibromyalgia syndrome in primary

- care versus usual clinical practice: Study protocol for an economic evaluation of a randomised control trial. *BMJ Open*. 2021;11(2):e043562.
- Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1498-508.
- Boonen A, van den Heuvel R, van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, van der Heijde D, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):396-402.
- Buskila D, Neumann L, Odes LR, Schleifer E, Depsames R, Abu-Shakra M. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):411-7.
- Chandran A, Schaefer C, Ryan K, Baik R, McNett M, Zlateva G. The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: Results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(6):415-26.
- Doebel S, Macfarlane GJ, Hollick RJ. "No one wants to look after the fibro patient". Understanding models, and patient perspectives, of care for fibromyalgia: Reviews of current evidence. *Pain*. 2020;161(8):1716-25.
- Global Rates. Global Rates [internet]. Worldwide interest rates and economic indicators. Triami Media; 2021. Available from: <https://www.global-rates.com/en/>
- Halpern R, Shah SN, Cappelleri JC, Masters ET, Clair A. Evaluating Guideline-recommended Pain Medication Use Among Patients with Newly Diagnosed Fibromyalgia. *Pain Pract*. 2016;16(8):1027-39.
- Haviland MG, Banta JE, Przekop P. Fibromyalgia: prevalence, course, and comorbidities in hospitalized patients in the United States, 1999-2007. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 Suppl 69):S79-87.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein M, Rezende MC, Provenza JR, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(Supl 2):467-76.
- Kim SK, Kim SH, Lee CK, Lee HS, Lee SH, Park YB, et al. Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(2):311-20.
- Knight T, Schaefer C, Chandran A, Zlateva G, Winkelmann A, Perrot S. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:171-80.
- Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:168.
- Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):94-100.
- Liu Y, Qian C, Yang M. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(3):263-71.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28.
- Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(4):356-63.
- Muñoz RLS, Silva AEFV, Dantas DI, Fernandes AMBL. Itinerários terapêuticos de pessoas com fibromialgia até um centro de tratamento da dor: Um estudo qualitativo. *ABCS Health Sci*. 2018;43(3):148-55.
- Oliveira Júnior JO, Ramos JVC. Adherence to fibromyalgia treatment: challenges and impact on the quality of life. *Braz J Pain*. 2019;2(1):81-7.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:103-12.
- Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA*. 2018;319(10):1024-39.
- Perrot S, Schaefer C, Knight T, Hufstader M, Chandran AB, Zlateva G. Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: association between disease severity and OMERACT core domains. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:22.
- Peters M, et al. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. Joanne Briggs Institute; 2015. p. 1-24.
- Rivera J, Rejas-Gutiérrez J, Vallejo MA, Esteve-Vives J, De Salas-Cansado M; ICAF Group. Prospective study of the use of healthcare resources and economic costs in patients with fibromyalgia after treatment in routine medical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6 Suppl 74):31-8.
- Schaefer C, Mann R, Masters ET, Cappelleri JC, Daniel SR, Zlateva G, et al. The Comparative Burden of Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia in the United States. *Pain Pract*. 2016a;16(5):565-79.
- Schaefer CP, Adams EH, Udall M, Masters ET, Mann RM, Daniel SR, et al. Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *Open Rheumatol J*. 2016b;10:109-21.
- Sicras-Mainar A, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J. Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de la atención primaria de salud. *Aten Primaria*. 2009;41(2):77-84.
- Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM. The economic burden of fibromyalgia: Comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):829-40.
- Sommer C, Alten R, Bär KJ, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, et al. Drug therapy of fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. *Schmerz*. 2017;31(3):274-84.
- Soni A, Santos-Paulo S, Segerdahl A, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Tracey I. Hospitalization in fibromyalgia: A cohort-level observational study of in-patient procedures, costs and geographical variation in England. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2074-84.
- Souza JB, Perissinotti DMN. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *Braz J Pain*. 2018;1(4):345-8.
- Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH, Shah ND, Long KH, King S, et al. Direct Medical Costs in Patients with Fibromyalgia: Cost of Illness and Impact of a Brief Multidisciplinary Treatment Program. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(1):40-6.
- van Eijk-Hustings Y, Kroese M, Creemers A, Landewé R, Boonen A. Resource utilisation and direct costs in patients with recently diagnosed fibromyalgia who are offered one of three different interventions in a randomised pragmatic trial. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1307-15.
- Wolfe F, Ablin J, Guymer EK, Littlejohn GO, Rasker JJ. The Relation of Physical Comorbidity and Multimorbidity to Fibromyalgia, Widespread Pain, and Fibromyalgia-related Variables. *J Rheumatol*. 2020;47(4):624-31.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
- Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203755.

Determinantes da taxa de recuperação da COVID-19: um estudo de caso para o município de Belo Horizonte – MG

Determinants of the COVID-19 recovery rate: a case study for the municipality of Belo Horizonte – MG

Sinara da Silva Anastácio¹, Lídia Bolina Silveira¹, Adriano Provezano Gomes²

DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p345-55

Palavras-chave:

eficiência, COVID-19, metrópole, unidades de terapia intensiva

Keywords:

efficiency, COVID-19, metropolis, intensive care units

RESUMO

Objetivo: Analisar a evolução da eficiência da rede pública de saúde do município de Belo Horizonte no tratamento da COVID-19. **Métodos:** Foi utilizada a metodologia conhecida como Análise Envolvória de Dados em Dois Estágios, na qual o índice de eficiência do tratamento da COVID-19 pelos hospitais públicos de Belo Horizonte, obtido no primeiro estágio, foi regredido com variáveis ambientais, isto é, variáveis que estão fora do controle dos gestores municipais. **Resultados:** Enquanto os índices de eficiência relativa apresentaram comportamento descendente e oscilante ao longo do tempo, as variáveis ambientais com poder de influência nos índices de eficiência, e que tiveram sinal de coeficiente conforme o esperado, foram apenas a “Taxa de ocupação da enfermaria”, a “Taxa de ocupação da UTI” e a *dummy* de “semana com feriado”. **Conclusão:** Apesar de as hipóteses não terem sido totalmente cumpridas, observou-se que as vacinações tiveram o efeito de mudar o perfil dos internados, diminuindo a idade média deles.

ABSTRACT

Objective: To analyze the evolution of the efficiency of the public health network in the municipality of Belo Horizonte in treating Covid-19. **Methods:** The methodology known as Two-stage Data Envelopment Analysis was used, in which the efficiency index of Covid-19 treatment by public hospitals in Belo Horizonte, obtained in the first stage, was regressed with environmental variables, i.e., variables that are beyond the control of municipal managers. **Results:** While the relative efficiency indices showed a downward and oscillating behavior over time, the environmental variables with power to influence the efficiency indices, and that had a coefficient sign as expected, were only the “ward occupancy rate”, the “ICU occupancy rate” and the fictitious “week with vacation”. **Conclusion:** Although the hypotheses were not fully met, it is important to note that vaccines had the effect of changing the profile of inpatients by decreasing their average age.

Recebido em: 23/08/2021. Aprovado para publicação em: 01/12/2021.

1. Mestranda em Ciências Econômicas, Departamento de Economia, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, Brasil.

