

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2023, VOLUME 15, NÚMERO 2 | AUGUST 2023, VOLUME 15, NUMBER 2



Uso de carboximaltose férrica no tratamento de deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca na perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário

Ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency in heart failure patients from the supplementary health care system perspective: cost-effectiveness and budgetary impact analysis

Análise de impacto orçamentário de dispositivos contraceptivos na saúde suplementar brasileira

Budget impact analysis of contraceptive devices on Brazilian supplementary health

Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo

Health Technology Assessment (HTA) strategies for drugs in rare diseases: a rapid scope review

Implante transcaterter de valva aórtica para o tratamento da estenose aórtica grave: uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic stenosis: a systematic review of complete economic evaluation studies

Impacto econômico da implementação de políticas públicas para distúrbios de sono no Brasil: uma revisão integrativa

Economic impact of the implementation of public policies for sleep disorders in Brazil: an integrative review

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2023, VOLUME 15, NÚMERO 2 | AUGUST 2023, VOLUME 15, NUMBER 2

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

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

Preparação dos originais

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

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

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

4. **Artigo de revista eletrônica:** Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/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/>. Acesso em: 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 Brigadeiro Faria Lima, 3144, Cj. 31 – Jd. Paulistano, São Paulo, SP – 01451-000

Tel.: 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: Roseli Molina

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Picolo Coimbra

Diagramação: Sandra Regina Santana

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

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.



Filiada 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

- 95 **Novos tempos**
News times
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 98 **Uso de carboximaltose férrica no tratamento de deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca na perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário**
Ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency in heart failure patients from the supplementary health care system perspective: cost-effectiveness and budgetary impact analysis
Nayara Castelano, Melina Campagnaro, Renato Picoli, Valéria Clemente
- 109 **Análise de impacto orçamentário de dispositivos contraceptivos na saúde suplementar brasileira**
Budget impact analysis of contraceptive devices on Brazilian supplementary health
Felipe Fernando Mainka, Harli Pasquini Netto, Gislaine de Fatima Guimarães de Souza, Beatriz Böger, Anne Karine Bosetto Fiebrantz, Jolline Lind, Bianca Fontana Aguiar, Moacir Pires Ramos, Jaime Luis Lopes Rocha
- 116 **Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo**
Health Technology Assessment (HTA) strategies for drugs in rare diseases: a rapid scope review
Lyon Richardson da Silva Nascimento, Marcelo Cunha de Andrade, Ivan Zimmermann
- 129 **Implante transcater de valva aórtica para o tratamento da estenose aórtica grave: uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa**
Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic stenosis: a systematic review of complete economic evaluation studies
Joan Emmanuelle Amato, Isandra Oliveira Meirelles, Andressa Araújo Braga, Márcia Pinto
- 146 **Impacto econômico da implementação de políticas públicas para distúrbios de sono no Brasil: uma revisão integrativa**
Economic impact of the implementation of public policies for sleep disorders in Brazil: an integrative review
Beny Finkelstein, Miguel Francisco Bezerra de Medeiros, Douglas Graciano da Silva, Claudia Simeire Albertini, Alan Luiz Eckeli, Luciano Ferreira Drager

Novos tempos

News times

Vivemos em uma época em que a avaliação de tecnologias em saúde vem se desenvolvendo rapidamente. Há muito tempo, a equidade e a justiça são preocupações de todos os gestores. Busca-se fazer chegar a todos os pacientes aquele tratamento que lhe é necessário e que nós, como sociedade, temos os recursos para financiá-lo.

Novos desafios têm aparecido constantemente. Escrevo de Copenhague, onde vim para acompanhar o congresso da ISPOR europeia. É interessante perceber que os europeus vivem, ainda que com um financiamento não tão deficitário, problemas muito semelhantes aos nossos. Então estamos diante de uma oportunidade de buscar, conjuntamente, soluções que façam sentido para todos ou, pelo menos, de não repetir os mesmos erros.

Tratamentos cujos custos atingem uma quantidade de dígitos nunca antes imaginada são objetos de discussão

de estratégias alternativas de financiamento. O objetivo é sempre o mesmo: aprimorar a nossa área do conhecimento, que ganha em complexidade e robustez a cada ano que passa.

Este ano, o congresso da ISPOR está sendo o maior já realizado, com mais de 5.000 inscritos. Esse é um sinal evidente de que a economia da saúde tem, cada vez mais, espaço e importância na discussão que visa atingir os objetivos descritos acima.

O leitor pode ter certeza de que terá, na edição que tem em mãos, uma leitura que acrescentará bastante ao seu, sem dúvida já significativo, conhecimento.

Marcos Santos, MD PhD

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM)

Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Errata

J Bras Econ Saúde. 2023;15(1):81-7.

DOI: 10.21115/JBES.v15.n1.p81-87

No artigo Participação plurissocial para aumentar a inclusão e a assertividade nas tomadas de decisão em saúde relacionadas a tratamentos da osteoporose:

Onde se lê na quinta linha do abstract “population at higher risk of fracture”, leia-se “population at high risk of fracture”.

Onde se lê na página 84, parágrafo 2, linha 6 “anticorpos monoclonais humanizados”, leia-se “anticorpos monoclonais humanos”.

Uso de carboximaltose férrica no tratamento de deficiência de ferro em pacientes com insuficiência cardíaca na perspectiva da saúde suplementar: análise de custo-efetividade e impacto orçamentário

Ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency in heart failure patients from the supplementary health care system perspective: cost-effectiveness and budgetary impact analysis

Nayara Castelano¹, Melina Campagnaro², Renato Picoli¹, Valéria Clemente²

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p98-108

Palavras-chave:

análise de custo-efetividade, impacto orçamentário, deficiência de ferro, insuficiência cardíaca, carboximaltose férrica

Keywords:

cost-effectiveness analysis, budgetary impact, iron deficiency, heart failure, iron carboxymaltose

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário (AIO) do tratamento de deficiência de ferro (DF), com ou sem anemia, em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida NYHA II e III, com uso de carboximaltose férrica (CMF), comparada ao placebo (não intervenção), sob a perspectiva pagadora da saúde suplementar (SS). **Métodos:** No modelo econômico, foi utilizada a árvore de decisão, no horizonte temporal de 52 semanas, na perspectiva da SS, sendo mensurados os benefícios clínicos e os custos associados à intervenção. Também foram executadas análises de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar possíveis incertezas futuras. A elaboração da AIO foi realizada considerando o horizonte temporal de cinco anos, a população a ser tratada, os diferentes cenários de *market share* e os custos diretos envolvidos no tratamento atual e no tratamento proposto. **Resultados:** A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de -R\$ 20.517,07 para um ano de vida ajustado pela qualidade (QALYs). O impacto da incorporação da CMF na SS gerou uma economia em cinco anos de -R\$ 43.945.225. **Conclusões:** A análise apresentada mostrou que o tratamento com CMF reduziu o custo de hospitalização, o número de consultas ambulatoriais e o custo de outros medicamentos relacionados à IC e proporcionou uma economia anual. Considerando um horizonte de tempo de 52 semanas, a terapia intravenosa com CMF resultou em uma estratégia de redução de custos, quando comparada ao tratamento proposto para a DF em pacientes com IC.

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the cost-effectiveness and budget impact (AIO) of iron carboxymaltose (CMF) for treatment of iron deficiency (ID), with or without anemia, in patients with heart failure (HF) and reduced ejection fraction NYHA II and III compared to placebo (non-intervention), from the perspective of paying supplementary health (SS). **Methods:** In the economic model, the decision tree was used, with a time horizon of 52 weeks, from the SS perspective, measuring the clinical benefits and costs associated with the intervention. Deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were also performed to assess possible future uncertainties. The elaboration of the AIO was carried out considering a time horizon of five years, population to be treated, different market share scenarios and direct costs involved in the current treatment and in the proposed treatment. **Results:** The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was -R\$ 20,517.07 for 1 quality-adjusted life year (QALY). The budget impact of incorporation

Recebido em: 31/03/2023. Aprovado para publicação em: 25/09/2023.

1. Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil.

2. CSL Vifor, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: CSL Vifor.

Conflito de interesses: Melina Campagnaro e Valéria Clemente são colaboradoras CSL Vifor. Nayara Brito e Renato Picoli são colaboradores Cerner Enviza, consultoria contratada pela CSL Vifor.

Autor correspondente: Melina Campagnaro. Av. das Nações Unidas, 14.171, 15º andar – 06.794-000 – São Paulo, Brazil.

of the CMF in SS provided savings in five years of -R\$ 43,945,225. **Conclusions:** The presented analysis showed that treatment with CMF reduced the cost of hospitalization, the number of outpatient visits and the cost of other HF-related medications and provided annual savings. Considering a time horizon of 52 weeks, intravenous therapy with CMF resulted in a cost-saving strategy when compared to the proposed treatment for DF in patients with HF.

Introdução

A deficiência de ferro (DF) é uma comorbidade frequente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) anêmicos e não anêmicos (Klip *et al.*, 2013; Ponikowski *et al.*, 2016). A prevalência de IC nos países desenvolvidos é inferior a 2% na população com menos de 60 anos de idade e aumenta acentuadamente até 15% em pessoas com 60 a 80 anos de idade (Ponikowski *et al.*, 2016). Uma análise conjunta de cinco coortes na Europa mostrou que aproximadamente 50% de todos os pacientes com IC possuem deficiência em ferro (Klip *et al.*, 2013).

A DF ocorre quando o suprimento de ferro é insuficiente para atender às necessidades do corpo ou para cobrir o ferro perdido fisiológica ou patologicamente (Pasricha *et al.*, 2021). A definição de DF pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) é um nível de ferritina < 100 µg/L (funcional) ou ferritina (100 a 300 µg/L) com saturação de transferrina < 20% (absoluta) (McDonagh *et al.*, 2021a).

Embora os pacientes com IC sejam geralmente desnutridos e a ingestão de ferro seja subótima, a causa da DF nesses pacientes provavelmente não é apenas devido à diminuição da ingestão. Acredita-se que a absorção reduzida seja um fator importante na causa da DF na IC, pois pode explicar por que o ferro intravenoso (IV) funciona na reposição dos estoques de ferro, enquanto as preparações orais específicas não (Kaluzna-Oleksy *et al.*, 2021; Richards *et al.*, 2021; McDonagh *et al.*, 2021a).

A DF, com ou sem anemia, em pacientes com IC está associada a pior prognóstico e a classe da *New York Heart Association* (NYHA) moderada a grave (Ponikowski *et al.*, 2016). Baixos níveis de ferro estão independentemente associados à diminuição da tolerância ao exercício na IC, mesmo na ausência de anemia. Em pacientes com IC, a DF correlaciona-se com consumo de oxigênio de pico diminuído (VO₂ pico) e aumento da resposta ventilatória (inclinação VE/VCO₂) em testes de esforço cardiopulmonar (Rizzo *et al.*, 2021).

Stevens *et al.* avaliaram o ônus econômico das doenças cardíacas no Brasil. Custos do sistema de saúde com IC foram de 14,5 milhões de reais. O absenteísmo foi estimado em 12,66 dias para aqueles com NYHA III/IV e 3,04 dias por ano para aqueles com NYHA I/II. Essa perda de produtividade resultou num custo de 7,6 milhões de reais. O custo total de IC foi de 22,1 bilhões de reais (Stevens *et al.*, 2018).

As diretrizes da ESC de 2021 para o diagnóstico e tratamento da IC apoia o papel da carboximaltose férrica (CMF) em pacientes com DF para aliviar os sintomas de IC e melhorar a capacidade de exercício e a qualidade de vida (QV)

em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%. Também apoiam o uso em pacientes com admissão recente por IC e FEVE < 50% para reduzir o risco de internações (McDonagh *et al.*, 2021a).

Inúmeros estudos relatam o benefício clínico da suplementação de ferro, principalmente na preparação IV, em pacientes com IC, em relação aos sintomas, capacidade funcional e melhora da QV. Portanto, as diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Cardiologia e a europeia recomendam a reposição IV de ferro para pacientes sintomáticos com insuficiência de ferro, independentemente de ter ou não anemia (McDonagh *et al.*, 2021b; Yancy *et al.*, 2017).

Atualmente, a CMF é o único produto de ferro IV que foi extensivamente estudado na população de pacientes com IC com DF em três principais ensaios clínicos duplos-cegos e controlados por placebo, que resultou em melhora sustentável da capacidade funcional, sintomas e QV, bem como em redução significativa das hospitalizações por piora da IC. O CMF também é o único produto de ferro IV recomendado pelas diretrizes da ESC para o tratamento de pacientes com IC com DF. Entre os diferentes produtos originadores de ferro IV no mercado, existem grandes diferenças em suas características físico-químicas que possivelmente influenciam suas atividades farmacológicas (Martin-Malo *et al.*, 2019).

Estudos econômicos em diferentes regiões têm demonstrado que a administração de CMF em pacientes com IC e DF é custo-efetiva principalmente devido ao aumento da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), e menos hospitalizações são os principais impulsionadores desse resultado (Hofmarcher & Borg, 2015).

Objetivos

Avaliar a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário do tratamento de DF, com ou sem anemia, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) NYHA II e III, com uso de CMF, comparada ao placebo (não intervenção), sob a perspectiva pagadora do SS.

Métodos

Análise 1: análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade foi desenvolvida no *software* Excel® (Windows 10; Microsoft Corporation, Redwood, WA, USA). Para essa análise, foi construído um modelo de árvore de decisão com a população avaliada, comparando as duas estratégias: CMF e placebo (Figura 1). A árvore de decisão simula o

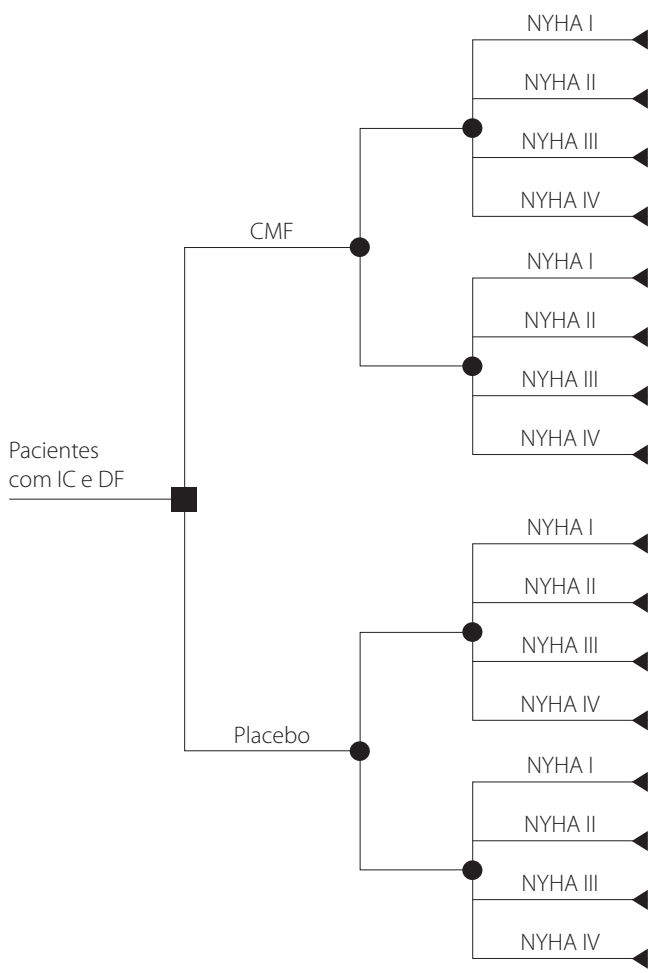


Figura 1. Estrutura da árvore de decisão

custo e a eficácia dos tratamentos em pacientes com DF e IC ao longo de 52 semanas de tratamento e acompanhamento, conforme dado do estudo clínico CONFIRM-HF (Ponikowski *et al.*, 2015). Os pacientes iniciam o processo nas classes NYHA II (33%) e III (67%) e, posteriormente, transitam entre as diferentes classes da NYHA para reproduzir a distribuição ao longo

do tempo. O modelo concentra-se em internações, exames e consultas por IC ou relacionados a IC, que provavelmente serão influenciados pelas classes da NYHA.

O modelo simulou a progressão da doença ao longo do tempo (melhoria da classe da NYHA, piora ou morte) e a taxa de hospitalização por agravamento da IC com FEVE reduzida. Foram considerados elegíveis para tratamento os pacientes diagnosticados com IC crônica de classe II ou III da NYHA, uma FEVE de 40% ou menos (para pacientes em NYHA classe II) ou 45% ou menos (para pacientes em NYHA classe III), um nível de hemoglobina na consulta de triagem entre 95 e 135 g por litro e DF.

Os dados sobre a eficácia da CMF foram recuperados do estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 304 pacientes ambulatoriais sintomáticos com IC (Ponikowski *et al.*, 2015). O desfecho final primário foi a mudança na distância do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) da linha de base até a semana 24. Os desfechos secundários incluíram mudanças na classe da NYHA, Avaliação Global do Paciente (AGP), testes de caminhada de 6 minutos (TC6), QVRS, pontuação de fadiga e o efeito na taxa de hospitalização por piora da IC.

A análise assumiu um horizonte temporal de 52 semanas, e nenhuma taxa de desconto foi aplicada, conforme diretrizes nacionais (Brasil, 2014b). Nessa simulação, adotamos a perspectiva da saúde suplementar (SS) brasileira. Foram apresentados os custos diretos na moeda real (R\$).

A entrada de dados clínicos, de QV, de gerenciamento e de custo de tratamentos de pacientes para cada classificação NYHA é relatada nas Tabelas 1 a 4. A Tabela 1 apresenta a eficácia dos tratamentos e as melhoras clínicas dos pacientes ao longo de um ano, com a consequente mudança de classe da NYHA. Os detalhes sobre as estimativas de entrada de dados são relatados no Apêndice S1.

O desfecho clínico avaliado foram anos de vida ajustados pela qualidade – QALYs (do inglês, *quality-adjusted life year*), e

Tabela 1. Distribuição prevista da classe da NYHA ao longo do tempo no estudo CONFIRM-HF, de acordo com o tratamento e a classe da NYHA do paciente no início do estudo

NYHA II (linha de base)										
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Linha de base	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Semana 52	0%	80%	11%	1%	8%	10%	79%	3%	2%	6%

NYHA III (linha de base)										
	Sem Fe*					CMF				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Morte
Linha de base	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100%	0%	0%

*As estimativas para o cenário sem ferro foram baseadas nos resultados do grupo placebo no estudo CONFIRM-HF. CMF: carboximaltose férrica; NYHA: *New York Heart Association*. Fonte: Ponikowski *et al.* (Ponikowski *et al.*, 2015).