2. Doutor em Economia Aplicada; professor associado do Departamento de Economia, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Autor correspondente: Sinara da Silva Anastácio. Rua Emanuel Hoelzle, 230, Bairro Santa Cruz, Conselheiro Lafaiete, MG, Brasil. CEP: 36.407-350. Telefone: (31) 99680-3460. E-mail: sinaraanastacio@gmail.com

Introdução

Diagnosticados inicialmente como pneumonia grave de etiologia desconhecida, os primeiros casos de COVID-19 apareceram em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. Um pouco mais tarde, por meio de amostras respiratórias dos pacientes acometidos pela doença, detectou-se a presença do coronavírus SARS-CoV-2, identificado como o agente causador da COVID-19 (Estevão, 2020). Sua rápida propagação em todo o mundo levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar, em 30 de janeiro de 2020, situação de emergência em saúde pública de importância internacional e, em 11 de março, pandemia mundial (Opas, 2021). Em 26 de fevereiro do mesmo ano, o primeiro caso nacional foi confirmado no município de São Paulo – SP, assim como a primeira morte, em 17 de março (Brasil, 2021d).

No início da crise sanitária, o Brasil empregou importantes medidas para frear o vírus, como a ampliação da capacidade de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS), habilitação de leitos de UTI para pacientes infectados, contratação de médicos e reorientação dos protocolos de saúde e prestação de serviços. Contudo, sem uma política nacional coordenada, os próprios gestores estaduais e municipais tiveram de se organizar para combater o espalhamento do novo coronavírus SARS-CoV-2. O descompasso entre as estratégias para “achatar a curva” e “aumentar a capacidade do sistema” aumentou à medida que as dificuldades para expandir a infraestrutura foram surgindo (Cimini *et al.*, 2020).

De acordo com um estudo feito por Leng e Lemahieu (2021), o Brasil foi o país que pior gerenciou a pandemia de COVID-19. A análise se deu pelo período de 43 semanas após o centésimo caso de COVID ter sido confirmado, em 116 nações. A Nova Zelândia, país que rapidamente fechou suas fronteiras, registrou 2.299 casos e 25 mortes da doença desde o início da pandemia, em uma população de cerca de 5 milhões de pessoas. Esse resultado, segundo um estudo da ONG Transparência Internacional (2020), está fortemente ligado à transparência do governo no combate à doença. Num *ranking* de melhor percepção de corrupção, com 180 países, a Nova Zelândia ficou em primeiro lugar. De acordo com os analistas da organização, os países com menor nível de corrupção foram os que melhor gerenciaram as crises econômica e sanitária durante a pandemia de COVID-19. O Brasil ficou na 94ª posição do *ranking*.

Belo Horizonte, capital de Minas Gerais, registrou o início da transmissão comunitária da COVID-19 no dia 17 de março de 2020, quando havia 10 casos confirmados. Nesse momento, a prefeitura do município instalou um Comitê de Enfrentamento da COVID-19 para assessorar sua tomada de decisões. De imediato, as aulas nas Escolas Municipais foram suspensas e, no dia 20 de março de 2020, decretou-se o fechamento do comércio (Guimarães *et al.*, 2020). Também foram adotadas algumas estratégias para minimizar as perdas

humanas durante a pandemia, e as principais foram: as ações de segurança alimentar, a partir do aumento do número de refeições oferecidas em restaurantes populares; a distribuição de máscaras de proteção facial em favelas, vilas e aglomerados; a testagem de cidadãos em postos de fiscalização sanitária; e o acolhimento de idosos e indivíduos em situação de rua com sintomas ou confirmação de COVID (Belo Horizonte, 2021b).

Mesmo com essas medidas, contudo, o município se destacou pelo número de mortes relacionadas à doença respiratória. Até o mês de abril de 2021, a capital mineira ocupava o oitavo lugar do *ranking* de municípios com maior número de óbitos no Brasil (Brasil, 2021c), o que está relacionado, principalmente, com sua alta densidade populacional, que facilita a propagação de viroses transmitidas pelo ar (Melo, 2020). Dessa forma, a presente pesquisa se propõe a responder às seguintes perguntas: No município de Belo Horizonte – MG, a eficiência ao tratar pacientes com COVID-19 melhorou ao longo do tempo? Variáveis ambientais tiveram o poder de influenciar nos níveis de eficiência? É esperado que os hospitais públicos de BH tenham se aperfeiçoado ao tratar pacientes com COVID, de modo a aumentar o índice de eficiência. Além disso, acredita-se que a prática de isolamento social, a realização de testes para detecção do coronavírus, a disponibilidade de leitos específicos para pacientes com COVID e a vacinação da população tenham afetado positivamente a eficiência semanal no tratamento de pacientes internados com COVID.

No contexto específico da pandemia do coronavírus SARS-CoV-2, ainda existem poucas publicações que utilizaram a metodologia *Data Envelopment Analysis* (DEA). Zampieri *et al.* (2020) sugerem o uso do método DEA em estudos no âmbito da COVID-19 para, principalmente, avaliar o desempenho das unidades de terapia intensiva (UTIs) utilizadas no tratamento dos pacientes. Para os autores, avaliar a eficiência das UTIs se justifica, porque é mais fácil e mais barato melhorar o desempenho e aumentar o giro de leitos do que criar um novo leito de UTI, uma vez que é preciso levar em conta todos os investimentos iniciais, de pessoal e materiais, além dos custos relacionados aos medicamentos. Uma UTI considerada eficiente é aquela que presta cuidados que resultem em uma taxa de mortalidade inferior à estimada (em função da gravidade dos pacientes), preferivelmente utilizando menos recursos (Power & Harrison, 2014; Salluh & Soares, 2014).

Aroeira *et al.* (2020), usando o número de leitos de UTI entre suas variáveis de *input* no modelo DEA-VRS, buscaram avaliar a eficiência gerencial e clínica dos hospitais do SUS no tratamento à COVID-19 nos municípios brasileiros. Eles usaram dados disponíveis até o óbito de número 100.000 no país e chegaram ao resultado de que, na média, os 437 municípios analisados da amostra possuem melhores índices de eficiência clínica (0,76) do que gerencial (0,65). Desses municípios, 38% apresentaram alta eficiência gerencial e clínica no tratamento à COVID-19, enquanto outros 29% tiveram baixa

eficiência gerencial e clínica. Além disso, demonstrou-se que 62% dos municípios possuem grandes chances de melhorar a eficiência gerencial ou clínica de seus hospitais públicos.

Outro estudo feito para o Brasil foi desenvolvido por Ferraz *et al.* (2021). Utilizando DEA, os autores criaram um Índice COVID para verificar se as estruturas hospitalares em 543 microrregiões brasileiras são adequadas para lidar com a COVID-19. Eles analisaram a eficiência da estrutura dos hospitais públicos e privados durante a pandemia utilizando cinco *inputs* (respiradores, UTIs, camas hospitalares, médicos e enfermeiros) e dois *outputs* (número de pessoas infectadas e número de mortes causadas pelo coronavírus). Os resultados mostraram que as estruturas hospitalares das microrregiões mais pobres foram as menos eficientes, embora o pico da COVID-19 tenha ocorrido nas microrregiões mais ricas. Esses achados sugerem que a heterogeneidade das estruturas hospitalares das microrregiões segue os padrões de desigualdades socioeconômicas.

Esses estudos fizeram avaliações relacionadas à pandemia do coronavírus SARS-CoV-2, apresentando o nível de eficiência das regiões em combater a evolução da doença, considerando os seus recursos. A particularidade do presente estudo é o cálculo da eficiência ao longo do tempo para um mesmo local, Belo Horizonte – MG, além de medir o impacto das variáveis ambientais nessa eficiência. O principal objetivo deste trabalho é calcular a evolução da eficiência semanal da rede pública de saúde do município de Belo Horizonte – MG no tratamento da COVID-19. Já objetivos específicos são: calcular e analisar os índices de eficiência das semanas epidemiológicas de BH no tratamento da COVID pela rede pública municipal e determinar se certas condições ambientais influenciam o nível de eficiência semanal no combate à COVID.

Métodos

Para atingir os objetivos do presente trabalho, será utilizada a metodologia conhecida como Análise Envolvória de Dados em Dois Estágios (Simar & Wilson, 1998; 2002; 2007), que será detalhada nos tópicos a seguir.

Primeiro estágio: Data Envelopment Analysis (DEA)

O método DEA, desenvolvido por Charnes *et al.* (1978) a partir do índice de eficiência de Farrel (1957), consiste em um modelo matemático não paramétrico no qual as unidades tomadoras de decisões (*Decision Making Units* – DMUs) que produzem os mesmos *outputs* por meio dos mesmos *inputs* são comparadas entre si.

Considerando-se que existam k insumos e m produtos para cada n DMU, é possível construir duas matrizes: 1) matriz X ($k \times n$) de insumos; e 2) matriz Z ($m \times n$) de produtos. Os insumos e produtos devem ser não negativos e pelo menos um deles diferente de zero. A eficiência é calculada usando um peso μ para os insumos e v para os produtos, de forma que μ' é uma matriz de peso dos insumos da ordem ($k \times 1$) e v' é a

matriz dos pesos dos produtos ($m \times 1$). Com isso, a eficiência (E_i) é definida como a razão entre o produto e os insumos, e para a i -ésima DMU tem-se (Ervilha *et al.*, 2013):

$$E_i = \frac{\mu' y_i}{v' x_i} = \frac{\mu_1 y_{1i} + \mu_2 y_{2i} + \dots + \mu_k y_{ki}}{v_1 x_{1i} + v_2 x_{2i} + \dots + v_m x_{mi}}, \quad (1)$$

Essa medida de eficiência pressupõe que o mesmo conjunto de pesos será aplicado em todas as DMUs, porém, como as DMUs podem estabelecer valores para os insumos e produtos de modos diferentes, os pesos adotados podem variar. O ideal seria estabelecer um problema que permita que cada DMU adote o conjunto de pesos mais favorável para si (Ervilha *et al.*, 2013). Para estabelecer esses pesos ótimos, cria-se um problema de programação matemática, que, ao ser linearizado, resulta no modelo conhecido como Modelo dos Multiplicadores. Assim, a eficiência da i -ésima DMU, considerando o pressuposto de retornos variáveis à escala e à orientação produto, é dada por (Mello *et al.*, 2005):

$$\text{MIN } vx_i + v^*$$

sujeito a:

$$\begin{aligned} \mu y_j - vx_j &\leq 0 \\ \mu y_i &= 1 \\ \mu, v &\geq 0, \end{aligned} \quad (2)$$

em que a medida de eficiência técnica ($\frac{1}{vx_i}$) varia entre 0 e 1; x_j é a quantidade de insumos j utilizada pela DMU j ; y_j é a quantidade de produto utilizada pela DMU j ; μ é o peso do insumo j ; e v é o peso do produto j . A variável v^* é o fator de escala; se seu sinal for negativo, há retornos decrescentes de escala; se é positivo, denota retornos crescentes de escala; e se a variável for nula, há retornos constantes de escala (Mello *et al.*, 2005).

Por meio da dualidade em programação linear, é possível chegar ao Modelo Envelope a partir de (2). A eficiência da i -ésima DMU, considerando a pressuposição de retornos variáveis à escala e orientação produto, é dada por (Mello *et al.*, 2005):

$$\text{MAX}_{\lambda} \lambda$$

sujeito a:

$$\begin{aligned} -\phi y_i + Y\lambda - S^+ &= 0 \\ x_i - X\lambda - S^- &= 0 \\ N_1 \lambda &= 1 \\ \lambda &\geq 0 \\ S^+, S^- &\geq 0, \end{aligned} \quad (3)$$

em que a medida de eficiência técnica $1/vx_i$ varia entre 0 e 1; N_1 é um vetor ($n \times 1$) de algarismos unitários que torna a superfície de planos convexa. S^+ representa a folga para a restrição do r -ésimo *output* e S^- representa a folga para a restrição do i -ésimo *input*. O parâmetro λ é um vetor ($n \times 1$), cujos valores são calculados de forma a obter a solução ótima: para uma propriedade eficiente, os valores de λ serão zero; e para uma propriedade ineficiente, os λ s serão os pesos das propriedades que são *benchmarks*.

Embora os dois modelos cheguem ao mesmo resultado no que diz respeito à eficiência relativa, a versão primal enfatiza os multiplicadores virtuais μ e ν , enquanto a versão dual enfatiza as folgas e a relação entre a unidade avaliada com as demais. Neste trabalho, para calcular os escores de eficiência, cada DMU representará uma semana epidemiológica do município de Belo Horizonte – MG.

Detecção de outliers

Dada a alta sensibilidade da análise envoltória de dados à presença de outliers e erros de amostra, observações muito discrepantes na amostra podem afetar criticamente os resultados. O estimador *leverage*, desenvolvido por De Sousa e Stošić (2005), combina os métodos *jackknife* e *bootstrap* para fazer uma análise de outliers específica para métodos DEA. Ele é calculado para cada DMU (semana epidemiológica) com o intuito de captar a influência global que ela tem sobre todas as outras DMUs (fronteira) ao ser retirada da amostra. O estimador *leverage* para a *j*-ésima DMU é especificado na expressão 4:

$$l_j = \sqrt{\frac{\sum_{k=1, k \neq j}^k (\Phi_{kj} - \Phi_k)^2}{K - 1}} \tag{4}$$

em que $0 \leq l_j \leq 1$; $k = 1$ são as DMUs; j é a DMU removida; e Φ_k são os índices de eficiência. Quando a DMU j em análise está dentro da fronteira delimitada, obtém-se $(\Phi_{kj} - \Phi_k) = 0$, e, então $l_j = 0$, denotando a não influência da observação em questão. Caso a DMU tenha influência extrema, sua remoção faz com que todas as outras apresentem valor do índice de eficiência igual a 1, isto é $\sum_{k=1, k \neq j}^k (\Phi_{kj} - \Phi_k) = K - 1$, de forma que $l_j = 1$.

Para considerar uma DMU como outlier, De Sousa e Stošić (2005) sugerem como valor crítico um múltiplo da média global do *leverage*, $(\tilde{l}_0) = c\bar{l}$, em que $c = 2$ ou 3 , ou um ponto de corte de $(\tilde{l}_0) = 0,02$. Dessa forma, neste trabalho, as semanas epidemiológicas com *leverage* acima de 0,02 serão retiradas da amostra.