Tabela 2. Medidas de utilidade por classe da NYHA

Parâmetro	Média	Intervalo de confiança 95%	Distribuição
Utilidade classe NYHA I	0,89	(0,82; 0,97)	Beta
Utilidade classe NYHA II	0,77	(0,76; 0,78)	Beta
Utilidade classe NYHA III	0,62	(0,50; 0,74)	Beta
Utilidade classe NYHA IV	0,46	(0,30; 0,61)	Beta

NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela 3. Posologia e custos por tratamento

Terapia	Número médio de frascos	Preço CMED 18%	Taxa de infusão	Custo total
CMF	2	R\$ 496,68	R\$ 795,71	R\$ 1.789,07
Placebo	0	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Terapia	Frequência de internação	Duração da internação	Custo internação	Fonte
CMF	0,08*	1,07*	R\$ 450,88	Calculado
Placebo	0,17*	2,95*	R\$ 2.641,53	Calculado

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CMF: carboximaltose férrica.

*Fonte: Gutzwiller *et al.*, 2012.

Tabela 4. Parâmetros de custos utilizados no modelo econômico

Parâmetro	Custos	Fonte
Aplicação endovenosa	R\$ 765,71	Profissional de saúde consultado e tabela CBHPM
Custo de paciente com NYHA I	R\$ 5.867,67	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA II	R\$ 8.605,19	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA III	R\$ 11.886,44	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM
Custo de paciente com NYHA IV	R\$ 14.824,21	Rognoni & Gerzeli (2019) e CBHPM

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; NYHA: *New York Heart Association*.

as utilidades por classes I-IV NYHA foram derivadas do estudo de Rognoni e Gerzeli (Tabela 2) (Rognoni & Gerzeli, 2019).

O tratamento e o consumo de recursos de saúde para as diferentes classes da NYHA foram estimados com base em dados relacionados a um modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário publicado por Rognoni e Gerzeli e em dados do estudo FAIR-HF (Gutzwiller *et al.*, 2012; Rognoni & Gerzeli, 2019). Os insumos e procedimentos incorridos na internação foram levantados por opinião de especialistas.

A quantificação monetária (2022, R\$) do consumo de recursos de saúde para o manejo dos pacientes nas diferentes classes da NYHA e de hospitalização foi realizada por meio da tabela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) da Associação Médica Brasileira. Em relação aos medicamentos, os custos foram obtidos na lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o Preço Fábrica e a alíquota de Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços (ICMS) de 18% (Tabelas 3 e 4).

No modelo, foram estimados os seguintes parâmetros: custo em reais (R\$) dos tratamentos e acompanhamento dos pacientes e QALYs. Os resultados do modelo foram combinados para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) expressa em R\$ por QALY ganho.

A medida sumária utilizada para as análises de custo-efetividade foi a razão de custo-efetividade, em termos da média (custo/efeitos) para cada intervenção e em custos incrementais para estimar o custo adicional por unidade de efetividade alcançada.

$$\text{Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)} = \frac{\text{Custos A} - \text{Custos B}}{\text{Efetividade A} - \text{Efetividade B}}$$

Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da RCEI do modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (ASD), apresentada pelo diagrama de tornado, para cada uma das comparações de

tratamento. Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) com o uso de 1.000 simulações de Monte Carlo. Os parâmetros avaliados estão apresentados na Tabela S4.

Análise 2: análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi realizada para avaliar o impacto do uso de CMF em uma coorte de pacientes com DF e IC na SS. O modelo comparou dois cenários de acordo com a presença do CMF no mercado: “Cenário Atual”, no qual o medicamento do estudo não estava presente, e “Cenário Proposto”, que inclui o CMF como possível tratamento no mercado.

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos calculados a partir dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 (Nogueira *et al.*, 2019). O diagnóstico de IC foi referido por 1,1% dos entrevistados na PNS, com

aumento anual na prevalência estimado em 2,12%, considerando o envelhecimento da população (Savarese & Lund, 2017). Para a proporção de pacientes com ICFer, utilizamos os dados obtidos no estudo de Maggioni *et al.* (Maggioni *et al.*, 2013).

Cerca de 50% dos pacientes com IC são deficientes em ferro (McMurray *et al.*, 2012). A DF foi definida como um nível de ferritina < 100 µg/L ou ferritina de 100-299 µg/L com saturação de transferrina < 20%.

Posteriormente, para estimativa da população, foram aplicados os seguintes filtros na projeção de 2023-2027: probabilidade de o paciente ter ICFer (≤45%) e de ser classificado como NYHA II e III e percentual de pacientes com DF. Para crescimento da população da SS, foi utilizado o percentual de crescimento da população geral brasileira para 2023 a 2027, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (IBGE, 2019). Os dados utilizados para estimativa e a população elegível estão dispostos nas Tabelas 5 e 6.

O modelo incluiu: os custos de CMF, seus custos de administração/monitoramento e os custos dos pacientes em cada classe da NYHA (Tabela 4 e Apêndice S1). A entrada de dados detalhada usada nas análises é relatada no Apêndice S1.

O modelo estimou o custo anual por paciente para cada tipo de tratamento, utilizando os parâmetros custos e consumo de recursos assistenciais. Esses custos foram associados aos dados epidemiológicos e de mercado para estimar o custo total em cinco anos do cenário com e sem CMF (Brasil, 2014). O impacto orçamentário foi resultado da diferença de custo entre os dois cenários.

Tabela 5. Dados epidemiológicos da população estudada

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência da IC	1,10%	Nogueira, 2019
Incidência	0,20%	Savarese, 2017
Probabilidade – IC com fração de ejeção reduzida	59,00%	Maggioni, 2013
NYHA II	29,80%	Duarte, 2020
NYHA III	25,00%	Duarte, 2020
Percentual de pacientes com DF	50%	McMurray, 2012

IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela 6. Estimativa da população de IC com DF

	2023	2024	2025	2026	2027
Crescimento da população brasileira	0,68%	0,65%	0,62%	0,59%	0,56%
População ANS	49.406.895	49.392.056	49.377.487	49.362.811	49.348.107
Incidência	98.814	98.784	98.755	98.726	98.696
Probabilidade – IC com fração de ejeção reduzida	58.300	58.283	58.265	58.248	58.231
NYHA II	17.373	17.368	17.363	17.358	17.353
NYHA III	14.575	14.571	14.566	14.562	14.558
População de IC com DF	15.974	15.970	15.965	15.960	15.956

ANS: Agência Nacional de Saúde; DF: deficiência de ferro; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade

	Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Placebo	R\$ 169.819,37	0,58			
CMF	R\$ 168.799,67	0,63	-R\$ 1.019,70	0,05	-R\$ 20.517,07

QALYs: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; CMF: carboximaltose férrica.

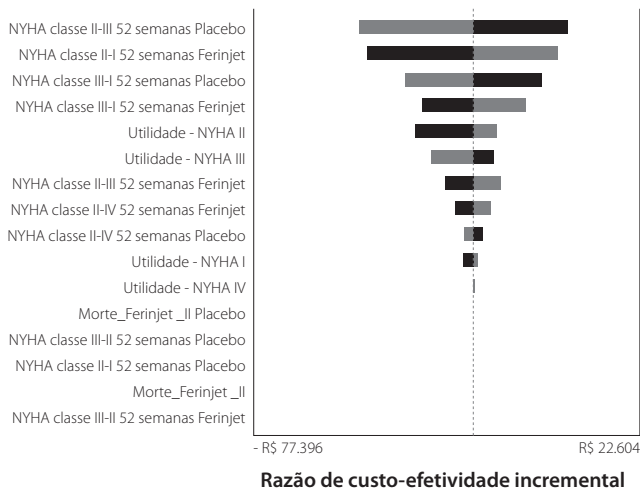


Figura 2. Gráfico de tornado

Resultados

Conforme relatado na Tabela 7, a CMF resultou no tratamento mais eficaz (ganho de 0,05 QALY) e também mais econômico (-R\$ 1.019,70 por paciente), em comparação com o placebo. A maior eficácia e os custos associados ao CMF resultaram em um RCEI de -R\$ 20.517,07 por QALY ganho.

A análise de sensibilidade unidirecional confirmou o bom perfil de custo-efetividade da CMF em comparação com o placebo. Na ASD, a eficácia do tratamento nas mudanças de classe da NYHA dos pacientes foi o parâmetro que mais afetou os resultados (Figura 2).

Os resultados do PSA confirmaram uma probabilidade de 100% de ser a opção de tratamento custo-efetivo para qualquer limiar de custo-efetividade (Figura 3).

Análise de impacto orçamentário

A incorporação da CMF com uma participação de mercado de 10% no primeiro ano leva a uma economia de custo de -R\$ 1.628.866; com a participação de 80% no quinto ano, a economia seria de -R\$ 13.015.837 para o tratamento de pacientes ambulatoriais com IC crônica NYHA II e III, com

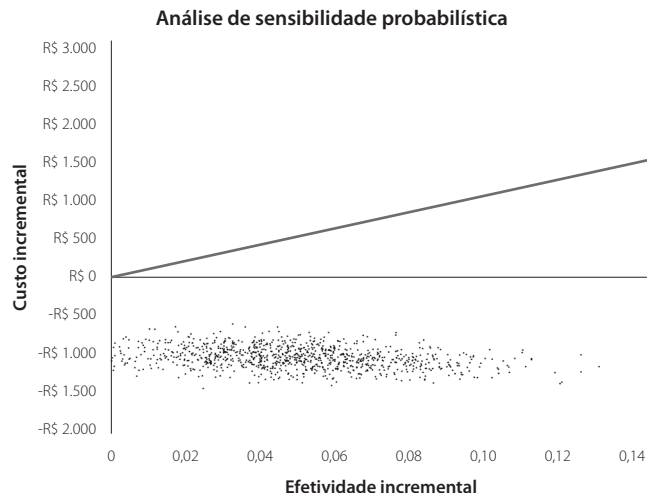


Figura 3. Gráfico de dispersão

FEVE e com DF. Em cinco anos, levaria a uma economia de -R\$ 43.945.225 para o sistema de SS, como indicado na Tabela 8.

Dicussão

A IC afeta 26 milhões de pessoas em todo o mundo. A DF é uma comorbidade comum em pacientes com IC, afetando aproximadamente 50% deles, e está associada ao aumento da gravidade da doença (Klip *et al.*, 2013).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda o uso de CMF em pacientes com ICFeR para reposição IV em pacientes com DF (nível de ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL com saturação de transferrina menor que 20%), mesmo na ausência de anemia, para aumentar a capacidade para o exercício e a QV, reduzir a hospitalização e também para aqueles pacientes admitidos por IC descompensada com DF (ferritina sérica menor que 100 ng/mL ou entre 100-299 ng/mL, associada à saturação de transferrina menor que 20%), após a estabilização clínica, para reduzir readmissão hospitalar (Marcondes-Braga *et al.*, 2021).

Conforme mostrado em evidências clínicas, a correção da DF por meio da suplementação de ferro IV pode melhorar o estado funcional e a QV. O estudo em questão realizou uma

Tabela 8. Análise de impacto orçamentário da incorporação da CMF na SS para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica NYHA II e III, com FEVE e DF

Pacientes com IC e DF	Cenário Referência	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$ 2.712.694.570,80	R\$ 2.711.065.704,69	-R\$ 1.628.866,11
2024	R\$ 2.711.930.383,64	R\$ 2.705.416.754,66	-R\$ 6.513.628,98
2025	R\$ 2.711.081.286,81	R\$ 2.701.313.902,43	-R\$ 9.767.384,38
2026	R\$ 2.710.317.099,66	R\$ 2.697.297.591,40	-R\$ 13.019.508,25
2027	R\$ 2.709.552.912,50	R\$ 2.696.537.075,16	-R\$ 13.015.837,34
TOTAL	R\$ 13.555.576.253,41	R\$ 13.511.631.028,34	-R\$ 43.945.225,06

CMF: carboximaltose férrica; SS: saúde suplementar; DF: deficiência de ferro; NYHA: *New York Heart Association*.

análise de custo-efetividade para apoiar os tomadores de decisão na avaliação do valor da terapia em pacientes com IC (McDonagh *et al.*, 2021b; Ponikowski *et al.*, 2020).

O desenvolvimento do modelo CEA baseou-se em dados de ensaios clínicos e no consumo de recursos de saúde derivados principalmente da prática clínica relatado em estudos publicados. Considerando um horizonte de tempo 52 semanas, a terapia IV com CMF resultou em uma estratégia de redução de custos, em comparação com placebo, para o tratamento de pacientes com IC. As análises de sensibilidade probabilística mostraram a robustez do modelo CEA: todas as simulações relataram a economia de custos da CMF em relação ao placebo. O modelo mostrou que a CMF tem um perfil de custo-efetividade melhor do que o placebo.

Outros estudos de custo-efetividade também mostraram que a CMF é uma estratégia dominante e proporciona uma economia anual. Ragnoni *et al.* avaliaram a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário dessa estratégia, e encontraram uma economia anual de 20 a 97 milhões de euros no orçamento nacional (Rognoni & Gerzeli, 2019). Na perspectiva da Suécia, Hofmarcher e Borg concluíram que o tratamento da DF na IC com CMF, em comparação com placebo, é custo-efetivo (Hofmarcher & Borg, 2015). Do ponto de vista dos pagadores do Reino Unido, o gerenciamento da DF em pacientes com IC usando CMF também foi custo-efetivo (Gutzwiller *et al.*, 2012).

Nosso estudo forneceu uma imagem completa do valor e da sustentabilidade da CMF na SS, incluindo informações também de impacto orçamentário. No modelo, um horizonte de tempo de cinco anos foi usado para explorar o impacto monetário do novo tratamento em termos e indivíduos potencialmente tratados. Como resultado, a introdução da CMF na SS gerou uma economia em cinco anos de -R\$ 43.945.225, ou seja, o uso de CMF em pacientes com IC e DF implica economias de custos substanciais para a SS. Essas economias são impulsionadas principalmente por uma melhora na classe funcional, que diminui os custos de internações e a necessidade de consultas e outros medicamentos relacionados à IC.

Resultados semelhantes foram encontrados por Theidel *et al.* Na análise de impacto orçamentário na perspectiva da Alemanha, o tratamento com CMF, em comparação com a terapia sem ferro, resultou em custo reduzido por 1.000 pacientes: redução de internações por agravamento da IC (52 vs. 129 internações no valor de € 230.591 vs. € 597.078), redução de outras medicações (€ 1.611.007 vs. € 1.679.908), e menos consultas ambulatoriais (€ 332.523 vs. € 378.019) e visitas domiciliares (€ 29.627 vs. € 40.469) (Theidel *et al.*, 2017).

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, os resultados do modelo são influenciados pela distribuição dos pacientes entre as diferentes classes da NYHA derivadas de dados de ensaio clínico, portanto a generalização para um cenário mais amplo do mundo real deve ser realizada

com cautela. Em segundo lugar, os custos foram coletados de modo microcusteio, o que pode não representar a realidade de algumas operadoras de saúde. Outra limitação desse modelo é a estimativa das populações. Os dados utilizados para o cálculo da população foram extraídos por estimativas epidemiológicas. O cálculo do tamanho da população por método epidemiológico pressupõe um acesso “ideal” ao sistema de saúde, muitas vezes limitado por questões regionais ou de vulnerabilidade das populações-alvo (Brasil, 2014a), no entanto esse método tende a superestimar a população.

Conclusão

A DF é uma comorbidade importante em pacientes com IC, sendo associada a piores desfechos e aumento da hospitalização, sendo o ferro IV indicado para tratamento pelas diretrizes clínicas europeias, brasileiras e espanholas. A análise apresentada mostrou que a terapia com CMF reduziu o custo de hospitalização, o número de consultas ambulatoriais e o custo de outros medicamentos relacionados à IC, e proporcionou uma economia anual para a SS. Em geral, a alta prevalência de DF, sua fácil mensuração e o fato de existirem tratamentos eficazes destacam o valor potencial da CMF como um alvo de tratamento no cenário clínico e que pode permitir projetar estratégias de gerenciamento eficazes, mas viáveis para pacientes com IC.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014b.
- Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(7):782-90.
- Hofmarcher T, Borg S. Cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with chronic heart failure in Sweden. *J Med Econ.* 2015;18(7):492-501.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. População. 2019. Available from: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock. Accessed on: Janeiro de 2023.
- Kaluzna-Oleksy M, Sawczak F, Kukfisz A, Szczechla M, Krysztofiak H, Wleklík M, et al. Appetite and Nutritional Status as Potential Management Targets in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction – The Relationship between Echocardiographic and Biochemical Parameters and Appetite. *J Pers Med.* 2021;11(7):639.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82.e3.

- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212.
- Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, Mori C, Silverberg D, Jankowska EA. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):241-53.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021a;42(36):3599-726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jun;75(6):523. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005. PMID: 35636830.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
- Nogueira IDB, Nogueira PAMS, Fonseca AMC, Santos TZM, Souza DE, Ferreira GMH. Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. *Acta Fisiátrica*. 2019;26(2):95-101.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233-48.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
- Richards T, Breyman C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP, et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. *Ann Med*. 2021;53(1):274-85.
- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709872.
- Rognoni C, Gerzeli S. Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact. *J Comp Eff Res*. 2019;8(13):1099-110.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
- Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
- Theidel U, Väättäin S, Martikainen J, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):274-81.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.