Fronteira invertida

Para contornar o problema da baixa discriminação em DEA, Yamada *et al.* (1994) e Entani *et al.* (2002) desenvolveram a abordagem da fronteira invertida, que possibilita, após alguns cálculos, que todas as DMUs sejam ordenadas por seus escores de eficiência. Nessa técnica, após a fronteira DEA clássica ter sido desenvolvida, cria-se uma nova fronteira com as DMUs de piores práticas gerenciais (fronteira ineficiente), que é construída trocando os *outputs* do modelo DEA original pelos seus *inputs*, e vice-versa (Silveira *et al.*, 2012). Com os resultados das duas fronteiras, é possível construir o índice de eficiência agregado (Equação 5) (Mello *et al.*, 2008), que consiste na média aritmética entre a eficiência em relação à fronteira original e a ineficiência em relação à fronteira invertida.

$$Eficiência\ composta = \frac{Eficiência\ padrão + (1 - Eficiência\ invertida)}{2} \tag{5}$$

Para normalizar esse índice e criar uma medida que varie entre 0 e 1, basta dividir cada valor calculado pelo maior índice encontrado (Equação 6). Isso implica que, para que uma DMU tenha um bom resultado na eficiência composta, ela precisa ter um bom desempenho na fronteira original e na fronteira invertida (Paixão *et al.*, 2019).

$$Eficiência\ composta^* = \frac{Eficiência\ composta}{Valor\ Máximo\ da\ Eficiência\ Composta} \tag{6}$$

Segundo estágio: determinantes da eficiência

Como os níveis de eficiência calculados pelo método DEA podem ser afetados por fatores que estão fora do controle direto dos tomadores de decisão, a forma mais simples de relacioná-los seria por meio de uma regressão por Mínimos Quadrados Ordinários (MQO) ou por *Tobit*. Simar e Wilson (2007), contudo, demonstraram que utilizar um estimador de máxima verossimilhança seria pouco eficiente em resolver os problemas de correlação serial do termo de erro, assim como entre as variáveis de insumo e produto do método DEA com as variáveis ambientais do segundo estágio. Para gerar estimadores robustos e consistentes, é preciso introduzir na regressão do segundo estágio o procedimento de *bootstrap*, ou seja:

$$\tilde{\Phi}_i = \beta_i z_i + \varepsilon_i \tag{7}$$

em que $\tilde{\Phi}_i$ é o índice-*bootstrap* de eficiência corrigida, β_i é o vetor de parâmetros que captam o efeito marginal das variáveis de ambiente sobre o nível de eficiência z_i , são as variáveis ambientais, de experiência e de dotação (*background*) e ε_i é o termo de erro. Esse índice permite a correta verificação da influência das variáveis ambientais (z_i) sobre o nível de eficiência, uma vez que z_i não está correlacionada com as variáveis de insumos e produtos.

O algoritmo utilizado neste trabalho cria uma regressão do índice-*bootstrap* de eficiência corrigida, $\tilde{\Phi}_i$ em relação às variáveis de ambiente z_i , e à inferência estatística sobre os β_i s. Conhecido como Algoritmo #1, ele corrige a correlação serial entre o resíduo do índice de eficiência e o termo de erro da regressão, bem como a correlação entre as variáveis ambientais e termo de erro com as variáveis do primeiro estágio. Os passos para estimar o segundo estágio são detalhados a seguir (Simar & Wilson, 2007):

1. Usando os dados originais de $L_{N(x,y)}$ $i = \{x_i, y_i, i = 1, \dots, n\}$, são calculados os índices de eficiência $\hat{\Phi}_i = \hat{\Phi}(x_i, y_i | \hat{P}) \forall i = 1, \dots, n$ pelo método DEA. Para levar em consideração a correção de viés do índice de eficiência, utiliza-se $\hat{\Phi}_i$.
2. Usando o método de máxima verossimilhança, é obtida a estimativa $\hat{\beta}$ do verdadeiro β , assim como a estimativa $\hat{\sigma}_\varepsilon$ de σ_ε na regressão truncada de $\hat{\Phi}_i$ em z_i em $\hat{\Phi}_i = \beta_i z_i + \varepsilon_i \geq 1$.

3. Repetem-se os três próximos passos B vezes para obter um conjunto de estimadores bootstrap: $A = \{(\hat{\beta}^*, \hat{\sigma}_\varepsilon^*)\}_{b=1}^B$.
4. Para cada $i = 1, \dots, n$, extraem-se os resíduos $N(0, \sigma_\varepsilon)$ a partir da distribuição truncada à esquerda em $1 - \beta_i z_i$.
5. Para cada $i = 1, \dots, n$, calcula-se $\hat{\Phi}_i^* = \beta_i z_i + \varepsilon_i$.
6. Para encontrar os valores $(\hat{\beta}^*, \hat{\sigma}_\varepsilon^*)$, faz-se uso da máxima verossimilhança ao estimar a regressão truncada de Φ_i^* em z_i .
7. Os valores bootstrap de A e as estimativas originais de $(\hat{\beta}, \hat{\sigma}_\varepsilon)$ são utilizados para construir os intervalos de confiança de β e σ_ε .

Ao empregar esse procedimento, é obtida uma medida mais precisa da influência das variáveis ambientais na eficiência das semanas epidemiológicas ao tratar a COVID.

Seleção e tratamento de variáveis

Para trabalhos que tratam da oferta de serviços públicos de saúde voltados para o tratamento da COVID-19, Zampieri *et al.* (2020) recomendam que a eficiência no tratamento da doença seja medida pela capacidade que as UTIs têm de recuperar seus pacientes. No presente trabalho, além dos leitos em UTIs, foram considerados também os de enfermaria, que se diferenciam, basicamente, pelo estado de saúde dos pacientes que neles se internam; se o indivíduo chegar ao hospital em estado crítico, vai direto para a UTI, onde é monitorado 24 horas por dia e recebe respiração mecânica (Cabral, 2020).

Segundo Kohl *et al.* (2019), as variáveis de *input* mais utilizadas em estudos de saúde são leitos, equipe médica e enfermeiros, enquanto para *output* são os pacientes atendidos, o total de casos e o número de pacientes internados. Seguindo essa linha e considerando a disponibilidade de dados, as variáveis utilizadas para a obtenção da fronteira de eficiência das semanas epidemiológicas de Belo Horizonte são resumidas na Tabela 1.

Os dados da prefeitura de BH vieram dos Boletins Epidemiológicos publicados no *site* do município (Belo Horizonte, 2021a), enquanto as informações sobre as altas dos pacientes internados com COVID-19 vieram do portal Open do Datasus (Brasil, 2021b).

Dado que a UTI é mais essencial para o suporte da vida dos pacientes, ao rodar o modelo DEA, foram utilizados os seguintes julgamentos de valor nas restrições aos pesos: i) A variável “Número de leitos de UTI disponíveis” é mais relevante que o “número de leitos de enfermaria disponíveis”; ii) O “Número de pacientes internados em UTI” é mais relevante que o “número de pacientes internados em enfermarias”; e iii) O “Número de pacientes internados em UTI que receberam alta” é mais relevante que o “Número de pacientes internados em enfermarias que receberam alta”. Portanto, considerando a equação (2), as restrições possuem a seguinte especificação: i) $v_1 \geq v_2$; ii) $v_3 \geq v_4$; e iii) $\mu_1 \geq \mu_2$.

Ressalta-se que foram considerados três pontos ao organizar os dados para os modelos: i) Após uma pessoa ser infectada pelo coronavírus SARS-CoV-2, ela demora, em média, cinco dias para apresentar os primeiros sintomas da doença (período de incubação) (Brasil, 2021c); ii) Após surgirem os primeiros sintomas, uma pessoa que precisa se internar procura um hospital, em média, sete dias depois (Belo Horizonte, 2021a); iii) Depois de internado, o paciente leva um tempo para receber alta, e isso depende do estado de saúde em que ele chegou ao hospital e da eficácia do tratamento. Quanto ao terceiro ponto, a base de dados permite inferir o tempo individual que cada paciente demora para receber alta, então, para medir a eficiência que os insumos de uma semana tiveram ao recuperar um determinado paciente, a contagem das recuperações é com base na data da internação. Isso possibilitará que sejam medidos os efeitos que os insumos de uma semana tiveram na recuperação dos seus pacientes, independentemente do momento do tempo em que eles receberam alta.

Como as eficiências podem estar associadas a fatores que estão fora do controle dos municípios, o modelo a seguir (segundo estágio) se propõe a verificar os seus determinantes. A Tabela 2 apresenta as variáveis utilizadas, assim como o sinal esperado e sua fonte.