Material suplementar**Tabela S1.** Recursos utilizados para aplicação endovenosa

Recursos para infusão	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	2	R\$ 84,34	R\$ 168,68	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	2	R\$ 18,09	R\$ 36,18	Piso salarial	-
Terapia oncológica com altas doses - por dia subsequente de tratamento	100%	1	R\$ 306,61	R\$ 306,61	CBHPM 2020	2.01.04.25-1
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Planserv	128274
Luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 1,77	R\$ 3,54	Planserv	5195048
Luva para procedimento	100%	3	R\$ 1,42	R\$ 4,26	Planserv	241470
Compressa de gaze, pacote com 10	100%	1	R\$ 2,89	R\$ 2,89	Planserv	110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 2,89	R\$ 2,89	Planserv	150881
SF 0,9% 100 mL	100%	1	R\$ 4,57	R\$ 4,57	Planserv	520100901154419
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 4,90	R\$ 4,90	Planserv	520100903157415
Equipo bomba	100%	1	R\$ 126,89	R\$ 126,89	Planserv	42
Seringa desc. 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Planserv	175036
Seringa desc. 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Planserv	74275
Agulha desc. 40 x 12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	Planserv	120270
Total				R\$ 765,71		

CBHPM: tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Tabela S2. Custo de monitoramento e acompanhamento dos pacientes com insuficiência cardíaca

Recurso	Quantidade				Custo unitário	Custo total				Fonte CBHPM Rognoni & Gerzeli, 2019 – quantidade de recurso/NYHA
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	
Consulta médica	1,1	1,9	3,0	4,7	R\$ 224,00	R\$ 246,40	R\$ 425,60	R\$ 663,04	R\$ 1.052,80	
Ecocardiograma	1,0	1,9	2,8	3,9	R\$ 1.425,25	R\$ 1.425,25	R\$ 2.679,47	R\$ 3.919,44	R\$ 5.529,97	40901777
Eletrocardiograma	1,0	2,0	3,6	4,8	R\$ 96,43	R\$ 96,43	R\$ 192,86	R\$ 347,15	R\$ 462,86	20103590
RM - coração	1,3	1,5	1,8	1,7	R\$ 2.039,81	R\$ 2.549,77	R\$ 3.059,72	R\$ 3.569,67	R\$ 3.406,49	41101146
Holter de 24 horas	1,4	1,6	1,7	1,7	R\$ 320,21	R\$ 448,29	R\$ 512,33	R\$ 544,36	R\$ 544,36	20102011
Dosagem de peptídeos natriuréticos Tipo B	1,0	1,6	3,1	4,3	R\$ 179,55	R\$ 179,55	R\$ 287,28	R\$ 556,60	R\$ 772,06	40302776
Hemograma completo	1,0	2,0	3,2	4,6	R\$ 19,29	R\$ 19,29	R\$ 38,58	R\$ 61,72	R\$ 88,72	40304361
Dosagem de magnésio	1,0	2,0	4,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 34,86	R\$ 43,58	40302237
Perfil lipídico	1,0	1,0	1,0	2,0	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 73,95	R\$ 147,90	40302750
Dosagem de TSH	1,0	1,5	2,5	3,0	R\$ 44,92	R\$ 44,92	R\$ 67,38	R\$ 112,30	R\$ 134,76	40316521
Provas de função hepática	1,0	1,8	3,1	4,7	R\$ 112,57	R\$ 112,57	R\$ 202,62	R\$ 348,95	R\$ 529,06	40312151
Creatinina sérica	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301630

Dosagem de ureia	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40302580
Dosagem de cálcio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 18,30	R\$ 29,63	R\$ 42,70	40301400
Hematócrito	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 14,03	R\$ 14,03	R\$ 29,47	R\$ 47,72	R\$ 68,77	40304337
Hemoglobina glicosada	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 41,05	R\$ 41,05	R\$ 86,21	R\$ 139,57	R\$ 201,15	40302075
Dosagem de potássio	1,0	2,0	3,0	5,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 17,43	R\$ 26,15	R\$ 43,58	40302318
Dosagem de proteínas	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 12,06	R\$ 12,06	R\$ 25,34	R\$ 41,02	R\$ 59,12	40302385
Dosagem de ferritina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 46,15	R\$ 46,15	R\$ 96,91	R\$ 156,90	R\$ 226,12	40316270
Dosagem de transferrina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 31,17	R\$ 31,17	R\$ 65,47	R\$ 105,99	R\$ 152,75	40302520
Fosfatase alcalina	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 16,00	R\$ 16,00	R\$ 33,61	R\$ 54,42	R\$ 78,42	40301885
Ácido úrico	1,0	1,5	2,0	3,0	R\$ 8,72	R\$ 8,72	R\$ 13,07	R\$ 17,43	R\$ 26,15	40301150
Dosagem de paratormônio	1,0	2,1	3,4	4,9	R\$ 151,88	R\$ 151,88	R\$ 318,95	R\$ 516,39	R\$ 744,21	40305465
Teste de exercício em ergômetro com realização de gasometria arterial	1,0	1,0	1,5	1,3	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 306,61	R\$ 459,92	R\$ 383,26	41401166
Total						R\$ 5.867,67	R\$ 8.605,19	R\$ 11.886,44	R\$ 14.824,21	

CBHPM: tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; NYHA: *New York Heart Association*.

Tabela S3. Custo por internação

Recurso	Quantidade Enfermaria	Quantidade UTI	Quantidade Total	Valor Unitário	Valor Total	Quantidade/ Custo Internação – Enfermaria	Quantidade/ Custo Internação – UTI
Aferição de Pressão Arterial	19,30	3,90	23,20	R\$ 0,00	R\$ 0,00	3,50	3,46
Atendimento a Paciente sob Cuidados Prolongados por Enfermidades Cardiovasculares	19,30	3,90	23,20	R\$ 160,00	R\$ 3.712,00	3,50	3,46
Atendimento de Urgência com Observação até 24 Horas em Atenção Especializada	19,30		19,30	R\$ 295,50	R\$ 5.703,15	3,50	0,00
Atendimento Fisioterapêutico em Paciente com Transtorno Clínico Cardiovascular	19,30	3,90	23,20	R\$ 14,00	R\$ 324,80	3,50	3,46
Atendimento Médico em Unidade de Pronto Atendimento	19,30		19,30	R\$ 306,61	R\$ 5.917,57	3,50	0,00
Obstetrícia – Visita Hospitalar	65,00	4,10	69,10	R\$ 224,00	R\$ 15.478,40	3,50	3,46
Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto		3,90	3,90	R\$ 540,00	R\$ 2.106,00	0,00	3,46
Dosagem de Peptídeos Natriuréticos Tipo B	5,51	1,13	6,64	R\$ 179,55	R\$ 1.192,72	1,00	1,00

Ecocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 1.425,25	R\$ 9.467,74	1,00	1,00
Eletrocardiograma	5,51	1,13	6,64	R\$ 96,43	R\$ 640,57	1,00	1,00
Hemograma Completo	5,51	1,13	6,64	R\$ 19,29	R\$ 128,13	1,00	1,00
Radiografia de Tórax	5,51	1,13	6,64	R\$ 90,35	R\$ 600,21	1,00	1,00
Tratamento de Insuficiência Cardíaca	5,51	1,13	6,64	R\$ 0,00	R\$ 0,00	1,00	1,00
Total				R\$ 45.271,29	R\$ 5.311,26		R\$ 5.052,31
Custo Ponderado por Internação				R\$ 5.267,26			

Tabela S4. Parâmetros do modelo

Descrição do parâmetro	Valor	Função de distribuição
NYHA classe II - I 52 semanas CMF	0,10	Dirichlet
NYHA classe II - II 52 semanas CMF	0,79	Dirichlet
NYHA classe II - III 52 semanas CMF	0,03	Dirichlet
NYHA classe II - IV 52 semanas CMF	0,02	Dirichlet
NYHA classe III - I 52 semanas CMF	0,00	Dirichlet
NYHA classe III - II 52 semanas CMF	0,32	Dirichlet
NYHA classe III - III 52 semanas CMF	0,55	Dirichlet
NYHA classe III - IV 52 semanas CMF	0,00	Dirichlet
Morte_CMF _III	0,13	Dirichlet
NYHA classe II - I 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
NYHA classe II - II 52 semanas Placebo	0,80	Dirichlet
NYHA classe II - III 52 semanas Placebo	0,11	Dirichlet
NYHA classe II - IV 52 semanas Placebo	0,01	Dirichlet
Morte_CMF _II Placebo	0,08	Dirichlet
NYHA classe III - I 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
NYHA classe III - II 52 semanas Placebo	0,11	Dirichlet
NYHA classe III - III 52 semanas Placebo	0,72	Dirichlet
NYHA classe III - IV 52 semanas Placebo	0,00	Dirichlet
Morte_CMF _III Placebo	0,17	Dirichlet
Utilidade - NYHA I	0,89	Beta
Utilidade - NYHA II	0,77	Beta
Utilidade - NYHA III	0,62	Beta
Utilidade - NYHA IV	0,46	Beta
Monitoramento e Acompanhamento NYHA I	5867,67	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA II	8605,19	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA III	11886,44	Gamma
Monitoramento e Acompanhamento NYHA IV	14824,21	Gamma
Hospitalizações	5267,26	Gamma
Custo internação CMF	450,88	Beta
Custo internação sem CMF	2641,53	Beta
Custo CMF	496,68	Gamma
Custo taxa de infusão	795,71	Beta

Análise de impacto orçamentário de dispositivos contraceptivos na saúde suplementar brasileira

Budget impact analysis of contraceptive devices on Brazilian supplementary health

Felipe Fernando Mainka¹, Harli Pasquini Netto², Gislaine de Fatima Guimarães de Souza³, Beatriz Böger⁴, Anne Karine Bosetto Fiebrantz⁵, Jolline Lind⁶, Bianca Fontana Aguiar⁷, Moacir Pires Ramos⁸, Jaime Luis Lopes Rocha⁹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p109-15

Palavras-chave:

custo-efetividade, contracepção, etonogestrel, implanon, implantes, levonorgestrel, avaliação econômica

Keywords:

cost-effectiveness, contraception, etonogestrel, implanon, implants, levonorgestrel, economic evaluation

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto orçamentário da adoção de dispositivos contraceptivos reversíveis de longa duração em uma operadora de plano de saúde localizada no Sul do Brasil. Especificamente, analisamos a incorporação do implante subdérmico de etonogestrel (Implanon[®]) como alternativa ao sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU Mirena[®] ou DIU Kyleena[®]), ao longo de um período de 15 anos. **Métodos:** Realizamos uma análise do impacto orçamentário incremental, considerando a inclusão gradual do implante subdérmico de etonogestrel. Foram considerados dados de uma operadora de planos de saúde com mais de 600.000 beneficiários. O horizonte temporal de 15 anos permitiu uma avaliação abrangente dos efeitos financeiros. **Resultados:** Identificamos 5.345 pacientes elegíveis para a utilização de contraceptivos reversíveis de longa duração. No cenário em que somente o sistema intrauterino de levonorgestrel era adotado, projetou-se um impacto orçamentário total de R\$ 746.379.857,80 ao longo de 15 anos. No cenário alternativo, com a incorporação gradual do implante subdérmico, o impacto orçamentário total foi calculado em R\$ 689.800.196,83. Isso resultou em um impacto orçamentário incremental negativo de -R\$ 56.579.660,97 ao longo do período. **Conclusão:** A análise de impacto orçamentário realizada indica um potencial benefício financeiro ao adotar o implante subdérmico de etonogestrel como alternativa ao sistema intrauterino de levonorgestrel para contracepção. Esse achado sugere possíveis reduções de custos na área de saúde suplementar no Brasil, reforçando a importância de avaliar opções economicamente viáveis.

ABSTRACT

Objective: To analyze the budgetary impact of the adoption of long-acting reversible contraceptive devices in a health plan operator located in southern Brazil. Specifically, we analyzed the incorporation of the etonogestrel subdermal implant (Implanon[®]) as an alternative to the levonorgestrel intrauterine system (Mirena[®] IUD or Kyleena[®] IUD), over a period of 15 years. **Methods:** We performed an analysis of the incremental budgetary impact, considering the gradual inclusion of the etonogestrel subdermal implant. Data from a health plan operator with more than 600,000 beneficiaries were considered. The 15-year time horizon allowed for a comprehensive assessment of the financial effects.

Recebido em: 10/10/2023. Aprovado para publicação em: 19/10/2023.

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
2. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Farmacoeconomia, Medicalc.me, Curitiba, PR, Brasil.
3. Bacharel em Administração de Empresas, Pós-graduada em Logística Empresarial, Suprimentos, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
4. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
5. Doutora em Fisiologia, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
6. Doutoranda em Biotecnologia Industrial, Mestre em Enfermagem, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
7. Doutoranda em Enfermagem, Mestre em Enfermagem, Especialista em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
8. Epidemiologista, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
9. Infectologista, Professor de Infectologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

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

Financiamento: Não houve.

Congressos: Não houve.

Autor correspondente: Felipe Fernando Mainka. Centro de Pesquisa e Inovação – Unimed Curitiba. Rua Itupava, 737, Juvevê, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80040-134. E-mail: felipe.mainka@unimedcuritiba.com.br

Results: We identified 5,345 patients eligible for the use of long-acting reversible contraceptives. In the scenario where only the levonorgestrel intrauterine system was adopted, a total budget impact of BRL 746,379,857.80 was projected over 15 years. In the alternative scenario, with the gradual incorporation of the subdermal implant, the total budgetary impact was calculated at BRL 689,800,196.83. This resulted in a negative incremental budgetary impact of -R\$56,579,660.97 over the period. **Conclusion:** The budget impact analysis carried out indicates a potential financial benefit in adopting the etonogestrel subdermal implant as an alternative to the levonorgestrel intrauterine system for contraception. This finding suggests possible cost reductions in the supplementary healthcare area in Brazil, reinforcing the importance of evaluating economically viable options.

INTRODUÇÃO

A gravidez indesejada é um desafio de saúde pública que afeta milhões de mulheres em todo o mundo. No Brasil, as gravidezes indesejadas correspondem a aproximadamente 45% do total, sendo essa situação mais frequente entre mulheres e famílias economicamente vulneráveis (Santelli *et al.*, 2003; Baker & Creinin, 2022). De acordo com Baker e Creinin, existe uma clara ligação entre a incidência de gravidezes indesejadas e o aumento dos casos de aborto (Baker & Creinin, 2022). Esse cenário, somado a outros fatores de risco, leva a Organização Mundial de Saúde (OMS) a considerar os métodos contraceptivos como uma das intervenções mais impactantes na saúde pública, pois são alternativas éticas para o controle da natalidade e o planejamento familiar (Santelli *et al.*, 2003). Assumindo que a utilização de anticoncepcionais está associada à redução nos casos de gravidezes indesejadas, podemos inferir que seu uso também está relacionado à diminuição dos abortos induzidos e das consequências que deles decorrem, tais como a mortalidade materna e neonatal (WHO, 2023).

Métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (*long-acting reversible contraception* – LARCs) são considerados uma excelente estratégia para reduzir os casos de gravidez indesejada. Os LARCs têm uma eficácia superior à de outros métodos contraceptivos hormonais, como injeções, adesivos e comprimidos orais (Santelli *et al.*, 2003; Baker & Creinin, 2022). Além disso, eles oferecem proteção de longo prazo contra a gravidez, uma vez que uma única administração confiável pode prevenir a gravidez por um ano ou mais (Baker & Creinin, 2022).

Os LARCs comercializados incluem dispositivos intrauterinos (DIUs), sistemas intrauterinos (SIUs) hormonais e implantes subdérmicos (Bahamonde *et al.*, 2020). Um estudo prospectivo de coorte comparando LARCs a métodos contraceptivos hormonais de ação curta concluiu que as taxas de falha para mulheres usando pílulas, adesivos ou anéis vaginais foram de 4,55 por 100 mulheres/ano, enquanto as taxas para mulheres usando LARCs foram de 0,27 por 100 mulheres/ano (Winner *et al.*, 2012; Baker & Creinin, 2022), reforçando a maior eficácia dos LARCs. A principal vantagem dos LARCs em relação a outros métodos contraceptivos hormonais é a adesão terapêutica, pois eles eliminam a necessidade de um regime posológico diário ou mensal. Embora a inserção e a remoção

de dispositivos como DIUs e SIUs exijam a intervenção de um profissional de saúde em um determinado momento, durante o uso do LARC não são necessários procedimentos adicionais, exceto em alguns casos pontuais em que as usuárias de DIUs ou SIUs são elegíveis para uma ultrassonografia anual de acompanhamento (Agostini *et al.*, 2018; Secura *et al.*, 2010).

Apesar dos diversos benefícios que tornam os LARCs uma das melhores opções terapêuticas, eles ainda não são amplamente utilizados em todo o mundo, principalmente devido a custos e falta de conhecimento sobre esses métodos (Agostini *et al.*, 2018; Secura *et al.*, 2010). Entre os LARCs hormonais, estão o implante de etonogestrel (ENG) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), que apresentam uma farmacocinética robusta, liberando hormônios de seus respectivos sistemas constantemente ao longo de três a cinco anos. O SIU-LNG é um DIU liberador de hormônio, em formato em T. O ENG é um implante subdérmico, com inserção e remoção consideradas procedimentos simples, normalmente realizadas de forma ambulatorial (Santelli *et al.*, 2003; Agostini *et al.*, 2018; Secura *et al.*, 2010; Baker & Creinin, 2022; Paradise *et al.*, 2022).

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) torna obrigatória a cobertura do SIU-LNG (Resolução Normativa nº 465, de 24 de fevereiro de 2021). Portanto, até o momento, esse é o único LARC hormonal disponível para beneficiárias de planos de saúde. Nesse contexto, expandir a oferta de métodos contraceptivos nos planos de saúde pode ser uma opção interessante, respeitando a autonomia reprodutiva das mulheres e sua liberdade para escolher o que é melhor para elas em diferentes momentos da vida (Brandão, 2022). Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar o possível impacto orçamentário da incorporação de um novo método LARC hormonal, considerando a perspectiva de uma operadora de planos de saúde no Sul do Brasil.

MÉTODOS

Características gerais do estudo

Foi realizada uma análise do impacto orçamentário incremental da inclusão de um sistema de implante subdérmico de ENG (Implanon®) como alternativa para o uso do SIU-LNG (DIU Mirena® ou DIU Kyleena®) em uma operadora de planos de saúde com mais de 600.000 vidas no Sul do Brasil.

Perspectiva da análise

As análises foram realizadas na perspectiva da saúde suplementar, considerando os dados de uma operadora de planos de saúde do Sul do Brasil com mais de 600.000 vidas.

Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado para esta análise foi de 15 anos. A escolha do horizonte temporal foi pautada em função do tempo de uso de ambos os LARCs (três anos para ENG – cinco anos para SIU-LNG), no qual em 15 anos foi possível encontrar um denominador comum entre as frações de uso de LARC, ou seja, em 15 anos é estimado o uso de cinco ENG e três SIU-LNG.

População elegível

A população foi composta por mulheres em idade de 20 a 44 anos, as quais foram identificadas por meio do sistema informatizado exclusivo da operadora de plano de saúde, sendo definidos como objetos de estudo somente dados secundários econômicos e administrativos dessas mulheres. Os dados importados da base informatizada foram organizados e armazenados em planilhas do *software* Microsoft Excel®, versão 2016. As pacientes elegíveis ao estudo de simulação foram mulheres em uso de um único dispositivo SIU-LNG no ano de 2022.

Cenário de referência

Foi considerada a população da operadora em uso de um LARC hormonal.

Cenário alternativo

O cenário alternativo foi construído considerando uma divisão nas proporções de uso de LARCs hormonais, no qual no primeiro ano foi considerado que 5% do total de mulheres em uso de LARC hormonal estariam em uso do ENG. Para os demais anos, foi considerado um acréscimo de 5% anual nessa proporção, chegando a um teto máximo de 35% de uso de ENG. Ao atingir 35% da população em uso de LARC hormonal, assumimos que essa proporção de ENG se manteria ao longo dos demais anos.

Custos

Para os valores dos LARCs, foram considerados os custos publicados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – ICMS 19% (Julho/2023). Para os custos médicos diretos, foram considerados os preços praticados na tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) – 2022.

Análise de impacto orçamentário

Para análise de impacto orçamentário, as seguintes premissas foram consideradas: as taxas de descontinuação foram consideradas apenas no primeiro ano de uso, assumindo que a paciente que permaneceu com o LARC hormonal após o primeiro ano continuará com ele até o fim do ciclo; a curva

de custos relacionada à contracepção com LARCS apresenta uma evolução constante e crescente, incentivada pela maior adoção dos métodos na população elegível; considerou-se que, entre todas as mulheres que usam algum método anticoncepcional, 7% fazem uso de algum LARC (IQVIA, 2020); considerou-se que toda inserção de SIU-LNG necessitou da realização de um procedimento de ultrassom transvaginal e que cerca de 25% a 75% das mulheres em uso de SIU-LNG realizaram um procedimento de ultrassom transvaginal para acompanhamento ao longo do ciclo.

Além disso, considerou-se que a mulher em uso de SIU-LNG que permaneceu no ciclo ao longo dos 15 anos seguiu o seguinte fluxo:

Inserir o SIU-LNG no 1º ano → retirar no 5º ano → recolocar no 6º ano → retirar no 10º ano → recolocar no 11º ano → retirar no 15º ano.

Para a mulher em uso de ENG que permanece no ciclo ao longo dos 15 anos, foi considerado o seguinte fluxo:

Inserir o SIU-LNG no 1º ano → retirar no 3º ano → recolocar no 4º ano → retirar no 6º ano → recolocar no 7º ano → retirar no 9º ano → recolocar no 10º ano → retirar no 12º ano → recolocar no 13º ano → retirar no 15º ano.

Análise de sensibilidade

Para análise de sensibilidade determinística (*deterministic sensitivity analysis* – DSA), foram considerados os seguintes parâmetros: custos dos dispositivos, custos da inserção dos dispositivos, custos da remoção dos dispositivos, custos do ultrassom de inserção, custos do ultrassom de manutenção, taxa de continuação de uso dos dispositivos.

Para análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis* – PSA), foram consideradas 1.000 probabilidades de variação dos mesmos parâmetros avaliados na DSA e foi explorada a influência desses no impacto orçamentário incremental.

RESULTADOS

O número de pacientes elegíveis para o uso de LARC foi identificado a partir do número total de beneficiárias com idade entre 20 e 44 anos atendidas pela operadora de saúde ($n = 5.345$). Partindo desse número, foi considerado que 61,1% dessas mulheres fazem uso de algum método contraceptivo (IBGE, 2015) e que 7% delas fazem uso de um LARC (IQVIA, 2020). Ou seja, 5.345 mulheres foram elegíveis para o uso de LARC no primeiro ano da análise de impacto orçamentário. A média e o desvio-padrão da idade dessas mulheres foram de $32 \pm 7,36$ anos.

Cenário de referência

O cenário de referência considerou que toda a população elegível estaria em uso do SIU-LNG. O custo base do SIU-LNG foi de R\$ 3.684,32 para cada mulher, considerando o valor do dispositivo, procedimento de inserção, procedimento remoção e ultrassom de inserção e manutenção (Tabela 1).

Tabela 1. Custos associados aos procedimentos

Procedimento	Código (CBHPM)	Descrição	Valor (R\$)
Dispositivo intrauterino	3.13.03.29-3	Implante de dispositivo intrauterino (DIU) hormonal – inserção	994,24
	3.13.03.37-4	Implante de dispositivo intrauterino (DIU) hormonal – remoção	994,24
	4.09.01.30-0	Ultrassom transvaginal – inserção	370,00
	4.09.01.30-0	Ultrassom transvaginal – manutenção	185,00
		Preço praticado ICMS 19%	1.140,84
		Total	3.684,32
Implante de etonogestrel	3.13.03.33-1	Implante subdérmico hormonal para contracepção – inserção	994,24
	3.13.03.34-0	Implante subdérmico hormonal para contracepção – remoção	994,24
		Preço proposto ICMS 19%	812,81
		Total	2.801,29

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços.
Fonte: Os autores (2023).

Diferentes cenários foram criados, em função da proporção de mulheres que podem realizar ultrassom transvaginal de manutenção:

- Cenário otimista: 25% das mulheres fazem um ultrassom transvaginal de manutenção anualmente;
- Cenário conservador: 50% das mulheres fazem um ultrassom transvaginal de manutenção anualmente;
- Cenário pessimista: 75% das mulheres fazem um ultrassom transvaginal de manutenção anualmente.

Considerando o cenário conservador, ao longo de 15 anos, o impacto orçamentário global será de R\$ 746.379.878,96. Já para o cenário otimista e pessimista, o impacto orçamentário global será de R\$ 742.523.819,52 e R\$ 750.235.938,40, respectivamente.

Cenário alternativo

O cenário alternativo considerou a incorporação gradual do ENG, iniciando com 5% da população elegível no primeiro ano até atingir o teto de 35% no sétimo ano. Após o sétimo ano de incorporação, as proporções de pacientes em uso de ENG se mantiveram constantes até o fim dos 15 anos de observação.

O custo base do ENG foi de R\$ 2.801,29 para cada mulher, considerando o valor do dispositivo e os valores dos procedimentos de inserção e remoção do dispositivo (Tabela 1).

Considerando o cenário alternativo, ao longo de 15 anos, o impacto orçamentário global será de R\$ 689.800.212,08.

Impacto orçamentário incremental

O impacto orçamentário incremental corresponde a uma diferença entre o valor que seria gasto no cenário alternativo menos o valor que seria gasto no cenário de referência. Quando o impacto orçamentário incremental é negativo, entende-se esse valor como custo evitado. Quando o valor do impacto orçamentário incremental é positivo, entende-se esse valor como custo gerado.

Nesse contexto, tanto para o cenário conservador quanto para o cenário otimista e pessimista, a incorporação do EGN esteve associada a custos evitados, e, ao longo de 15 anos, os custos evitados considerando os cenários abaixo foram: para o cenário conservador: -R\$ 56.579.666,87; para o cenário otimista: -R\$ 52.723.607,43; e para o cenário pessimista: -R\$ 60.435.726,31.

Ao longo dos 15 anos de observação, apenas no terceiro, quarto e quinto ano o ENG não foi associado a custos evitados, pois nesse período não houve nenhuma troca do SIU-LNG. Em contrapartida, o ENG já estava sendo removido e recolocado em algumas mulheres (Figura 1).

Análise de sensibilidade determinística

A DSA foi criada a partir da variação da estimativa pontual dos parâmetros observados, em que o limite inferior considerou 20% a menos dos valores dos dispositivos e procedimentos, e o limite superior considerou 20% a mais dos mesmos parâmetros. As taxas de continuação consideraram como limite inferior e superior os intervalos de confiança de 95% (IC95%) apresentados na literatura (Apter *et al.*, 2016).

A apresentação gráfica da DAS se dá por meio de um gráfico de funil (Figura 2), no qual as interpretações são: os parâmetros que mais influenciam no impacto orçamentário incremental são apresentados no ápice do tornado, onde quanto maior a barra observada, maior a influência desse parâmetro (Apter *et al.*, 2016). O gráfico é centralizado com base no impacto orçamentário incremental calculado com as estimativas pontuais dos parâmetros; quando a barra de limite inferior ou superior se encontra do lado esquerdo do gráfico, isso significa que esse parâmetro aumenta os custos evitados, e quando as barras se encontram do lado direito, significa que esses parâmetros reduzem os custos evitados.

Nesse contexto, os parâmetros que mais influenciaram o impacto orçamentário incremental foram: o custo do SIU-LNG, o custo da inserção do EGN, o custo da inserção do

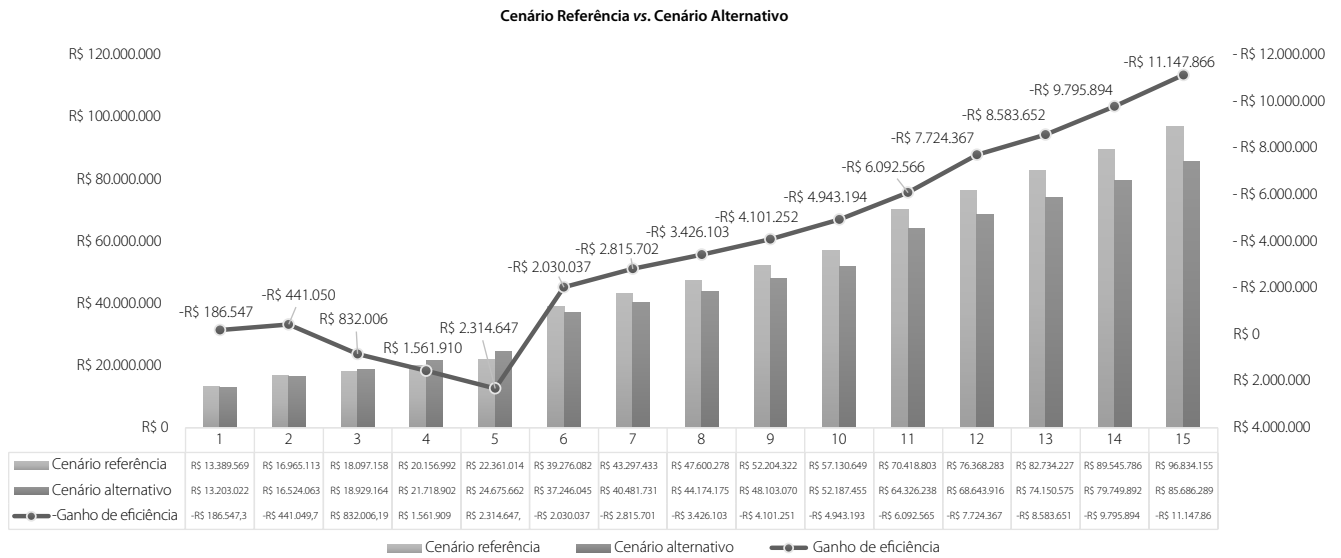
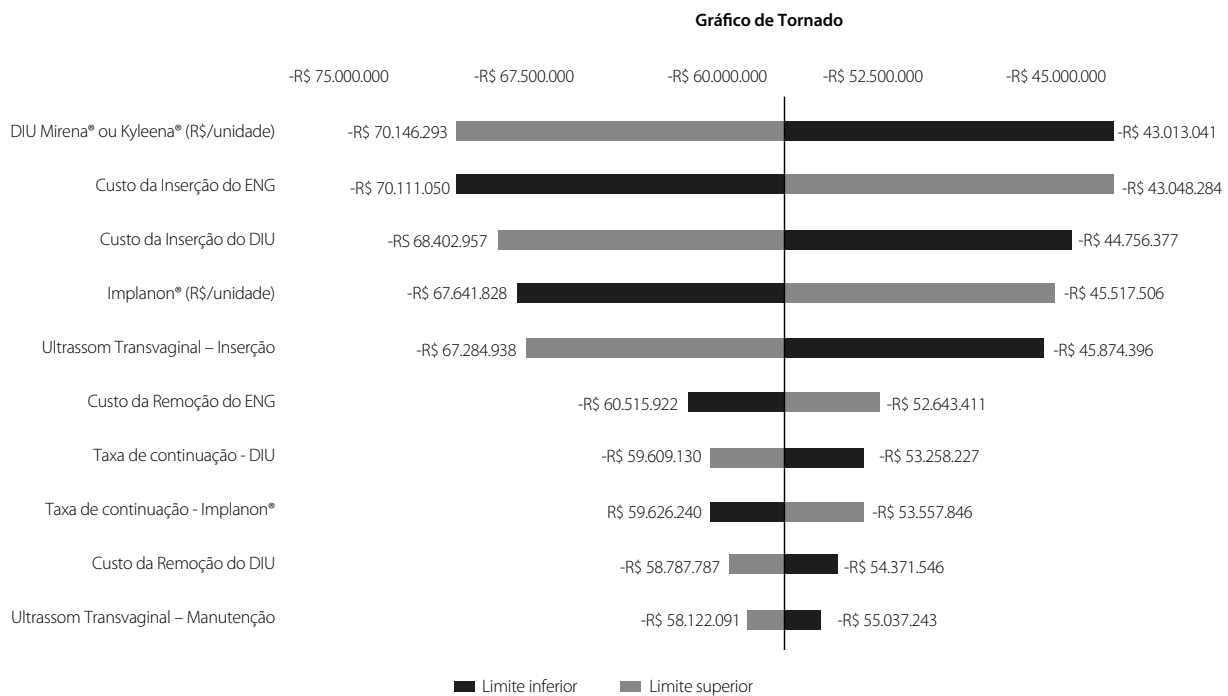


Figura 1. Impacto orçamentário ao longo de 15 anos – Cenário conservador.



DIU: dispositivo intrauterino; ENG: etonorgestrel.

Fonte: Os autores (2023).

Figura 2. Análise de Sensibilidade Determinística (DAS) do Impacto Orçamentário em 15 anos: Cenário referência x cenário alternativo. Valor-base do eixo horizontal: -R\$ 56.579.666,87.

SIU-LNG, o custo do ENG e o custo do ultrassom transvaginal de inserção, respectivamente.

Análise de sensibilidade probabilística

A PSA foi criada a partir da variação probabilística de todos os parâmetros incluídos; foram consideradas 1.000 simulações com o intuito de visualizar a porcentagem de cenários

em que a incorporação do ENG não estaria apresentando custos evitados.

Considerando o cenário conservador, no qual 50% das mulheres com SIU-LNG fizeram o ultrassom transvaginal nos períodos de manutenção, em todos os cenários o uso de ENG apresentou custos evitados. Após 1.000 simulações, os custos evitados médios em 15 anos foram de -R\$ 56.889.175,20,

variando entre -R\$ 9.504.963,55 (o maior valor observado) e -R\$ 100.307.403,72 (o menor valor observado).

DISCUSSÃO

Ao longo dos anos, com o aumento do acesso à informação, tem acontecido um crescimento significativo na busca por métodos contraceptivos de longa duração reversíveis (LARCs) por parte da população em geral. Isso permite evitar gravidezes indesejadas e elimina os desconfortos associados a injeções e à necessidade diária de tomar comprimidos (Benagiano *et al.*, 2015). Os métodos LARC são opções confiáveis de prevenção de gestação e sua adesão é alta devido ao efeito contraceptivo de longo prazo. Eles garantem proteção contra a gravidez sem depender de consultas frequentes a serviços de saúde ou da disponibilidade imediata do método, entre outros fatores (Benagiano *et al.*, 2015; Brandão, 2022).

As dificuldades existentes no cuidado com a saúde sexual e reprodutiva têm fornecido uma justificativa sólida para expandir a disponibilidade dos métodos LARC na saúde suplementar brasileira (Benagiano *et al.*, 2015; Brandão, 2022). Este é o primeiro estudo de análise de impacto orçamentário do uso de ENG na prática clínica, considerando a perspectiva da saúde suplementar brasileira com projeções para um horizonte temporal de 15 anos. Sua relevância é fundamentada pela escassez de recursos econômicos no setor e a alta taxa de inflação observada no mercado de saúde. Novas tecnologias que oferecem eficácia igual ou superior à das tecnologias existentes, mas com menor impacto econômico, são sempre bem-vindas (Garcia *et al.*, 2013).

Linnet e colaboradores (2021) conduziram uma estimativa de custo-efetividade dos implantes em comparação com outros métodos anticoncepcionais reversíveis de curto e longo prazo disponíveis na França. O implante mostrou-se igualmente eficiente quando comparado à pílula anticoncepcional oral combinada (COC) e ao DIU de cobre. Os autores concluíram que o implante reduz entre 0,75% e 3,53% das gravidezes por pessoa/ano em relação ao DIU de cobre e ao COC de segunda geração, respectivamente. Ou seja, o implante pode resultar em uma redução no número de gestações indesejadas em comparação com o DIU de cobre, e isso com custos inferiores. Além disso, o implante também se mostrou como uma opção mais econômica entre os métodos anticoncepcionais reversíveis de longo e curto prazo (Linnet *et al.*, 2021).

No Reino Unido, o sistema de saúde, por meio do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), estimou a relação de custo-efetividade do DIU de cobre, do SIU-LNG, do ENG e da injeção de depósito de acetato de medroxiprogesterona (DMPA), em comparação com o COC e a esterilização feminina. A análise demonstrou a superioridade dos LARCs em relação ao COC (sendo mais eficazes e menos dispendiosos), com o ENG sendo destacado como o método LARC mais eficaz (Mavranezouli, 2008).

Na Índia, o sistema de saúde investigou o potencial impacto orçamentário da implementação do ENG em comparação com a situação atual. A análise revelou que a introdução do implante representaria menos de 1% do orçamento anual total de saúde da Índia, mesmo que a aceitação do implante variasse entre 0,2% e 4%, tornando-o uma opção viável para o país (Joshi *et al.*, 2021).

No Brasil, Budib e colaboradores (2023) realizaram uma avaliação retrospectiva de um banco de dados de uma operadora de saúde brasileira e concluíram que a expansão do acesso irrestrito aos métodos LARC modernos resulta na redução dos custos associados à contracepção, especialmente quando se utiliza o ENG. Isso se deve ao custo médio e total mais baixo para o grupo que optou pelo implante, em comparação com o SIU-LNG (Budib *et al.*, 2023).