Os dados que vieram da prefeitura de BH foram retirados dos boletins epidemiológicos do município (Belo Horizonte, 2021a), enquanto os dados sobre vacinação vieram do portal Open Datasus, vinculado ao Ministério da Saúde (Brasil,

Tabela 1. Variáveis utilizadas na construção do índice de eficiência (primeiro estágio)

| Variáveis Inputs | Fonte |
|--|------------------|
| (X1) Número de leitos de UTI disponíveis para pacientes com COVID-19 | Prefeitura de BH |
| (X2) Número de leitos de enfermaria disponíveis para pacientes com COVID-19 | Prefeitura de BH |
| (X3) Número de pacientes internados em UTI com COVID-19 | Prefeitura de BH |
| (X4) Número de pacientes internados em enfermarias com COVID-19 | Prefeitura de BH |
| Variáveis Outputs | Fonte |
| (Y1) Número de pacientes internados em UTI com COVID-19 que receberam alta | Open Datasus |
| (Y2) Número de pacientes internados em enfermarias com COVID-19 que receberam alta | Open Datasus |

Fonte: Elaboração própria

Tabela 2. Variáveis utilizadas na estimação dos determinantes da eficiência (segundo estágio)

| Código | Variável Dependente | Sinal Esperado | Fonte |
|-------------------------------|---|----------------|-------------------------|
| y | Índice de Eficiência | | 1º estágio |
| Variáveis Explicativas | | | |
| x1 | Número de testes de COVID realizados (PCR) | + | Prefeitura de BH |
| x2 | Número de testes de COVID realizados (teste rápido) | + | Prefeitura de BH |
| x3 | Taxa de ocupação da enfermaria | - | Prefeitura de BH |
| x4 | Taxa de ocupação da UTI | - | Prefeitura de BH |
| x5 | Fiscalização sanitária (pessoas avaliadas em veículos) | + | Prefeitura de BH |
| x6 | Fiscalização sanitária (pessoas avaliadas nas estações de integração) | + | Prefeitura de BH |
| x7 | Atendimento pelo SAMU aos casos suspeitos de COVID | + | Prefeitura de BH |
| x8 | Índice de isolamento | + | Prefeitura de BH |
| x9 | Número de vacinados pela 1ª dose da vacina contra a COVID-19 | + | Open Datasus |
| x10 | Número de vacinados pela 2ª dose da vacina contra a COVID-19 | + | Open Datasus |
| x11 | Gastos com vigilância epidemiológica | + | Portal da Transparência |
| x12 | Semana com Feriado (<i>dummy</i>) | - | Feriados |

Fonte: Elaboração própria.

2021b). As informações sobre a variável “Gastos com vigilância epidemiológica” vieram do Portal da Transparência (Brasil, 2021a), e as referentes aos feriados, do *site* Feriados (2021).

Considerando o período de incubação do vírus causador da COVID-19 e o tempo que os acometidos pela doença demoram para procurar um hospital, algumas variáveis no segundo estágio foram adiantadas em duas semanas. Esse procedimento se justifica porque, em média, um paciente que contraiu o vírus demora duas semanas para dar entrada no hospital para ser internado. Com isso, para ser possível medir o efeito que as ações possuem nas eficiências (que são baseadas nas internações), as seguintes variáveis foram adiantadas: “Índice de isolamento”, “Número de vacinados pela 1ª dose da vacina contra a COVID-19”, “Gastos com vigilância epidemiológica” e “Semana com Feriado (*dummy*)”. As demais variáveis não foram alteradas, pois tinham efeito imediato sobre o número de internações.

Elucida-se que a definição dos sinais esperados para a regressão se deu com base no efeito que determinada variável teria sobre as internações; isso porque, quanto mais lotados os leitos, menor a taxa de recuperados, pois nem todos os leitos possuem ventiladores – aparelhos essenciais para a estabilização de pacientes em casos graves. O período de estudo será entre a semana epidemiológica número 19 de 2020 e a semana 18 de 2021. Para facilitar a explicação dos resultados, a semana epidemiológica 19 de 2020 será considerada a semana de estudo número 1, a semana 20 de 2020, a semana de estudo 2, e assim por diante.

Resultados

O procedimento para detectar *outliers*, desenvolvido por De Sousa e Stošić (2005), indicou que a maior parte das semanas

epidemiológicas apresenta valor 0 para a estimativa *leverage*, o que demonstra que elas não enviam as estimativas de eficiência. Apenas a DMU 8 apresentou *leverage* maior do que 0,02, sendo essa considerada um *outlier*. Após ela ter sido excluída da amostra, os índices de eficiência foram calculados pelo método DEA de orientação *output* e retornos variáveis à escala. Em seguida, efetuou-se o procedimento para chegar aos índices de eficiência compostos normalizados. A síntese dos resultados se encontra na Tabela 3.

Das 52 DMUs, a maioria das que apresentaram escore de eficiência abaixo de 0,6 se encontravam entre as semanas de estudo número 11 e 26, enquanto aquelas com eficiência

Tabela 3. Distribuição dos municípios segundo intervalos de índices de eficiência compostos normalizados*

| Especificação | Número de DMUs com a dada eficiência |
|----------------------|--------------------------------------|
| Eficiência (E) < 0,1 | 0 |
| 0,1 < E < 0,2 | 0 |
| 0,2 < E < 0,3 | 7 |
| 0,3 < E < 0,4 | 7 |
| 0,4 < E < 0,5 | 6 |
| 0,5 < E < 0,6 | 2 |
| 0,6 < E < 0,7 | 6 |
| 0,7 < E < 0,8 | 6 |
| 0,8 < E < 0,9 | 9 |
| 0,9 < E < 1,0 | 8 |
| E = 1 | 1 |
| Total | 52 |

Fonte: Elaboração própria a partir de saída do R.

*Exclusive a semana epidemiológica 26, identificada como *outlier*.

acima de 0,8, em sua maioria, aglomeraram-se entre as semanas de estudo números 27 e 37, isto é, no final do ano de 2020 e começo de 2021. A evolução completa da eficiência pode ser observada na Figura 1, juntamente com a idade dos pacientes internados com COVID-19.

Como a eficiência pode ser afetada por fatores que estão fora do controle dos gestores, estes foram regredidos com variáveis ambientais, a partir do algoritmo #1 de Simar e Wilson (2007), com a realização de 2.000 repetições no *bootstrap*. Os resultados para o segundo estágio são apresentados na Tabela 4.

A influência do ambiente sobre a eficiência das semanas epidemiológicas de Belo Horizonte no tratamento da COVID-19 pode ser constatada pela significância das variáveis “Taxa de ocupação da enfermaria”, “Taxa de ocupação da UTI”, “Fiscalização Sanitária (pessoas avaliadas em veículos)”, “Fiscalização sanitária (pessoas avaliadas nas estações de integração)”, “Número de vacinados pela 2ª dose da vacina contra a COVID-19”, “Gastos com vigilância epidemiológica” e “Feriados”. A estimação se deu por um modelo Linear-log e, ao interpretar os resultados estatisticamente significantes e com sinal de acordo com o esperado, tem-se que: i) se ocorrer uma variação relativa de 1% na taxa de ocupação das enfermarias, haverá diminuição absoluta de 0,018759 no escore de eficiência; ii) uma variação relativa de 1% na taxa de ocupação na enfermaria diminui 0,0073980 no escore de eficiência; e iii) se a semana tiver feriado, a eficiência se reduz, em média, 0,0013656 pontos.