Na consulta pública da ANS que esteve aberta em 2020, que versava sobre a incorporação do ENG no ROL de procedimentos, o parecer foi desfavorável para incorporação do ENG. A análise técnica realizada pela agência apresentou a seguinte justificativa:

"O Rol já contempla o DIU hormonal e não hormonal contemplando a necessidade de contracepção através de dispositivo. As evidências indicam que o implante de etonogestrel apresentou mais eventos adversos relacionados a sangramento em comparação ao DIU. Há dificuldades em estimar a população elegível para utilização do implante subdérmico, pois não seria exatamente a mesma que optaria pelo DIU, considerando a diferença entre os dispositivos, gerando incertezas relacionadas à avaliação econômica."

O presente estudo não considerou os custos associados ao tratamento dos eventos adversos do SIU-LNG e do ENG. No entanto, uma vez que esses eventos são as principais razões para descontinuação do tratamento pelas pacientes, o estudo incorporou as taxas de continuação e descontinuação para ambos os LARCs. Portanto, tanto este estudo quanto os estudos mencionados anteriormente evidenciaram possíveis vantagens econômicas do ENG em uma operadora de saúde. Vale ressaltar que essas análises basearam-se no período de uso de três anos do ENG, conforme indicado na bula (Schering-Plough, 2015). No entanto, alguns estudos têm explorado a possibilidade de estender a duração de uso do ENG para cinco anos (Ali *et al.*, 2016; Paradise *et al.*, 2022). Com base em uma perspectiva tecnológica, é possível que, se essas evidências forem confirmadas, o ENG possa apresentar um cenário economicamente mais favorável do que o apresentado até o momento.

Entre as limitações deste estudo, uma é a incerteza sobre a representatividade da população futura. Diferentemente de cenários em que a população mantém um crescimento constante, as modelagens em operadoras de saúde devem considerar a evolução da carteira de beneficiários. Outra limitação é a utilização dos preços CMED nos cálculos, que consideram os valores máximos de venda pelo fabricante e,

dependendo das negociações entre fabricantes e operadoras, esses valores podem variar de local para local, podendo impactar o resultado da análise de impacto orçamentário. Além disso, como já mencionado anteriormente, eventuais eventos adversos avaliados em dados do mundo real não foram considerados neste estudo, custos indiretos não foram analisados, e não houve avaliação da qualidade de vida da população estudada.

CONCLUSÕES

Podemos observar que, apesar das limitações inerentes a qualquer modelo econômico, a análise de impacto orçamentário da incorporação do ENG, em uma operadora de saúde no Sul do Brasil, revelou que o fornecimento desse método está associado à redução dos custos em saúde. Em outras palavras, a incorporação do ENG resultará em um aumento de eficiência, pois a eficácia contraceptiva se manterá ao longo do tempo, enquanto os custos associados serão diminuídos.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Accessed on: Apr 3, 2023.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Consulta pública para inclusão de implante subdérmico contraceptivo no Rol de procedimentos e eventos de saúde. [S.l.]: ANS; 2020.
- Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud Zoubir A, Lafuma A, Lévy-Bachelot L, et al. Two year continuation rates of contraceptive methods in France: a cohort study from the French national health insurance database. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(6):421-6.
- Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al.; WHO study group on subdermal contraceptive implants for women. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2491-8.
- Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, Grunert J, Lukkari-Lax E, Rybowski S, et al. A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril*. 2016;106(1):151-157.e5.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Available from: <https://amb.org.br/cbhpmp/>. Accessed on: Apr 3, 2023.
- Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;66:28-40.
- Baker CC, Creinin MD. Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol*. 2022;140(5):883-97.
- Bayer S.A. Bula do Kyleena. Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino) – 19,5 mg. Available from: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/kyleena-pacientes.pdf. Accessed on: Apr 4, 2023.
- Bayer S.A. Bula do Mirena. Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino) – 52 mg. Available from: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/mirena-pacientes.pdf. Accessed on: Apr 4, 2023.
- Benagiano G, Gabelnick H, Brosens I. Long-acting hormonal contraception. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(6):749-57.
- Brandão ER. Contracepção Reversível de Longa Duração (LARC): solução ideal para tempos pandêmicos? *Saúde Debate*. 2022;46 (spe1):237-47.
- Budib M, Ayache R, Ribeiro N, Appel R, Pereira L, Ramires Y, et al. Usage and Costs Profile of Long-Term Contraception Users at a Health Plan Operator in the Brazil. *Value Health*. 2023;26(6):S2. Available from: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2023-3665/124823>. Accessed on: Apr 3, 2023.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) – 2022.
- Garcia LP, Sant'Anna AC, de Magalhães LCG, de Freitas LRS, Aurea AP. Gastos das famílias brasileiras com medicamentos segundo a renda familiar: Análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2002-2003 e de 2008-2009. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(8):1605-16.
- Joshi B, Moray KV, Sachin O, Chaurasia H, Begum S. Cost Effectiveness of Introducing Etonogestrel Contraceptive Implant into India's Current Family Welfare Programme. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(2):267-77.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde: 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões/IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
- IQVIA. IQVIA Retail + Non-retail jun/20 – participação de mercado dos métodos mencionados. 2020.
- Linot T, Lévy-Bachelot L, Farge G, Crespi S, Yang JZ, Robert J, et al. Real-world cost-effectiveness of etonogestrel implants compared to long-term and short term reversible contraceptive methods in France. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(4):303-11.
- Mavranzeouli I; LARC Guideline Development Group. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1338-45.
- Paradise SL, Landis CA, Klein DA. Evidence-Based Contraception: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2022;106(3):251-9.
- Santelli J, Rochat R, Hatfield-Timajchy K, Gilbert BC, Curtis K, Cabral R, et al. The measurement and meaning of unintended pregnancy. *Perspect Sex Reprod Health*. 2003;35(2):94-101.
- Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):115.e1-7.
- Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do Implanon nxt. Implan- te etonogestrel 68 mg. 2015. Available from: <https://agilfarma.com.br/wp-content/uploads/implanon-bula.pdf>. Accessed on: Apr 4, 2023.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1998-2007.
- World Health Organization (WHO). Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach. 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258738/9789241512886-eng.pdf?sequence=1>. Accessed on: Mar 30, 2023.

Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo

Health Technology Assessment (HTA) strategies for drugs in rare diseases: a rapid scope review

Lyon Richardson da Silva Nascimento¹, Marcelo Cunha de Andrade¹, Ivan Zimmermann²

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p116-28

Palavras-chave:

Avaliação de Tecnologias em Saúde, medicamentos órfãos, doença rara

Keywords:

Health Technology Assessment, orphan drugs, rare disease

RESUMO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) considera os domínios de benefícios clínicos, perfil epidemiológico, inovação, custo-efetividade, ética e de equidade no processo de decisão dos gestores em saúde. No contexto dos medicamentos para doenças raras, é desafiador o trabalho da ATS, dada a baixa disponibilidade de evidências robustas e o alto custo unitário das tecnologias. O objetivo da revisão foi analisar as estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras em sistemas de saúde. Foi realizada uma revisão rápida com busca estruturada na base de dados MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Health Systems Evidence*. Incluíram-se estudos sobre estratégias de avaliação de medicamentos utilizados para tratamento de doenças raras. Adicionalmente, foram realizadas buscas nas Agências de ATS do Brasil, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Reino Unido, França, Estados Unidos e Alemanha. A síntese dos resultados foi qualitativa com o agrupamento dos achados nos seguintes eixos temáticos: Segurança e efetividade, Custo-efetividade, Impacto orçamentário e Perspectiva da sociedade. Foram identificadas 267 publicações, sendo selecionadas 16 das bases de dados indexadas e 7 da literatura cinzenta. Com a análise dos documentos, pode-se concluir que a adoção de critérios específicos harmonizada com o atual modelo de ATS é um possível caminho a ser seguido no contexto dos medicamentos para doenças raras. Concomitante a isso, abordagens no sentido de incentivo a pesquisa e produção de dados de mundo real e a criação de comitês específicos para tratativa do tema nas agências de ATS apresentam-se como alternativa para lidar com as fragilidades no contexto de doenças raras.

ABSTRACT

The Health Technology Assessment (HTA) considers evidence regarding clinical benefits, epidemiological profile, innovation, cost-effectiveness, ethics and equity in its assessment process to support managers' decisions. In the context of drugs in rare diseases, the work of the ATS is challenging given the low availability of evidence and the high cost of technologies. The objective of the review was to analyze the available strategies for evaluating the demands for incorporating drugs for the treatment of rare diseases in health systems. A rapid review was performed with a structured search in the MEDLINE database (via PubMed), the Cochrane Library and Health Systems Evidence. Studies on strategies for evaluating drugs used to treat rare diseases were included and, additionally, searches were carried out in ATS Agencies in Brazil, Australia, New Zealand, Canada, United Kingdom, France, United States and Germany. The synthesis of the results was qualitative, grouping the major ones into thematic axes: Safety and effectiveness, Cost-effectiveness, Budgetary impact and Society's perspective. 267 publications were identified, 16 selected from indexed databases and 7 from gray literature. With the analysis of the documents, it can be concluded that the adoption of specific criteria harmonized with the current ATS model is a possible path to be followed in the context of drugs for rare diseases. At the same time, approaches to encourage research and the creation of specific committees to deal with the issue in HTA agencies would complement actions towards the consolidation of this work.

Recebido em: 17/03/2023. Aprovado para publicação em: 16/10/2023.

1. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), Teresina, PI, Brasil.

2. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Conflito de interesses: Não há conflito de interesses.

Financiamento: O presente estudo não teve suporte financeiro de agências privadas ou públicas, sendo integralmente financiado pelos autores.

Autor correspondente: Lyon Richardson da Silva Nascimento. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Teresina, PI, Brasil. CEP: 64049-550. Telefone: +55 (86) 99595-0645. E-mail: lyonrichardson256@gmail.com

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, lidando com o desafio de promover a saúde em um país de dimensões continentais, com mais de 211 milhões de habitantes e onde 71,5% da população depende exclusivamente do sistema público para diagnosticar e tratar eventos em saúde (de Souza Júnior *et al.*, 2021). O sistema tem avançado historicamente com medidas de descentralização dos serviços que o compõem, investimento em pesquisas, desenvolvimento técnico-científico, formação de pessoal, participação do controle social e ampliação das ações de assistência terapêutica integral, inclusive Assistência Farmacêutica (Paim, 2018).

Ainda nesse contexto, a Lei nº 12.401, de 2011, que cria a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), foi mais um importante marco legal, estabelecendo um direcionamento preciso para os processos de incorporação de tecnologias em saúde. A partir de sua promulgação, a adoção da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) como norteadora das decisões em saúde, fortemente implantadas em sistemas universais de saúde de países desenvolvidos, foi devidamente institucionalizada no Brasil (Sartori *et al.*, 2012).

De acordo com a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), a ATS pode ser formalmente definida como:

“[...] o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização.” (Brasil, 2016)

Mundialmente, as práticas de ATS têm sido institucionalizadas por meio da criação de órgãos e agências reguladoras, as quais tem sê organizado e trabalhado de forma colaborativa em redes locais e internacionais de apoio, como, por exemplo, nossa Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), além da *Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas* (RedETSA) e a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) (Novaes & Soárez, 2019). No Brasil, a implementação prática dos processos de ATS é consolidada nas diretrizes de elaboração dos documentos técnicos, nas quais está devidamente descrito como a implementação deve ser realizada (Lima *et al.*, 2019).

Em nível de Brasil, segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos, fazendo parte do escopo de atribuições da Conitec elaborar recomendações destinadas à tratativa dessa temática (Brasil, 2014). Essa definição com base em estimativas de prevalência varia consideravelmente no mundo, por exemplo, os Estados

Unidos definem doença rara como aquela que acomete 66/100.000 habitantes; na Europa, o termo passa a ser usado para as doenças que acometem 50/100.000 habitantes; e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são definidas como raras as condições que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos (Gammie *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que o alto custo das tecnologias destinadas a pessoas com doenças raras não tem apenas impacto nos sistemas de saúde, mas também nas famílias envolvidas no cuidado desses indivíduos, cujos danos físicos e psicológicos têm impacto financeiro no orçamento familiar.

Em atenção à ascensão das demandas nacionais e internacionais relacionadas à atenção à saúde de pessoas com doenças raras, em janeiro de 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no SUS. Trata-se do resultado do trabalho de um grupo instituído em 2012 com representantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática/Coordenação de Média e Alta Complexidade, da sociedade civil, especialistas em genética médica e outros técnicos do Ministério da Saúde (Melo *et al.*, 2017).

Da mesma forma, órgãos e agências internacionais de ATS, como a agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), têm discutido a necessidade de direcionamentos específicos ao contexto da ATS em doenças raras. Todavia, observa-se que o direcionamento sobre a ATS em doenças raras no Brasil ainda pode ser considerado frágil, pois, mesmo com uma diretriz específica, vem esbarrando em inúmeros desafios em sua implementação, incluindo, entre outros, a conscientização dos envolvidos, acesso a profissionais especializados para atuação na triagem, diagnósticos e tratamento, disponibilidade e acesso ao tratamento. Assim, o presente trabalho busca identificar e sintetizar as principais recomendações relacionadas à condução da ATS no contexto de medicamentos para o tratamento de doenças raras com o propósito de nortear possíveis alternativas para o modelo brasileiro.

Materiais e métodos

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de escopo, que, entre outros objetivos, visa ao desenvolvimento de um “mapeamento de evidências e políticas”. O método se diferencia em parte das revisões sistemáticas tradicionais por buscar o mapeamento de outros elementos importantes da literatura, como conceitos e políticas de saúde (Anderson *et al.*, 2008). Adicionalmente, a presente revisão de escopo adotada a forma de revisão rápida, a qual pode ser definida como:

“[...] uma forma de síntese do conhecimento que acelera o processo de condução de uma revisão sistemática tradicional por meio da simplificação ou omissão de uma variedade de métodos com o objetivo de produzir evidências de maneira eficiente em termos de recursos” (Hamel *et al.*, 2021).

Como estratégias de aceleração da revisão rápida, optou-se pela redução do escopo de bases de dados e fontes de literatura consultadas. Como fontes de informação da pesquisa, foram definidas as seguintes bases de dados indexadas: MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Health Systems Evidence*. A escolha das duas primeiras bases deveu-se a sua representatividade global e a da terceira base, a sua representatividade em publicações relacionadas a estudos na área de políticas de saúde pública. A estratégia de busca nas bases de dados indexadas foi realizada pela combinação de termos de pesquisa e seus descritores padronizados (MeSH), quando aplicável, orientada pela combinação de termos, conforme a tabela 1.

As informações da revisão das bases foram acrescidas às coletadas da literatura cinzenta, definidas como documentos não convencionais e semipublicados, produzidos nos âmbitos governamental, acadêmico, comercial e da indústria. Para tanto, foi realizada busca manual por documentos nas bases de dados da organização de avaliação de tecnologia em saúde INAHTA e REDETSA, destacando-se as agências atuantes nos seguintes países: Reino Unido, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos, França e Brasil. Os países foram selecionados considerando-se a referência de atuação em ATS e a semelhança do modelo de sistema de saúde pública adotado (Botelho & Oliveira, 2015).

Realizadas as buscas de forma independente e pareada por LRSN e MCA, os documentos selecionados após a triagem de título e resumo foram lidos na íntegra, sendo incluídos no estudo aqueles que descreveram estratégias de avaliação de medicamentos utilizados para tratamento

de doenças raras. Considerando as fundamentações para a realização do presente estudo, foi elaborado um formulário-padrão para a coleta das informações necessárias para o alcance dos objetivos propostos. O formulário de extração incluiu as informações gerais e específicas, e foi composto de itens destinados ao registro dos dados sobre: título, objetivo, pergunta da revisão de estudo, população, conceito, contexto, local de disponibilização do documento, país e critérios e estratégia de incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras.

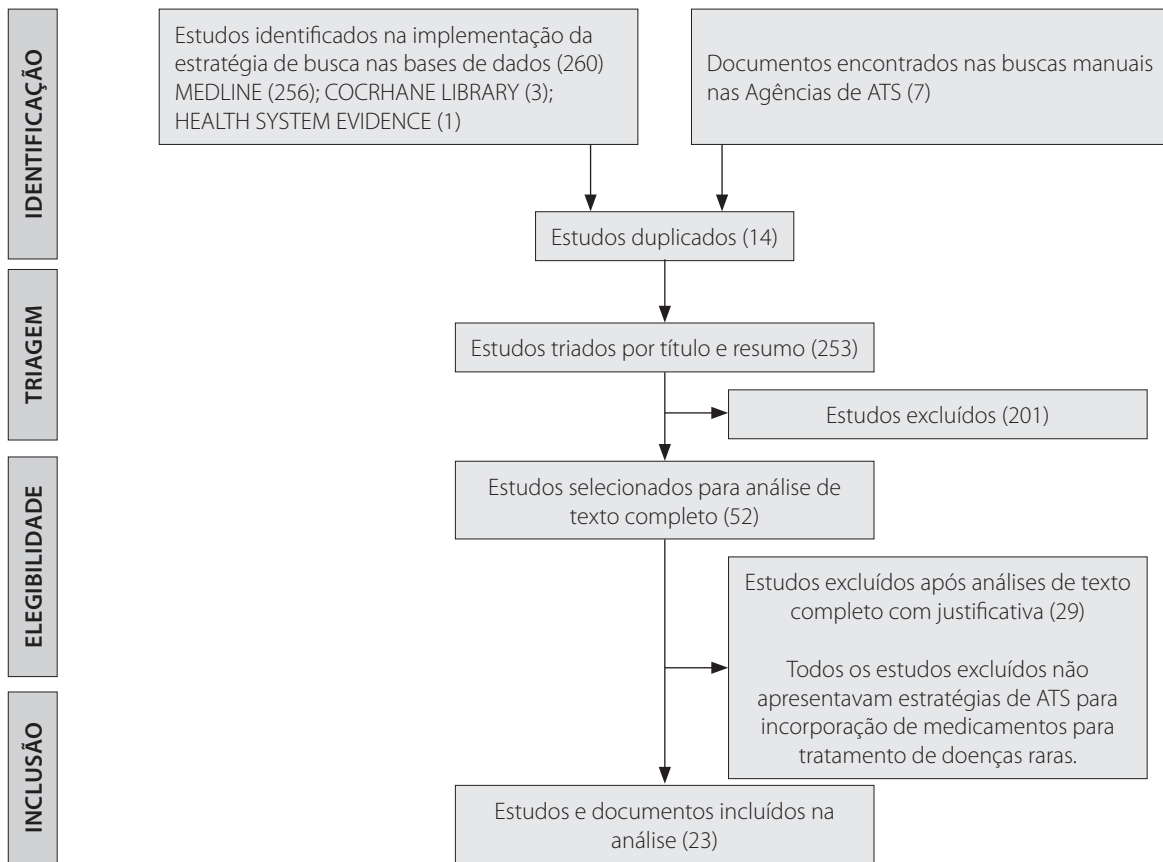
Resultados

A busca inicial até a data de 10 de fevereiro de 2022 resultou um total de 260 artigos nas bases de dados indexadas e 7 documentos nas Agências de ATS selecionadas. Na fase de triagem, foram excluídos 14 artigos duplicados, permanecendo 246 para análise dos critérios de inclusão e exclusão definidos. Na fase de elegibilidade, 201 artigos foram excluídos após a leitura de título e resumo, sendo 49 artigos considerados como potenciais para o estudo, passando para análise em texto completo. Com a triagem completa do texto, permaneceram 16 artigos revisados por pares e os 7 documentos identificados manualmente nas agências de ATS (Figura 1).