A hipótese para o segundo estágio era de que a prática de isolamento social, a realização de testes para a detecção do coronavírus, a disponibilidade de leitos específicos para pacientes com COVID e a vacinação da população afetariam

positivamente a eficiência semanal no tratamento de pacientes internados com COVID. Dessas expectativas, três foram cumpridas, sugerindo que: i) os feriados propiciam maior taxa de internações e consequente diminuição da recuperação; ii) o aumento na taxa de ocupação das UTIs e enfermarias diminui a eficiência do tratamento da COVID.

Discussão

No começo da pandemia, a idade média dos internados, comparando com os meses que vieram a seguir, era baixa. Uma queda notória nessa medida foi observada a partir da semana de estudo 41, que se relaciona, principalmente, ao início das vacinações contra a COVID-19, na semana 38 (Figura 1). A população de Belo Horizonte começou a ser imunizada no dia 18 de janeiro de 2021, sendo o grupo prioritário constituído por idosos – em ordem decrescente de idade –, profissionais da saúde e povos indígenas, quilombolas e ribeirinhos (Belo Horizonte, 2021). A queda na idade média dos internados se deu, portanto, porque os mais velhos, que comumente são internados por complicações relacionadas à COVID-19, estavam entre os primeiros a serem vacinados.

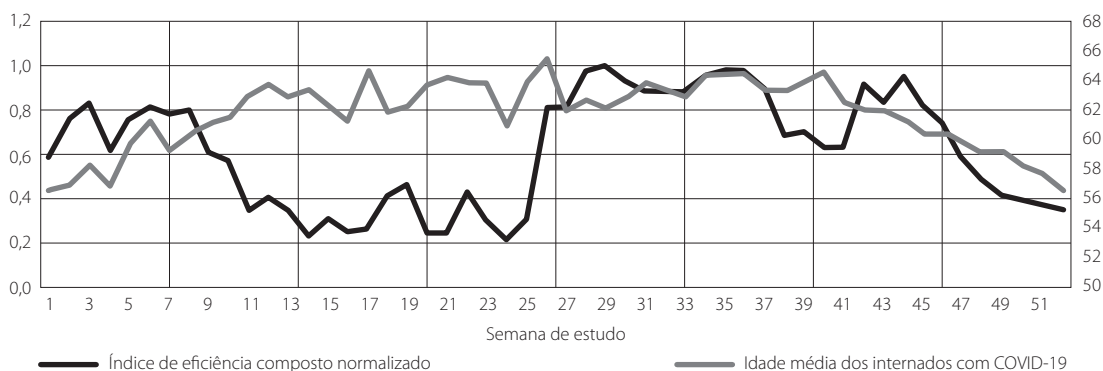
Segundo um boletim publicado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (2021), houve processo de “rejuvenescimento” da pandemia no Brasil. Entre a primeira semana epidemiológica de 2021 e a décima quarta, a faixa etária dos jovens entre 20 e 29 anos é a que teve o maior aumento das mortes por COVID-19: 1.081%. Já em relação ao número de novos casos, o maior crescimento se deu nas idades de 40 a 49: 1.173%. As aglomerações são apontadas como o principal fator de contágio dos jovens durante a quarentena.

Tabela 4. Determinantes da eficiência das semanas epidemiológicas de Belo Horizonte

| Variáveis | Coefficiente | Desvio-padrão |
|---|---------------|---------------|
| Intercepto | -1.228230706* | 1.673506999 |
| Número de testes de COVID realizados (PCR) | 0.264772251 | 0.084934891 |
| Número de testes de COVID realizados (teste rápido) | 0.089114965 | 0.059619922 |
| Taxa de ocupação da enfermaria | -1.187591977* | 0.562110063 |
| Taxa de ocupação da UTI | -0.739804747* | 0.505018923 |
| Fiscalização sanitária (pessoas avaliadas em veículos) | -0.033532255* | 0.012491629 |
| Fiscalização sanitária (pessoas avaliadas nas estações de integração) | -0.028680939* | 0.011977905 |
| Atendimento pelo SAMU aos casos suspeitos de COVID | 0.198215871 | 0.119948289 |
| Índice de isolamento | 10.17472564 | 2.56667003 |
| Número de vacinados pela 1ª dose da vacina contra a COVID-19 | 0.033183728 | 0.015611753 |
| Número de vacinados pela 2ª dose da vacina contra a COVID-19 | -0.035350845* | 0.018144452 |
| Gastos com vigilância epidemiológica | -0.365940952* | 0.107912341 |
| Semana com Feriado (<i>dummy</i>) | -0.136560349* | 0.07495577 |

Fonte: Elaboração própria a partir da saída do R.

* Significativa a 1%.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Evolução do índice de eficiência técnica composto normalizado e da idade dos internados

Durante o período analisado pela presente pesquisa, o maior nível de isolamento foi de 51,90%, que é abaixo do nível ideal (70%). Segundo Croda (2021), “só acima de 60% que tem a taxa de contágio abaixo de 1 com queda lenta e progressiva. Com 50%, não tem aceleração, mas não tem redução. É estabilidade com platô elevado”. Na média, Belo Horizonte apresentou uma taxa de isolamento de 46,99%, atingindo valor mínimo de 44,30%.

Como os jovens costumam ter menos comorbidades, a evolução da COVID-19 nessa parcela da população se dá de forma lenta em casos graves e fatais, de forma que eles ficam mais tempo na UTI e podem tornar a fila de espera para esse tipo de leito maior (Fiocruz, 2021). O boletim da Fiocruz ainda alerta para o aumento da taxa de letalidade da doença. Segundo os pesquisadores da fundação, até o início do ano, o índice girava em torno de 2%, em março subiu para 3% e no começo de abril alcançou 4,5%. A partir dessas estatísticas, infere-se que a mudança de perfil dos internados pode ter sido uma das causas da diminuição da eficiência em salvar pacientes com COVID nas semanas finais do estudo.

A hipótese deste trabalho era de que os hospitais públicos de BH se aperfeiçoariam no tratamento da COVID-19, de forma que os índices de eficiência semanais aumentariam com o tempo. Contudo, esse padrão não foi observado. Considerando a trajetória completa do índice de eficiência, as medidas relativamente altas no primeiro 1/4 do estudo podem estar relacionadas ao baixo número de internados no começo da pandemia. Já a diminuição da eficiência no segundo 1/4, por sua vez, pode ter sido consequência do aumento da demanda por internações, que chegou até mesmo a sobrecarregar os hospitais em alguns momentos.

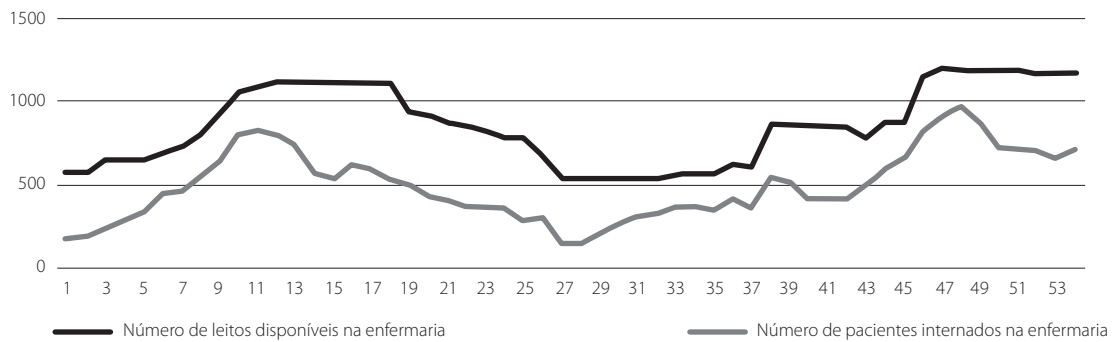
Observa-se, a partir das Figuras 2 e 3, que o número de leitos disponíveis para pacientes com COVID-19 variou conforme a necessidade de internações. Esse procedimento foi possível pelo remanejamento de leitos pertencentes a outras especialidades para os pacientes com COVID e pela criação

de hospitais de campanha, que tiveram seus leitos ativados e desativados de acordo com a demanda (Minas Gerais, 2020).

O recorde na taxa de ocupação dos leitos deste estudo ocorreu na semana de estudo 47 para as UTIs e 48 para as enfermarias. Pouco tempo depois, mais especificamente entre os meses de maio e abril, o estado de Minas Gerais registrou os maiores números diários de mortos de toda a pandemia – tendência observada em todo o Brasil (Brasil, 2021c). As semanas seguintes apresentaram as menores taxas de recuperação na UTI de todo o estudo.

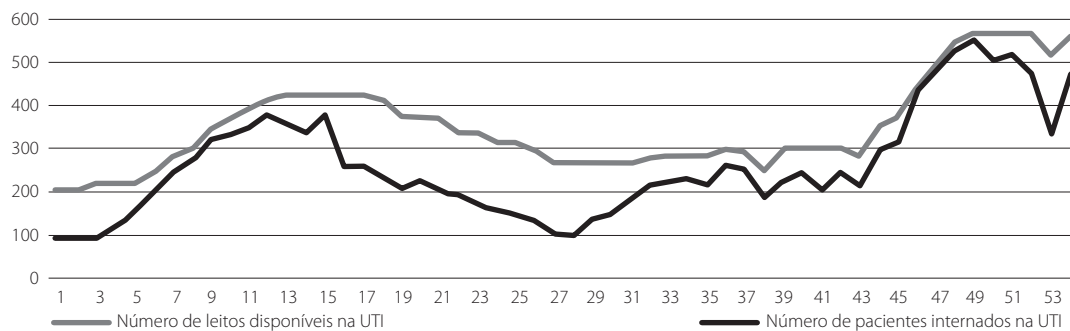
Durante o período de estudo, a taxa de recuperação dos pacientes internados em enfermarias, na média, foi de 80,92%, enquanto a dos pacientes internados na UTI foi de apenas 45,47%. Esses resultados condizem com as estimativas para o Brasil. De acordo com a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) (2021), apenas um em cada três pacientes que contraíram a COVID e precisaram da ventilação mecânica para respirar se recuperou. Como os leitos de UTI são essenciais para manter a vida dos pacientes em condições clínicas de gravidade extrema ou com risco de morte por insuficiência orgânica, a oferta insuficiente de vagas pode diminuir a taxa de recuperabilidade dos pacientes com COVID. A Figura 4 mostra as taxas de recuperação da enfermaria e da UTI ao longo do tempo; ambas tiveram tendência descendente, apresentando pequenas oscilações.

Com relação às determinantes da eficiência das semanas epidemiológicas, No geral, os resultados do primeiro estágio mostraram que a eficiência composta normalizada teve seu comportamento influenciado principalmente pela taxa de ocupação dos leitos e pelo perfil dos pacientes que se internavam, enquanto os do segundo estágio indicaram que as variáveis ambientais que possuíram poder de influência nos índices de eficiência e que apresentaram sinal conforme o esperado foram apenas a “Taxa de ocupação da enfermaria”, a “Taxa de ocupação da UTI” e a *dummy* de “semana com feriado”.



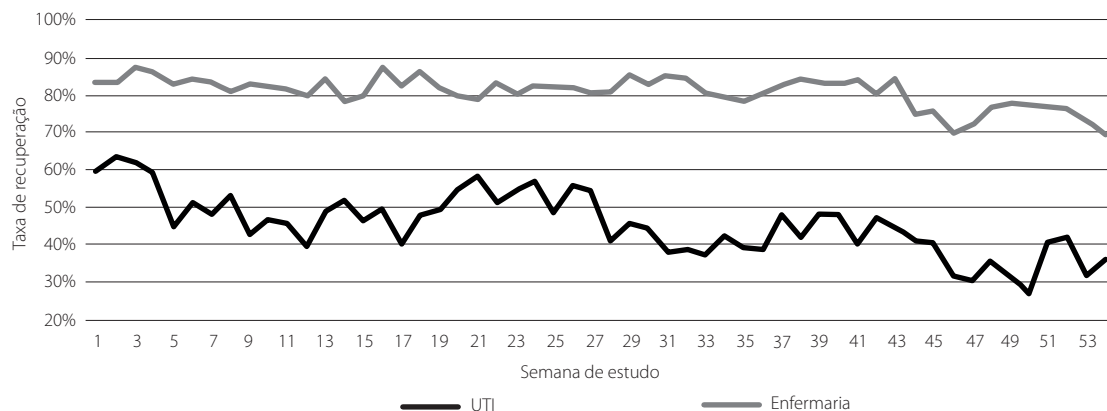
Fonte: Elaboração própria.

Figura 2. Número de leitos disponíveis e de pacientes internados na enfermaria.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Número de leitos disponíveis e de pacientes internados na UTI.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 4. Taxas de recuperação nas enfermarias e UTIs.

Conclusões

O presente estudo teve como objetivo calcular a evolução da eficiência relativa da rede pública de saúde do município de Belo Horizonte no tratamento da COVID-19. Para isso, foi utilizada a metodologia conhecida como Análise Envolvória de Dados em Dois Estágios. No primeiro estágio, era esperado

que, com o tempo, os hospitais públicos de BH se aperfeiçoassem ao tratar pacientes com COVID, de modo a aumentar o índice de eficiência. Diferentemente da expectativa, contudo, os resultados mostraram que a eficiência das semanas epidemiológicas teve comportamento oscilante e, ao final do estudo, diminuiu.

Já em relação aos resultados do segundo estágio, a expectativa era de que a prática de isolamento social, a realização de testes para a detecção do coronavírus, a disponibilidade de leitos específicos para pacientes com COVID e a vacinação da população afetassem positivamente a eficiência semanal no tratamento de pacientes internados com COVID. Dessas variáveis, sete se mostraram estatisticamente significantes, e apenas três apresentaram sinal de coeficiente de acordo com o esperado (taxa de ocupação das UTIs, taxa de ocupação das enfermarias e a *dummy* de semana com feriado). Apesar de as hipóteses não terem sido totalmente cumpridas, é importante ressaltar que as vacinações tiveram o efeito de mudar o perfil dos internados, diminuindo a idade média deles.

Sobre as limitações deste estudo, destaca-se a escassez de variáveis relacionadas à COVID para o município. Aconselha-se, portanto, que, ao replicar este modelo em outros locais, mais variáveis independentes sejam incluídas no modelo do segundo estágio.