O presente relato dos resultados será dividido entre os achados identificados na literatura das bases indexadas e, posteriormente, nos achados identificados diretamente nas agências de ATS. A tabela 2 apresenta a síntese das informações constantes nos estudos identificados nas bases de dados indexadas.

Tabela 1. Estratégia de busca completa por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca completa	Resultados da busca
MEDLINE (via PubMed)	((("rare diseases"[MeSH] OR "Genetic Diseases, Inborn/genetics"[MeSH] OR ("rare"[TIAB] OR "genetic"[TIAB] OR "orphan"[TIAB]) AND ("diseases"[TIAB] OR "disease"[TIAB]))) AND (("Orphan Drug Production"[Mesh] OR "Biomedical Technology"[Mesh] OR "Pharmaceutical Preparations"[Mesh] OR "Biological Products"[Mesh] OR "Orphan Drug Production"[Mesh] OR "medication*"[TIAB] OR "medicine*"[TIAB] OR "orphan drug*"[TIAB] OR "biologic drug*"[TIAB] OR "biologic product*"[TIAB] OR "biological medicine*"[TIAB] OR "high-cost drug*"[TIAB])) AND ("Technology Assessment, Biomedical"[Mesh] OR "Health Services Accessibility"[Mesh] OR "Health Services Accessibility"[Mesh] OR "Universal Health Insurance"[Mesh] OR "Health Technology Assessment*"[TIAB] OR "Universal Coverage"[TIAB] OR "Medication Access"[TIAB]))	256
COCHRANE	(rare diseases):ti,ab,kw AND (Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug):ti,ab,kw AND (Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment OR Universal Coverage OR Medication Access):ti,ab,kw	3
Healthsystemsevidence	(rare diseases):ti,ab,kw AND (Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug):ti,ab,kw AND (Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment OR Universal Coverage OR Medication Access):ti,ab,kw	1



Fonte: Adaptada do Prisma Flow Diagram.

Figura 1. Fluxograma de seleção.

Tabela 2. Resumos dos achados dos estudos identificados nas bases de dados indexadas

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Gammie <i>et al.</i> , 2015	35 países (21 países da UE e 5 países asiáticos)	Revisão da literatura (1998 a 2014)	As soluções propostas de ATS para medicamentos destinados a portadores de condições de saúde raras incluem “análise de decisão de vários critérios” que considera medidas de: raridade, eficácia clínica, nível de pesquisa empreendido, nível de incerteza em torno da eficácia, medidas de acompanhamento, gravidade da doença, alternativas disponíveis e impacto orçamentário. Os recursos de saúde são, então, alocados com base no desempenho do medicamento contra esses critérios até que o orçamento associado seja consumido.
Pearson <i>et al.</i> , 2018	Europa NICE (Reino Unido) SMC (Escócia)	Revisão da literatura MEDLINE (sem filtro temporal) NICE e SMC (2015-2016)	As soluções propostas de ATS para medicamentos para doenças raras devem incluir informações de experiência do paciente e a opinião clínica de forma sistemática, por meio de um processo de Delphi, sobre valores de parâmetros dentro do modelo econômico. Essa técnica amplamente utilizada visa alcançar um consenso em grupo sobre uma série de perguntas declaradas sobre um determinado tema por meio de um processo de comunicação em grupo.
Mestre-Ferrándiz <i>et al.</i> , 2020	Espanha	Revisão da literatura (2000 a 2017)	Os modelos de avaliação devem permitir a inclusão de critérios que não sejam a eficácia e o custo-efetividade na determinação do financiamento ou reembolso de medicamentos para doenças raras; são os chamados critérios humanísticos, que incluem justiça, equidade no acesso, regra de resgate e raridade. Seu uso na tomada de decisão poderia facilitar o acesso a medicamentos para doenças raras, pois poderiam ser favorecidos pelo uso dessas variáveis na avaliação. Na Espanha essa necessidade é regulamentada pela Lei de Garantias e Uso Racional de Medicamentos e Dispositivos Médicos, no entanto seu uso “efetivo” é desconhecido.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Ollendorf <i>et al.</i> , 2018	Estados Unidos	Revisão narrativa	O autor destaca a necessidade de uma coalescência de abordagens internacionais para definir o nível de raridade que requer ação especial, para determinar quais adaptações da ATS tradicional são necessárias e a disposição dos principais tomadores de decisão dos Estados Unidos em adotar totalmente essas abordagens.
Brenna <i>et al.</i> , 2020	União Europeia e EUA	Revisão da literatura (1990 a 2018)	Ressalta a necessidade de regras comuns em nível internacional, com vistas à avaliação da sustentabilidade de um setor que, devido a esse vazio regulatório, possa se prestar aos comportamentos estratégicos e oportunistas dos produtores. Dentro dessa análise, é desejável a utilização de modelos de escolha de vários critérios que considerem uma série de variáveis que são úteis para avaliar tanto os critérios de precificação quanto de reembolso de medicamento para doenças raras. Por fim, as medidas que exigem implementação rápida incluem a criação de registros acessíveis internacionalmente contendo todas as informações de acompanhamento relativas à segurança e ao benefício clínico de cada medicamento para doença rara.
Usher <i>et al.</i> , 2019	Irlanda	Revisão da literatura (2012 a 2017)	Argumenta que um passo adicional para o processo de reembolso de medicamentos para doenças raras (não câncer) na Irlanda se baseia na criação de um comitê composto, principalmente, por médicos com <i>expertise</i> em doenças raras ou altamente especializadas, farmacêuticos, <i>expertise</i> em HTA, representantes de pacientes e representação do pagador de cuidados de saúde e da Autoridade de Informação e Qualidade em Saúde (HIQA). Sua responsabilidade é aconselhar o Grupo Nacional de Drogas (do serviço nacional de saúde) sobre qualquer benefício adicional fornecido pela droga que pode não ter sido capturado como parte do processo de ATS. O comitê se baseia em especialistas clínicos relevantes para a doença rara específica, bem como representantes de pacientes.
Rawson, 2020	Canadá	Revisão da literatura (2014 a 2018)	Destaca que o processo de ATS destinada a medicamentos para portadores de doenças raras não deve seguir a abordagem padrão para medicamentos e que existe a necessidade urgente de os governos federal, provincial e territorial implementarem uma estratégia abrangente de doenças raras, há muito esperada, que leve em consideração não somente os critérios como eficácia, segurança e qualidade de fabricação ou imposição de limite de custo-efetividade rígidos e baixos.
Kogushi <i>et al.</i> , 2020	Japão	Revisão da literatura (2009 a 2018)	O esquema da análise de custo-efetividade do Japão fundamenta o ajuste de preço das tecnologias avaliadas. Após a incorporação, os dados clínicos de acompanhamento de longo prazo e os dados do mundo real são considerados para novos ajustes de preço. Além disso, a abordagem de compartilhamento de risco ou outras considerações especiais referentes a outros países europeus seriam a abordagem potencial para reduzir a incerteza da eficácia clínica.
Iskrov <i>et al.</i> , 2016	Bulgária	Ensaio clínico aberto	O potencial de análise de decisão multicritérios é significativo no caso de tecnologias inovadoras de saúde e medicamentos para doenças raras, em particular. A avaliação e a reavaliação desses medicamentos tendem a ser uma das tarefas mais complicadas e conflitantes da ATS. Por isso, o aprimoramento do conhecimento sobre a viabilidade e integração do MCDA é de suma importância, pois o impulso pela inovação na medicina deve corresponder às necessidades dos pacientes, aos recursos do sistema de saúde e aos valores sociais. O ensaio de Iskrov (2016) criou um modelo de medição de valor do MCDA para avaliar e reavaliar medicamentos para doenças raras no contexto búlgaro, explorando preferências sobre escores de desempenho dos critérios de decisão, destacando dentre eles custo-efetividade, tratamento alternativo, gravidade da doença, segurança, impacto orçamentário, força da evidência, vulnerabilidade do grupo e efetividade clínica.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Richter <i>et al.</i> , 2018	Canadá	Revisão da literatura (2004 a 2016)	O reconhecimento dos medicamentos para tratamento de doenças raras e ultrarraras pode facilitar o desenvolvimento de processos de avaliação de HTA que respondem adequadamente às limitações inerentes que parecem ser exclusivas. Fatores como tamanhos de estudo, dependência de ensaios descontrolados mais frequente, propensão de maior complexidade das moléculas complexas (biológicas) e custo podem ter contribuído para uma maior taxa de recomendações negativas de reembolso observada. O reconhecimento desses medicamentos como um subgrupo distinto pode facilitar o desenvolvimento de processos de avaliação de HTA que respondam adequadamente às suas limitações.
Baran-Kooiker <i>et al.</i> , 2018	Bulgária, França, Alemanha, Itália, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Ucrânia e Reino Unido	Revisão da literatura (até 2018)	Uma gama de modelos MCDA para HTA foi desenvolvida, cada um com abordagem, foco e complexidade ligeiramente diferentes, incluindo vários critérios que visam especificamente a doenças raras e avaliação de medicamentos para doenças raras. Uma discussão <i>multi-stakeholder</i> sobre estratégias fundamentais de <i>design</i> e implementação para modelos MCDA seria benéfica para esse fim.
Zelei <i>et al.</i> , 2016	Europa Oriental e Ocidental	Revisão sistemática (2000 a 2015)	A avaliação de medicamentos para doenças raras deve incluir múltiplos critérios para medir adequadamente o seu valor clínico agregado. A pesquisa encontrou apenas um pequeno número de estudos provenientes da Europa Central e Oriental, portanto as políticas europeias sobre medicamentos para doenças raras podem ser baseadas, em grande parte, em experiências nos países da Europa Ocidental. Mais pesquisas devem ser feitas no futuro na Europa Central e Oriental, porque o financiamento de medicamentos para doenças raras de alto preço envolve um fardo maior para esses países.
Hughes-Wilson <i>et al.</i> , 2012	União Europeia	Revisão narrativa	Proposição do desenvolvimento de um novo sistema de avaliação com base em vários critérios de avaliação ponderados (raridade, nível de pesquisa empreendido, nível de incerteza de eficácia, complexidade da fabricação, medidas de acompanhamento, gravidade da doença, alternativas disponíveis, nível de impacto na condição, uso em indicação única ou não), que serviria como uma ferramenta para os governos dos Estados-membros.
Sussex <i>et al.</i> , 2013	Austrália, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos	Ensaio clínico aberto	Uma abordagem MCDA para avaliação do valor do tratamento de doenças raras tem o mérito de garantir a compreensão compartilhada dos elementos de valor, bem como uma clara articulação de trocas entre esses elementos. Pilotamos essa abordagem com sucesso com representantes do grupo de pacientes e especialistas em economia clínica e de saúde que aconselham órgãos e pagadores de HTA. A abordagem oferece uma possível construção para uma orientação mais abrangente para a tomada de decisão da HTA destinada a medicamento para portadores de doenças raras.
Nicod <i>et al.</i> , 2019	Inglaterra, Escócia, Suécia e França	Ensaio clínico aberto	Tomadores de decisão do HST em torno da natureza dos critérios incluem considerações referentes ao impacto da nova tecnologia, incluindo seu impacto além dos benefícios diretos para a saúde e na prestação de serviços especializados, custos para o NHS e Serviços Sociais Pessoais e valor para o dinheiro. Na Europa, o projeto MoCA fornece um mecanismo para os países europeus colaborarem no acesso de medicamentos a pacientes com doenças raras, por meio de uma abordagem voluntária baseada no diálogo, com interações flexíveis entre as principais partes interessadas para chegar a um acordo sobre o valor.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Clarke <i>et al.</i> , 2020	Reino Unido	Revisão da literatura (2015 a 2020)	Uma melhor compreensão dos desafios no desenvolvimento de medicamentos para doenças raras e uma orientação mais clara para os tomadores de decisão sobre a navegação da incerteza no processo de HTA podem promover maior equidade no acesso a medicamentos em condições raras e comuns. As propostas atuais incluem uma revisão dos modificadores, para atualizar o modificador atual para tratamentos que prolongam a vida com um novo modificador para a gravidade da doença. Além disso, há um reconhecimento nas propostas de que deve haver maior aceitação da incerteza e do risco em circunstâncias definidas, como doenças raras, tecnologias inovadoras e tecnologias com benefícios significativos. A importância dos acordos de acesso gerenciado no monitoramento e controle dessa incerteza e risco também é enfatizada.

Fonte: Elaboração própria.

Eficácia, efetividade e segurança

Em termos de avaliação da eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos para tratamento das doenças raras, foi notória a dificuldade em identificar evidências científicas robustas diante da escassez de estudos sobre esses critérios (Brenna *et al.*, 2020). Em países como Japão e Estados Unidos, onde a necessidade de disponibilizar terapias inovadoras dispõe de políticas internas baseadas no ajuste de preços, as incorporações de medicamentos para doenças raras se tornam menos complexas, evidenciando-se pelos números de produtos incorporados nesses países (Kogushi *et al.*, 2020). Contudo, em processos de ATS com a estrita dimensão de que apenas medicamentos com fortes evidências de eficácia e segurança sejam aprovados, os medicamentos para doenças raras geralmente têm alta probabilidade de recomendações de reembolso negativas. Isso porque tal abordagem de ATS tende a ser mais rigorosa, por exemplo, exigindo evidências de grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs), que muitas vezes são difíceis de realizar para doenças raras (Rawson, 2020).

De acordo com as conclusões dos estudos identificados nas bases indexadas, apesar das diferenças contextuais, as agências reguladoras estão dispostas a aceitar uma certeza menor de evidências para medicamentos para doenças raras. São frequentes as situações, como, por exemplo, da Holanda, em que a agência gera recomendações para os casos de incerteza probatória, permitindo o reembolso antecipado, mas "condicional" para certos tratamentos promissores, com a necessidade de gerar evidências do mundo real e realizar uma avaliação farmacoeconômica atualizada periodicamente (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Custo-efetividade

O critério de custo-efetividade é amplamente discutido por todos os entes envolvidos nos processos de ATS de medicamentos e consta como critério fundamental. No entanto, as práticas padronizadas de ATS requerem comumente padrões de evidência com análises formais de custo-efetividade a partir de ECRs. Tal questão é igualmente apontada como uma barreira

em medicamentos para doenças raras, devido a falta típica de dados sobre a eficácia clínica, características das doenças, diagnóstico apropriado, conhecimento dos profissionais, pacientes, cuidadores e sociedade (Gammie *et al.*, 2015).

Considerando o desafio imposto pelas características inerentes aos medicamentos de doenças raras, diante do critério de custo-efetividade, observa-se que as agências de ATS têm sido menos propensas a serem guiadas pelos tradicionais limites de custo-efetividade (do inglês, *cost-effectiveness thresholds*) ao definir a disposição a pagar para tratamentos para doenças raras. Isso fornece escopo para a incorporação de um limiar alternativo e até baseado no impacto do orçamento em estruturas de decisão de ATS específicas para esse fim (Richter *et al.*, 2018).

Contudo, em termos de tratativa dos desafios impostos, os estudos destacam que boa parte das nações, especialmente europeias, tem imposto limites explícitos para o custo-efetividade relacionado ao produto interno bruto (PIB) *per capita* (como Hungria e Polônia) ou o salário base mensal obrigatório (como Eslováquia), mas a raridade e a gravidade da doença não têm impacto sobre o valor explícito limiar. Tal fato ressalta a necessidade de constante discussão sobre o processo de ATS bem definido para a análise de custo-efetividade, melhorando a transparência das decisões políticas relacionadas aos medicamentos para doenças raras.

Impacto orçamentário

Na literatura analisada, o impacto orçamentário é um dos critérios mais citados dentro da ATS destinada a medicamentos para tratamentos de doenças raras, especialmente diante do impacto decisivo que essa tecnologia provocará nos gastos com saúde nos próximos anos (Brenna *et al.*, 2020).

Os autores apontaram que há deficiências nas análises de impacto orçamentário dos medicamentos para doenças raras, devendo ser avaliado de forma a considerar suas especificidades (Zelei *et al.*, 2016). Cabe destacar que, nos estudos que descrevem a ATS em multicritérios, o impacto orçamentário foi apresentado dentro dos itens a serem avaliados,

sendo destacada a necessidade de contrabalancear esse critério com critérios humanísticos como a raridade da doença (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Perspectiva da sociedade

A inclusão de critérios humanísticos nos processos de ATS destinados ao tratamento de pacientes com doenças raras é destacada como fundamento básico nas adequações necessárias a ATS para medicamentos para doenças raras. O impacto social da doença e do tratamento na vida diária dos pacientes e cuidadores é destacado nos estudos de análises multicritérios como atributo essencial para a ATS nesse campo (Sussex *et al.*, 2013).

A tabela 3 apresenta uma síntese do mapeamento de critérios aqui discutido. Apesar de identificado um escopo de evidências, observa-se que é ainda escasso o estudo acadêmico em relação a esses critérios, em comparação à produção na ATS tradicional. Com esse propósito, ressalta-se a necessidade de complementação das evidências com informações provenientes das principais agências de ATS mundiais.