Referências bibliográficas

- AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira [internet]. Covid-19: Evolução de Leitos de UTI no Brasil. Available from: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib_Atualizacao_Graficos_Jan_2021.pdf. Accessed on: June 28, 2021.
- Aroeira T, Vilela B, Ferreira RF. Mais de 100.000 óbitos: avaliação da eficiência dos hospitais do SUS no tratamento à covid-19 nos municípios brasileiros. *RAHIS – Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde*. 2020;17(2):95-114.
- Belo Horizonte [internet]. Coronavírus. Belo Horizonte; 2021a. Available from: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/coronavirus>. Accessed on: May 25, 2021.
- Belo Horizonte [internet]. Segurança Alimentar: cestas básicas e refeições. Belo Horizonte; 2021b. Available from: https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/controladoria/transparencia/covid19/smasac_balanco_29jan21.pdf. Accessed on: May 25, 2021.
- Brasil [internet]. Controladoria-Geral da União. Detalhamento de Recursos Transferidos por UF e Município. Portal da Transparência, 2021. Available from: <http://www.portaltransparencia.gov.br/transferencias/consulta?ordenarPor=mesAno&direcao=desc>. Accessed on: May 27, 2021a.
- Brasil [internet]. Ministério da Saúde. Campanha Nacional de Vacinação contra Covid-19. Open Datasus, 2021b. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/Covid-19-vacinacao>. Accessed on: May 27, 2021.
- Brasil [internet]. Ministério da Saúde. Covid-19 no Brasil. Brasília; 2021c. Available from: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/Covid-19_html/Covid-19_html.html. Accessed on: May 25, 2021.
- Brasil [internet]. Ministério da Saúde. O que é coronavírus? Linha do Tempo. Brasília; 2021d. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/linha-do-tempo/>. Accessed on: May 25, 2021.
- Cabral M. Leitos de hospital: Qual a diferença entre eles? *Rev Consulta*. 2020. Available from: <https://revistaconsulta.com.br/noticias/corona-virus/leitos-de-hospital-qual-a-diferenca-entre-eles/>. Accessed on: June 4, 2021.
- Charnes A, Cooper WW, Rhodes E. Measuring the efficiency of decision making units. *Eur J Oper Res*. 1978;2(6):429-44.
- Cimini F, Julião N, Souza A. Estratégia Brasileira de Combate à Covid-19: Como o vácuo na liderança minimiza os efeitos das políticas públicas já implementadas. UFMG/Cedeplar, 2020. Available from: <https://observatoriahospitalar.fiocruz.br/conteudo-interno/estrategia-brasileira-de-combate-Covid-19-como-o-vacuio-de-lideranca-minimiza-os>. Accessed on: May 25, 2021.
- Croda J. Pandemia no Brasil piora, mas só 1/3 cumpre isolamento; especialistas recomendam 70%. [Entrevista concedida ao jornal O Estado de São Paulo]. São Paulo: Estadão; 2021. Available from: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,pandemia-no-brasil-piora-mas-so-13-cumprimento-especialistas-recomendam-70,70003651588>. Accessed on: June 26, 2021.
- De Sousa MD, Stošić B. Technical efficiency of the Brazilian municipalities: correcting nonparametric frontier measurements for outliers. *J Product Anal*. 2005;24(2):157-81.
- Entani, T, Maeda Y, Tanaka H. Dual models of interval DEA and its extension to interval data. *Eur J Oper Res*. 2020;136(1):32-45.
- Ervilha GT, Alves FF, Gomes AP. Desenvolvimento municipal e eficiência dos gastos públicos na Bahia: uma análise do IFDM a partir da metodologia DEA. *Encontro de Economia Baiana*. 2013;9:106-24.
- Estevão A. Covid-19. *Acta Radiológica Portuguesa*. 2020;32(1):5-6. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/actaradiologica/article/view/19800>. Accessed on: May 24, 2021.
- Farrel J. The measurement of Productive efficiency. *J R Stat Soc Series A Gen*. 1957;125(2):252.
- Feriados [internet]. Feriados em Belo Horizonte. 2021. Available from: https://www.feriados.com.br/feriados-belo_horizonte-mg.php. Accessed on: May 27, 2021.
- Ferraz D, Mariano EB, Manzine PR, Moralles HF, Morceiro PC, Torres BG, et al. COVID Health Structure Index: The Vulnerability of Brazilian Microregions. *Soc Indic Res*. 2021:1-19.
- Fiocruz, Fundação Oswaldo Cruz. Boletim Observatório Covid-19. Available from: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim_covid_2021-semanas_14-15-red.pdf. Accessed on: June 16, 2021.
- Guimarães, FG, Carvalho, TM, Bernardes RM, Pinto JM. A organização da atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte no enfrentamento da Pandemia Covid-19: relato de experiência. *APS em Revista*. 2020;2(2):74-82.
- Kohl S, Schoenfelder J, Fügener A, Brunner JO. The use of Data Envelopment Analysis (DEA) in healthcare with a focus on hospitals. *Health Care Manag Sci*. 2019;22(2):245-86.
- Leng A, Lemahieu H. Covid Performance Index. Sidney: Lowy Institute; 2021. Available from: <https://interactives.lowyinstitute.org/features/covid-performance/>. Accessed on: May 25, 2021.
- Melo I. Saiba que fatores podem influenciar na propagação do coronavírus. *GZH Saúde*; 2020. Available from: <https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/noticia/2020/03/saiba-que-fatores-podem-influenciar-na-propagacao-do-coronavirus-ck7pbt6q203zx01pqqbth2ubf.html>. Accessed on: May 24, 2021.
- Mello, JC, Gomes, EG, Meza LA, Leta FR. DEA advanced models for geometric evaluation of used lathes. *WSEAS Transactions on Systems*. 2008;7(5):510-20.
- Mello JC, Meza LA, Gomes EG, Neto LB. Curso de análise de envoltória de dados. *Simpósio Brasileiro de Pesquisa Operacional*. 2005;37:2520-47.
- Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Romeu Zema determina abertura do hospital de campanha em Belo Horizonte. Minas Gerais; 2020. Available from: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/noticias/48-romeu-zema-determina-abertura-do-hospital-de-campanha-em-belo-horizonte>. Accessed on: July 10, 2021.
- Opas – Organização Pan-Americana da Saúde [internet]. Histórico da pandemia de Covid-19. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-Covid-19>. Accessed on: May 24, 2021.

- Paixão RM. Análise da eficiência no setor bancário brasileiro: uso de modelos DEA e análise da fronteira invertida. 2019.
- Power GS, Harrison DA. Why try to predict ICU outcomes? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):544-9.
- Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):557-65.
- Silveira JQ, Meza LA, Mello JC. Identificação de benchmarks e anti-benchmarks para companhias aéreas usando modelos DEA e fronteira invertida. *Production*. 2012;22(4):788-95.
- Simar L, Wilson PW. Estimation and inference in two-stage, semi-parametric models of production processes. *J Econometr*. 2007;136(1):31-64.
- Simar L, Wilson PW. Sensitivity analysis of efficiency scores: How to bootstrap in nonparametric frontier models. *Manag Sci*. 1998;44(1):49-61.
- Transparência Internacional [internet]. Índice de Percepção da Corrupção 2020. Available from: <https://comunidade.transparenciainternacional.org.br/ipc-indice-de-percepcao-da-corrupcao-2020>. Accessed on: May 25, 2021.
- Yamada Y, Matui T, Sugiyama M. New analysis of efficiency based on DEA. *J Oper Res Soc Jpn*. 1994;37(2):158-67.
- Zampieri FG, Soares M, Salluh JI. Avaliação do desempenho de unidades de terapia intensiva durante a pandemia da COVID-19. *Rev Bras Ter Intens*. 2020;32:203-6.

Aos pareceristas

Uma grande obra é o resultado de muito trabalho e dedicação.

Nesta edição, gostaríamos de agradecer pelo empenho e a dedicação dos pareceristas que, de maneira voluntária e anônima, têm contribuído grandemente para a qualidade editorial do JBES.

Nosso muito obrigado a esses profissionais que colocam o seu conhecimento, tempo e trabalho a serviço do primeiro periódico brasileiro dedicado à Economia da Saúde.



PARECERISTAS 2021

Camile Giaretta Sachetti
FIOCRUZ

Helena Trevisan Schroeder
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Márcia Ferreira Teixeira Pinto
NATS-INC

Márcia Gisele Santos da Costa
NATS-INC

Marisa Santos
NATS-INC

Rosane Schlatter
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Wilson Follador
Sano-Efiko

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