Caracterização da ATS para medicamentos para doenças raras nas agências selecionadas

A tabela 4 apresenta uma síntese das informações constantes nos documentos extraídos das páginas eletrônicas das agências de ATS selecionadas neste estudo.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE foi instituído no Reino Unido em 1999 com o objetivo de criar diretrizes consistentes que pudessem consolidar os processos de incorporação e desincorporação de medicamentos no país. O fluxo específico do NICE direcionado para as tecnologias altamente especializadas (*highly specialised*

technology – HST), entre as quais estão incluídos os medicamentos para pessoas com doenças ultrarraras, instituiu uma alternativa aos processos gerais destinados aos demais medicamentos (NICE, 2009).

Os medicamentos analisados por meio das HSTs têm suas recomendações emitidas por um conselho consultivo independente denominado *Highly Specialised Technologies Evaluation Committee* (HSTEC). O comitê é composto por representantes do NHS, organizações de pacientes, cuidadores, universidades e indústrias. Suas recomendações seguem abordagens apropriadas para fazer avaliações de valor científico e social, tendo como critérios: Natureza da condição, Eficácia clínica, Custos e benefícios e Impacto da tecnologia, além dos benefícios diretos à saúde (NICE, 2017).

Adicionalmente, cabe destacar como diferença fundamental o limiar de disposição a pagar pelos medicamentos avaliados nesse processo de ATS, que varia de £100.000 a £300.000 por QALY, refletindo um aumento de até 10 vezes em relação aos limiares tradicionais adotados pela agência. Em termos gerais, quando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ultrapassa o valor de £100.000 por QALY, os julgamentos passam a levar em consideração pesos relacionados à magnitude da melhoria terapêutica adicional, conforme o valor absoluto de QALY adicional (CADTH, 2021). Para que esse peso seja aplicado, será necessário haver evidências convincentes de que o tratamento oferece ganhos significativos de QALY. Dependendo do número de QALYs adquiridos ao longo da vida dos pacientes, ao comparar a nova tecnologia com seu(s) comparador(es) relevante(s), o comitê aplicará um peso entre 1 e 3, usando incrementos iguais, para um intervalo entre 10 e 30 QALYs ganhos, conforme resumido na tabela 3 (NICE, 2017).

Tabela 3. Mapeamento dos aspectos relacionados à avaliação da incorporação de medicamentos para doenças raras nos dados disponíveis nas fontes de evidências das bases indexadas

Critérios de avaliação	Inglaterra (NICE)	Canadá (CADTH)	Austrália (PBAC)	Irlanda (NCPE)	Escócia (SMC)	Alemanha (G-BA)	Japão	Espanha
Efetividade e segurança	X	X	X	X	X			X
Custo-efetividade	X	X	X	X	X	X	X	X
Impacto orçamentário	X	X	X	X	X	X		X
Perspectiva da sociedade	X			X	X			

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Caracterização da ATS para medicamentos para doenças raras nas agências selecionadas

Critérios de avaliação	NICE	CADTH	PBAC	IQWIG	Pharmac	ICER	HAS	Conitec
Comitê específico	X							
Limiar alternativo de disposição a pagar	X			X	X	X		
Incorporação condicionada	X						X	
Outras abordagens	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Critérios de pesos do QALY adotados pelo *Highly Specialised Technologies Evaluation Committee*

Ganho incremental de QALY	Peso
Menor ou igual a 10	1
11-29	Entre 1 e 3 (usando incrementos iguais)
Maior ou igual a 30	3

Fonte: NICE, 2017.

Da mesma forma, é importante destacar um tratamento diferencial em relação à taxa de desconto a ser adotada nas tecnologias altamente especializadas. Por exemplo, uma taxa anual de desconto de 1,5% (em vez da tradicional taxa de 3,5%) para custos e benefícios pode ser considerada pelo comitê se for altamente provável que, com base nas evidências apresentadas, os benefícios de saúde a longo prazo sejam prováveis de serem alcançados. Por fim, o comitê prevê ainda a possibilidade de entrada da terapia em uma proposta de acordo de compartilhamento de risco (Iskrov *et al.*, 2016).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

O PBAC é um órgão especializado independente nomeado pelo governo australiano. Os membros incluem médicos, profissionais de saúde, economistas da saúde e representantes do consumidor. Ao recomendar um medicamento para listagem, o PBAC leva em consideração as condições médicas para as quais o medicamento foi registrado para uso na Austrália, sua eficácia clínica, segurança e custo-benefício (“valor pelo recurso”), em comparação com outros tratamentos (Australian Government Department of Health, 2021).

Contudo, não foi identificada uma proposta específica para ATS direcionada para medicamentos para tratamento de doenças raras pelo PBAC. Em termos gerais, é apenas na fase de recomendação do processo que se observam direcionamentos destinados a esses medicamentos, por meio de um dispositivo denominado “Regra de Resgate”, que faz menção ao valor de resgate de vida independentemente do custo do tratamento (CADTH, 2021).

O dispositivo mencionado permite que sejam convocadas novas reuniões para os casos em que as recomendações do PBAC rejeitem incorporações que atendam aos critérios adotados pela regra. De maneira geral, são critérios que fazem menção a gravidade, incidência, assistência à saúde inadequada e evidências de melhora clínica com uso da tecnologia. O objetivo dessas reuniões seria obter informações adicionais das partes interessadas em relação ao medicamento em análise (CADTH, 2021).

O PBAC também considera o acompanhamento de critérios de elegibilidade específicos do paciente para o medicamento, bem como requisitos contínuos de monitoramento, que, uma vez aprovados para a terapia, devem ser atendidos para financiamento inicial e contínuo (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A CADTH conduz e emite as recomendações de reembolso para programas federais, provinciais e territoriais no território canadense, com exceção de Quebec. Em nossa busca, observou-se que a agência não possui recomendações específicas para a ATS destinada aos medicamentos utilizados para pessoas com doenças raras (CADTH, 2006).

Em termos gerais, a avaliação da CADTH destinada a esses medicamentos segue os mesmos processos de submissão inicial de outros medicamentos. As adaptações se fazem presentes na tratativa diferenciada nas lacunas de evidências, por exemplo, por meio da consideração de evidências derivadas de estudos clínicos não randomizados (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

No processo de revisão, é aplicada uma abordagem modificada baseada na consideração de evidências de mundo real e maior envolvimento da comunidade clínica. A colaboração de painéis de especialistas no auxílio da identificação e tratativa das lacunas de evidência é uma das principais estratégias adotadas (CADTH, 2021).

Para tanto, o processo de recomendação é emitido por um dos três comitês permanentes e para os casos que atendem aos critérios adotados (risco de vida, baixa incidência, genética com baixa expectativa de vida, sobrecarga dos cuidadores e sistema de saúde, baixa produção de evidências científicas, ausência de tratamentos, alta morbidade e mortalidade). Nessas situações, esse comitê pode emitir recomendações em favor do reembolso, apesar das limitações das evidências (CADTH, 2021).

Pharmaceutical Management Agency (Pharmac)

A *Pharmaceutical Management Agency*, mais conhecida como Pharmac, é a agência governamental responsável pelas avaliações das tecnologias em saúde na Nova Zelândia. Foi criada em 1993 com o objetivo de fazer com que as empresas farmacêuticas oferecessem preços mais acessíveis. A agência possui processos de trabalho específicos à ATS para medicamentos para doenças ultrarraras e raras (Government, 2022).

Em termos gerais, as solicitações de medicamentos para tratamento de doenças ultrarraras incluem aquelas que já passaram por avaliação e obtiveram parecer negativo para incorporação. O processo de revisão para as condições raras inclui critérios específicos analisados por um subcomitê

de distúrbios raros, tais como: Necessidades do paciente; Necessidades do cuidador; Disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos. Assim, tais critérios podem orientar decisões favoráveis aos medicamentos para doenças raras mesmo em situações de evidências menos robustas (Subcommittee *et al.*, 2020).

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

O ICER é uma organização estadunidense de pesquisa independente responsável por revisar de forma transparente todas as evidências disponíveis para ajudar a alinhar o preço de um tratamento com a melhora a vida dos pacientes e de suas famílias.

O instituto também possui orientações específicas no âmbito dos medicamentos de alto custo destinados ao tratamento de doenças ultrarraras. O processo é iniciado na identificação da condição específica de saúde e nas condições de ausência de ensaios clínicos em andamento ou planejados diante do tratamento dessa população. A revisão de evidências busca avaliar a eficácia clínica e fornece comentários e direcionamentos, observando os desafios na geração de evidências robustas no contexto das doenças raras. São ainda incluídas nesses relatórios descrições referentes a considerações dos tomadores de decisão e análise do cenário do custo social. Adicionalmente, o ICER também fornece resultados específicos de limiares de disposição a pagar, considerando uma faixa mais ampla de até US\$ 500.000 por QALY, em vez dos tradicionais parâmetros de US\$ 100.000 a 150.000 por QALY. Entretanto, seu documento norteador de valores cita que sistema de ponderação especial será aplicado a diferentes magnitudes de ganhos QALY ou à gravidade da linha de base da condição (ICER, 2020).

As recomendações são realizadas por um comitê especializado para os medicamentos que passaram pelo processo de revisão para doenças ultrarraras e seguem abordagens semelhantes às de outras intervenções, no entanto com uma estrutura-padrão norteadora por diretrizes específicas (Institute, 2017). Dessa forma, semelhante ao observado nas orientações do NICE, é possível concluir que o ICER também adota um processo explícito para a avaliação de medicamentos para doenças ultrarraras.

Haute Autorité de Santé (HAS)

A HAS é a autoridade pública independente, de caráter científico, responsável pelos processos de ATS na França. Os processos administrativos e de revisão da HAS seguem os mesmos fluxos para medicamentos em geral e medicamentos utilizados no tratamento de portadores de doenças raras (La Has, 2022).

O que difere nos processos de ATS implementados pela HAS é a possibilidade de emissão de recomendações em favor do reembolso condicionado à geração de evidências adicionais para verificar o benefício clínico do medicamento incorporado até três anos após a sua incorporação (CADTH, 2021).

Dessa forma, é possível dizer que na França a expectativa de um benefício rápido advindo da incorporação de medicamentos raros, por exemplo, é legítima, graças a esse sistema de autorização temporária de uso. Em 2020, a HAS lançou um plano de ação destinado a promover o acesso às inovações para todos os pacientes, entre eles medicamentos inovadores tais como os destinados ao tratamento de doenças raras (HAS, 2020).

O plano de ação busca fortalecer o sistema de incorporação francês com ações para agilizar os processos de ATS por meio da identificação precoce das tecnologias com alto valor agregado e o desenvolvimento de reuniões iniciais para apoiar a evolução clínica e promover procedimentos de avaliação acelerada (o chamado *fast-tracking*) em doenças raras (HAS, 2020).

Sistema Único de Saúde – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec)

No âmbito dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, não foi encontrado um fluxo ou tratativa específica para os processos de ATS da comissão. Sendo assim, os processos administrativos, de revisão e de recomendação em suas diretrizes metodológicas, seguem os mesmos trâmites dos demais medicamentos, no entanto cabe citar o trabalho da comissão no contexto da avaliação e recomendações dos protocolos e diretrizes clínicas a partir das quais ocorrem tratativas específicas para de diversas doenças, entre elas aquelas caracterizadas como raras (Conitec, 2022).

Apesar disso, destaca-se que recentes discussões sobre o uso de limiares de custo-efetividade tiveram como resultado a definição de critérios como a gravidade e o caráter raro de uma doença como condições apropriadas à aceitação de um limiar de até três vezes a referência adotada (sendo em 2022 o valor de referência de R\$ 40.000,00). Da mesma forma, as recomendações sobre limiares da Conitec destacam a necessidade de discussões futuras sobre a avaliação específica dos casos de doenças ultrarraras (Brasil, 2022).

Discussão

A presente análise considerou vários aspectos das estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras. Em termos gerais, é consistente a visão de que a ATS tradicional, fundamentada em evidências científicas robustas e estudos econômicos, pode se tornar uma importante barreira às incorporações de medicamentos para doenças raras, portanto necessitando de adaptações que busquem equilibrar as incertezas inerentes ao contexto (Moher *et al.*, 2009). Por meio da análise dos artigos, várias iniciativas têm sido tomadas pelas nações, no entanto ficou evidente a necessidade de uma abordagem conjunta e padronizada entre as diferentes instituições. Os desafios impostos pelas

tecnologias medicamentosas de custos altamente elevados impossibilitam que países arquem com todos os custos sem comprometer seus orçamentos, especialmente aqueles cuja medicina socializada seja a base da assistência à saúde (Mestre-Ferrándiz *et al.*, 2020).

Nota-se, entretanto, que, mesmo em países desenvolvidos como o Canadá, o processo de ATS tradicional ainda é a principal base para a ATS de medicamentos para doenças raras. Nesse sentido, discute-se na literatura aqui identificada a necessidade comum de inclusão de novos critérios no processo de ATS para esse fim. Dentre os critérios a serem incluídos, destacaram-se os que fazem uso de atributos direcionados para as perspectivas sociais, provenientes de avaliações qualitativas realizadas com pacientes, cuidadores e especialistas, contribuindo para o equilíbrio dessa balança (Rawson, 2020). Várias nações já fazem uso de critérios humanísticos para esse fim, tanto por meio de processos explícitos em suas agências de ATS quanto de políticas e legislações próprias. Os autores destacam a possibilidade real de equilibrar as necessidades de avaliação de pontos quantitativos essenciais à ATS com a inclusão de critérios humanísticos provenientes de uma perspectiva da sociedade, de forma a deixar a decisão mais transparente, compensatória e eficiente (Souza *et al.*, 2018).

Dadas as diferenças nos sistemas nacionais de saúde e reembolso, bem como as variações locais na economia e nas políticas de doenças raras, seriam necessários modelos de ATS flexíveis e adaptáveis. O Método de Análise de Decisão Multicritérios (MCDA) pode capturar fatores além da análise de custo-efetividade padrão e oferecer uma gama de possibilidades que seriam adequadas para os processos de ATS em doença rara (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Por outro lado, algumas agências de ATS de grande relevância no contexto mundial, por sua vez, têm buscado adaptar os processos de trabalho de ATS, quando se trata da análise de medicamentos para tratamento de pessoas com doenças raras. Cabe destacar as experiências com a criação de comitês especializados para o caso das doenças raras em nações como a Inglaterra, onde tais órgãos prestam assistência direta na elaboração dos pareceres e têm contribuído de forma importante nesse processo (Nicod *et al.*, 2019) com a estrutura específica para os processos de avaliação nessa área por meio da HSTEC (NICE, 2009). Outras agências consideram critérios específicos dentro de seus processos de ATS convencional. Vale ainda destacar os critérios na perspectiva social identificados, tais como necessidades do paciente, necessidade do cuidador, disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos, como exemplo a Pharmac (Austrália) e a CADTH (Canadá) (NICE, 2009).

Paralelamente, existem alguns grupos de agências, como a HAS (França), que condicionam as incorporações de medicamentos para tratamento de doenças raras à geração de

evidências adicionais após a incorporação. Em termos gerais, a necessidade de definir critérios que permitem contrabalançar as lacunas nas evidências, a busca de meios específicos de financiamento para esse grupo de medicamentos, bem como os parâmetros para definição de limiares de disposição a pagar, são estratégias a serem consideradas para realidades como a do Brasil (La Has, 2022). Algumas iniciativas conjuntas no continente europeu já podem ser vistas, apesar de incipientes, especialmente aquelas com incentivos direcionados a produção de evidências desse grupo de medicamentos e estímulo às pesquisas. Também seriam fundamentais iniciativas de padronização dos modelos de ATS destinadas a esse fim e no contexto crescente dos custos gerados no tratamento medicamentoso desse grupo de pacientes, sendo, por exemplo, essencial a rápida criação de registros acessíveis sobre a segurança, eficácia, custos e condições de qualidade de vida dos pacientes tratados (Ollendorf *et al.*, 2018).

Observa-se que alguns países com agências de ATS reconhecidas por seus trabalhos já possuem direcionamentos específicos, no entanto ainda com desafios éticos, sociais e científicos evidentes (NICE, 2009). No contexto brasileiro, os desafios não são diferentes. O país possui uma política nacional destinada à promoção da saúde das pessoas com doenças raras que contempla vários aspectos, no entanto as orientações referentes aos processos de ATS são incipientes. Apesar dos recentes direcionamentos em relação ao uso de limiares de custo-efetividade, incluindo o contexto de doenças raras, considera-se que ainda são escassas as tratativas específicas para a temática quando se levam em consideração os processos de ATS.

Nesse contexto, uma alternativa pragmática para o governo brasileiro seria, semelhante a alternativas adotadas em outras agências de ATS, inicialmente considerar a possibilidade dentro da Conitec de um comitê especializado na análise ou resgate de propostas de incorporações de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças ultrarraras, tendo critérios para a definição dos casos que devem levar em consideração e todos os aspectos relacionados a fragilidade das evidências e alto custo dos medicamentos.

Em se tratando das doenças raras no Brasil, considera-se que abordagens semelhantes às do NICE e ICER seriam facilmente adaptáveis ao processo vigente de ATS da Conitec. Como exemplo, é possível implementar a ponderação a partir dos ganhos incrementais de QALY e definição de taxas de desconto correlacionadas aos esses ganhos (CADTH, 2021). Da mesma forma, a tratativa para a fragilidade das evidências relacionadas a essas doenças e seu tratamento podem, além da abordagem conjunta em nível internacional, contar com processos de incorporação condicional, assim como realizado na França, onde a agência nacional francesa (HAS), em conjunto com grupos de pacientes fomentados pelo governo, gera dados contínuos que balizam a continuidade ou

descontinuidade do tratamento medicamentoso no país (La Has, 2022).

Limitações

Apesar de sua busca sistemática em bases indexadas e procura manual por diretrizes na ATS em doenças raras, nosso estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas em sua interpretação. O processo de revisão rápida tornou um reduzido número de publicações referentes à temática. Tal limitação pode refletir a baixa disponibilidade de evidências acadêmicas na investigação das doenças raras e natureza de sua diversidade, como também pode ser reflexo do escopo reduzido de fontes de informação de nossas buscas. Outra limitação importante diz respeito à origem das publicações e documentos analisados, não tendo sido encontradas publicações originadas de países da América Latina nas bases indexadas. Por fim, destaca-se que, nas buscas nas agências de ATS selecionadas, não foram encontrados documentos formais específicos no contexto do processo de ATS destinados aos medicamentos para tratamento de doenças raras, não sendo possível afirmar a inexistência de suas políticas, podendo ser meramente uma limitação de nossa busca, e não das políticas em si, caso não estejam explícitas nas bases consultadas.

Conclusão

Considerando as análises realizadas nos estudos e documentos selecionados, podemos concluir que o processo de ATS destinado a medicamentos para pessoas com doenças raras possui diversos desafios inerentes ao seu contexto. As análises mostraram a necessidade de trabalhar um modelo de ATS que permita considerar tais discrepâncias.

A adoção de critérios adicionais se destaca dentre as iniciativas implementadas na atualidade, e a criação de uma proposta de ATS harmonizada a esses critérios é um possível caminho a ser seguido. Concomitante a isso, iniciativas internacionais sobre o tema, especialmente na América Latina, no sentido de incentivo a pesquisa e inovação na área, complementaríamos as ações na direção de se consolidarem tais propostas.

Dentre as iniciativas identificadas nos documentos encontrados por meio das buscas nas agências de ATS que seriam factíveis à adoção no processo brasileiro, cabe destacar a possibilidade de busca por critérios, parâmetros ou até mesmo comitês especializados no processo em doenças raras. Sugere-se a necessidade de formulação de grupos de trabalho com o objetivo de estabelecimento de um processo de ATS para medicamentos destinados aos indivíduos com doenças raras, destacando-se a formulação de recomendações de limiares de disposição a pagar, critérios humanísticos adicionais, liberação da terapia com proposta de acesso condicionada ao resultado e produção científica especializada

fomentada em conjunto com organizações de pacientes, indústria e redes internacionais.

Referências bibliográficas

- Anderson S, Allen P, Peckham S, Goodwin N. Asking the right questions: Scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services. *Health Res Policy Syst.* 2008;6:1-12.
- Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs – a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? *Front Public Health.* 2018;6:287.
- Botelho RG, de Oliveira C da C. Literaturas branca e cinzenta: Uma revisão conceitual. *Cienc Inf.* 2015;44(3):501-13.
- Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação e tecnologias em saúde (Conitec). Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199/2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Brenna E, Polistena B, Spandonaro F. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(6):755-64.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). About CADTH [Internet]. CADTH.ca. 2006. Available from: <https://www.cadth.ca/about-cadth>.
- Clarke S, Ellis M, Brownrigg J. The impact of rarity in NICE's health technology appraisals. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01845-x>.
- de Souza Júnior PRB, Szwarcwald CL, Damacena GN, Stopa SR, Vieira MLFP, de Almeida W da S, et al. Health insurance coverage in Brazil: Analyzing data from the national health survey, 2013 and 2019. *Cien Saude Colet.* 2021;26:2529-41.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). PCDT em elaboração [Internet]. conitec.gov.br. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>.
- Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One.* 2015;10(10):1-24.
- Government P | NZ. Who we are [Internet]. *Pharmac | New Zealand Government.* [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/about/who-are-we/>.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, et al. Defining rapid reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021;129:74-85.
- Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [Internet]. 2021. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
- Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: Break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):1-8.

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases. 2017 (Update January 31, 2020). Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_URD_Framework_Adapt_013120.pdf.
- Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs. *Front Public Health*. 2016;4:1-13.
- Kogushi K, Ogawa T, Ikeda S. An impact analysis of the implementation of health technology assessment for new treatment of orphan diseases in Japan. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2020;20(5):455-71.
- La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 19]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref.
- Lima SGG, Brito C de, Andrade CJC de. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Cie Saude Colet*. 2019;24(5):1709-22.
- Melo DG, Germano CMR, Porciúncula CGG, de Paiva IS, Neri JI da CF, de Avó LR da S, et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). *Interface Commun Heal Educ*. 2017;21:1205-16.
- Mestre-Ferrándiz J, Iniesta M, Trapero-Bertran M, Espín J, Brosa M. Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. *Gac Sanit*. 2020;34(2):141-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). History of NICE | Who we are | About | NICE. [Internet]. 2009. Available from: www.nice.org.uk/about/who-we-are/history-of-nice
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICEhighly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-g>.
- Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2019;123(2):140-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.03.009>.
- Novaes HMD, Soárez PC de. Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. *Sociologias*. 2019;21(51):332-64.
- Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(5):547-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.008>.
- Paim JS. Thirty years of the unified health system (SUS). *Cien Saude Colet*. 2018;23(6):1723-8.
- Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. *Value Health* [Internet]. 2018;21(5):515-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.02.008>
- HAS. Plan d' action pour l' évaluation des médicaments innovants. 2020;1-7.
- Rawson NSB. Alignment of health technology assessments and price negotiations for new drugs for rare disorders in Canada: Does it lead to improved patient access? *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020;27(1):e48-64.
- Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1-9.
- Sartori DJ, Leivas PGC, de Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IVD. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: A doença de Fabry no Rio Grande do Sul. *Cien Saude Colet*. 2012;17(10):2717-28.
- Souza A, Santos M, Cintra M. Análise de Decisão Multicritérios (MCDA): uma revisão rápida sobre os critérios utilizados na Avaliação de Tecnologias em Saúde. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(1):64-74.
- Subcommittee RD, Committee TA, Subcommittees P, Subcommittee RD, Subcommittee RD, Rare T, et al. Record of the Rare Disorders Subcommittee meeting held at PHARMAC on 24 September 2019 (record for web publishing). 2020;2019(September 2019):1-33.
- Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health* [Internet]. 2013;16(8):1163-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.10.002>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.cadth.ca/drugs-rare-diseases-review-national-and-international-health-technology-assessment-agencies-and-public-payers-decision-making-processes>
- Usher C, McCullagh L, Tilson L, Barry M. Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017. *Pharmacoeconom Open* [Internet]. 2019;3(4):583-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0136-1>
- Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1):1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0455-6>

Implante transcater de valva aórtica para o tratamento da estenose aórtica grave: uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa

Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe aortic stenosis: a systematic review of complete economic evaluation studies

Joan Emmanuelle Amato¹, Isandra Oliveira Meirelles^{2,3}, Andressa Araújo Braga⁴, Márcia Pinto³

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p129-45

Palavras-chave:

TAVI, revisão sistemática, avaliação econômica, avaliação de custo-efetividade, avaliação de custo-utilidade

Keywords:

TAVI, systematic review, economic analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

RESUMO

Objetivo: Comparar o implante transcater de valva aórtica (TAVI) ao tratamento conservador em pacientes inoperáveis ou à cirurgia de troca valvar (SAVR) em pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário conforme a *Society of Thoracic Surgeons* (STS), por meio de uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas. Avaliar a variabilidade de modelos econômicos, parâmetros, pressupostos e sua influência nos resultados finais. **Métodos:** Foi realizada uma busca da literatura nas bases Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, SciELO e International HTA Base e busca manual. Foram incluídas análises econômicas completas baseadas em modelos econômicos publicadas entre 2011 e 2022, em português, inglês e espanhol. A qualidade dos estudos foi avaliada usando o instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*). **Resultados:** Foram incluídos 36 estudos, majoritariamente análises de custo-utilidade (64%), da Europa (41%), utilizando dados de eficácia dos estudos PARTNER. O modelo de Markov (61%) foi predominante. O custo da prótese do TAVI foi um parâmetro de impacto na análise de sensibilidade nos três grupos. Os estudos alcançaram uma boa qualidade no instrumento QHES. **Conclusão:** O TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos comparadores. Os modelos não foram homogêneos nos parâmetros, horizontes temporais e taxa de desconto, podendo impactar a custo-efetividade do TAVI e dificultar a comparação dos resultados entre diferentes países e perspectivas.

ABSTRACT

Objective: To compare transcatheter aortic valve implantation (TAVI) to conservative treatment in inoperable patients or to valve replacement surgery (SAVR) in patients at high or intermediate surgical risk according to the *Society of Thoracic Surgeons* (STS), through a systematic review of comprehensive economic evaluations. Evaluate the variability of economic models, parameters, assumptions and their influence on final results. **Methods:** A literature search was performed in Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, SciELO and International HTA Base and manual search. Complete economic analyzes based on economic models published between 2011 and 2022 in Portuguese, English and Spanish were included. The quality of the studies was evaluated using the QHES (*Quality of Health Economic Studies*) instrument. **Results:** Thirty-six studies were included, mostly cost-utility analyses (64%), from Europe (41%), and using efficacy data from the PARTNER studies. The Markov model (61%) was predominant. The cost of the TAVI prosthesis was the most important parameter in the sensitivity analysis in the three groups. The studies achieved a good quality in QHES instrument. **Conclusion:** TAVI tended to be cost-effective relative to comparators. The models were not homogeneous in parameters, time horizons and discount rate, which may have an impact on the cost-effectiveness of TAVI, making it difficult to compare the results between different countries and perspectives.

Recebido em: 31/03/2023. Aprovado para publicação em: 27/09/2023.

1. Programa de Mestrado Profissional em Avaliação em Tecnologia da Saúde – Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. IQVIA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Núcleo de Avaliação em Tecnologia da Saúde – Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflitos de interesse: As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Fonte de financiamento: Não houve.

Autora correspondente: Joan Emmanuelle Amato. E-mail: amato.joan@me.com

INTRODUÇÃO

Entre as doenças orovalvares, a estenose aórtica (EAo) é a principal causa de doença valvar do idoso no Brasil (Oliveira *et al.*, 2022), atingindo até 5% dos pacientes com mais de 75 anos no mundo inteiro (Nkomo *et al.*, 2006). A EAo grave representa uma perda importante da qualidade de vida e um custo importante para os sistemas de saúde, principalmente naqueles pacientes que não são submetidos ao tratamento cirúrgico, por conta do número de reinternações, muitas vezes por um tempo prolongado de hospitalização (Clark *et al.*, 2012).

O tratamento de escolha para a EAo grave é a cirurgia aberta de troca valvar (SAVR, do inglês *surgery of aortic valve replacement*), entretanto muitos pacientes agregam outras comorbidades relacionadas à idade, o que aumenta consideravelmente seu risco cirúrgico, tornando de 30% a 40% deles inelegíveis para a SAVR (Brown *et al.*, 2008). Com o desenvolvimento do implante transcaterter da valva aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*), uma bioprótese, com inserção via cateter arterial transfemoral (TAVI-TF) ou transapical (TAVI-TA), com implantação na valva nativa doente, os pacientes inelegíveis para a SAVR começaram a ter uma possível alternativa de tratamento, já que a mortalidade em dois anos é alta nesse grupo sem intervenção.

O TAVI é uma tecnologia que começou a ser usada no início dos anos 2000, e os primeiros ensaios clínicos randomizados sobre sua segurança e eficácia começaram a ser publicados no início dos anos 2010 (Leon *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2011). O uso do TAVI está relacionado a complicações pós-operatórias graves e limitantes, como eventos vasculares graves, como sangramentos no sítio da punção, ou bloqueio atrioventricular total, levando à necessidade de implante de marca-passo definitivo (Leon *et al.*, 2010; Popma *et al.*, 2014). O acidente vascular cerebral (AVC) no pós-operatório do TAVI é frequentemente causado por embolia, relacionada à manipulação da aorta e da valva nativa calcificadas, levando a múltiplas lesões cerebrais isquêmicas, distribuídas em diferentes territórios cerebrais; já os eventos hemorrágicos ocorrem em menos de 5% dos AVCs após o TAVI (Armijo *et al.*, 2018). Quando comparada ao TAVI, a SAVR apresenta menor risco de hemorragias e eventos vasculares graves, de necessidade de implantação de marca-passo e de perfuração cardíaca, mas há maior necessidade de transfusão sanguínea e maior risco de insuficiência renal, fibrilação atrial e choque cardiogênico para os pacientes que a ela se submetem (Reardon *et al.*, 2017). Apesar de apresentar claras vantagens relacionadas a um procedimento minimamente invasivo, o preço elevado da bioprótese sempre foi uma questão importante.

Atualmente, o TAVI pode ser indicado para pacientes após análise e decisão do *Heart Team* (um comitê multidisciplinar envolvendo cardiologistas clínicos, intervencionistas e ecografistas, cirurgiões cardíacos e anestesistas). Conforme a Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias de 2020,

o procedimento deve ser evitado em pacientes com menos de 70 anos de idade, pois não existem dados robustos de durabilidade das próteses. No Brasil, o TAVI foi incorporado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 2021 pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) para o tratamento da EAo grave em pacientes considerados inoperáveis.

Novas tecnologias precisam ser avaliadas do ponto de vista econômico para que os sistemas de saúde possam debater as vantagens e desvantagens de sua incorporação. As revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica são ferramentas úteis para evidenciar os aspectos econômicos da intervenção em diferentes contextos, sendo possível indicar quais parâmetros da intervenção influenciam mais nos resultados de custo-efetividade, assim como também permite identificar as prováveis vantagens e desvantagens de diferentes modelos, identificar a avaliação econômica mais relevante sobre uma determinada questão e permitir a comparação entre os estudos (Cochrane Collaboration, 2011; Anderson, 2010), sendo o objetivo principal avaliar os métodos e técnicas adotadas do que propriamente os seus resultados (Akers *et al.*, 2009; Oxlade *et al.*, 2013).

As avaliações econômicas são cada vez mais usadas na tomada de decisão sobre o reembolso ou financiamento de tecnologias em saúde em diversos países. Porém, uma revisão das avaliações econômicas submetidas à agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) mostrou que 67% delas apresentavam falhas metodológicas significativas, destacando-se a incerteza das estimativas de eficácia clínica comparativa e os dados utilizados na construção dos modelos econômicos. Entre o total dessas falhas, 64% foram consideradas evitáveis (Drummond & Sculpher, 2005; Hill *et al.*, 2000), o que levanta preocupações quanto à confiabilidade dos resultados desse tipo de estudo e, conseqüentemente, da tomada de decisão baseada neles.

Dada a diversidade dos elementos considerados em cada avaliação econômica, como, por exemplo, as diferenças nas perspectivas utilizadas, nos sistemas de financiamento e nos horizontes temporais, é difícil alcançar um resultado padronizado desses estudos (Schwarzer *et al.*, 2015). Logo, as inconsistências nos métodos empregados nas revisões de avaliações econômicas podem gerar resultados conflitantes entre elas e, conseqüentemente, ceticismo em relação à validade dos resultados de tais estudos (Carande-Kulis *et al.*, 2000).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática de avaliações econômicas completas do TAVI, que possibilita a sistematização da evidência relacionada à efetividade e ao custo. Estudos dessa natureza se justificam, pois demonstram como a evidência é aplicada aos modelos de análise de decisão, possibilitando identificar se há variabilidade no uso de parâmetros e os pressupostos utilizados e a influência de cada variável nos resultados finais.

MÉTODOS

Pergunta do estudo

Esta revisão sistemática obedeceu aos padrões do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) para responder à pergunta estruturada: de acordo com as avaliações econômicas completas publicadas até o momento, conforme o contexto regulatório de tomada de decisão de cada país, o TAVI é mais custo-efetivo do que o tratamento conservador, no tratamento de pacientes com EAo grave considerados inoperáveis, ou do que a SAVR, em pacientes de risco cirúrgico alto ou intermediário pelo STS, em relação a sobrevida, complicações, anos de vida ganhos (LYG, do inglês *life years gained*), QALY, custos diretos e RCEI?

A revisão sistemática foi registrada na base Prospero, sob o número CRD42022343275.

Estratégia de busca e critérios de inclusão

A busca foi realizada em 27 de maio de 2022. Dois revisores independentes (JEA & AAB e JEA & IOM) decidiram quais publicações seriam incluídas, e as discordâncias foram avaliadas por um terceiro revisor (MP). Foi realizada uma busca de estudos nas bases: Medline (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, SciELO e International HTA Base, cujos descritores estão listados na Tabela 1. Também foi realizada a busca manual em sites de agências de avaliação em tecnologias da saúde. Não foram aplicados limites de data na estratégia de busca. Foram incluídos estudos de avaliação econômica completa com modelo econômico descrito com desfechos de saúde e de custos, incluindo TAVI comparado ao tratamento conservador (pacientes considerados inoperáveis) ou SAVR convencional em pacientes com risco cirúrgico alto ou intermediário pela STS. Somente estudos

em português, inglês e espanhol foram selecionados. Não foram incluídos estudos farmacoeconômicos de avaliação de desfechos e custos, resumos de congresso, editoriais ou cartas, estudos metodológicos, diretrizes de sociedades, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica e estudos nos quais não foi possível avaliar a intervenção em relação a um dos comparadores selecionados.

Extração de dados

Foi realizada a extração de dados de forma independente pelos revisores (JEA & AAB e JEA & IOM). Custos foram inflacionados para dólar americano (\$) de 2021, usando calculadoras dos bancos nacionais e a taxa de conversão do Fundo Monetário Internacional (FMI) de 20 de dezembro de 2021 (Imf.org [site da internet]).

Avaliação da qualidade dos estudos

O instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*) foi utilizado para avaliar a qualidade de três tipos de análises econômicas: custo-minimização, custo-efetividade e custo-utilidade. Os pontos dos critérios cuja resposta foi “sim” são somados e resultam no escore. A qualidade perfeita para um estudo é de 100 (Ofman *et al.*, 2003).

Aspectos éticos e legais

Por se tratar de uma revisão sistemática, o estudo não foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa.

RESULTADOS

A busca na literatura resultou em 1.623 referências, e 36 estudos foram selecionados por preencherem os critérios de inclusão (Figura 1).

Tabela 1. Descritores e termos de busca utilizados na estratégia de busca

	Português	Inglês
Descritor e sinônimos	Análise custo-benefício Estenose da valva aórtica Bioprótese Implante de prótese de valva cardíaca Substituição da valva aórtica transcater	Cost and cost analysis Cost-Benefit Analysis Aortic Valve Stenosis Transcatheter Aortic Valve Replacement
Termo livre	Custo-efetividade Custo efetividade Custo-utilidade Custo utilidade Análise de custo-efetividade Análise econômica TAVI TAVR Implante transcater de valva aórtica Implante valvular aórtico percutâneo	Cost AND cost analysis Cost-Benefit Analysis Cost Benefit Analysis Cost-utility Analysis Cost utility Analysis Cost-effectiveness Analysis Cost-effectiveness Analysis Aortic Valve Stenosis TAVI TAVR Transcatheter aortic valve implant Transcatheter aortic valve replacement surgical aortic valve replacement SAVR

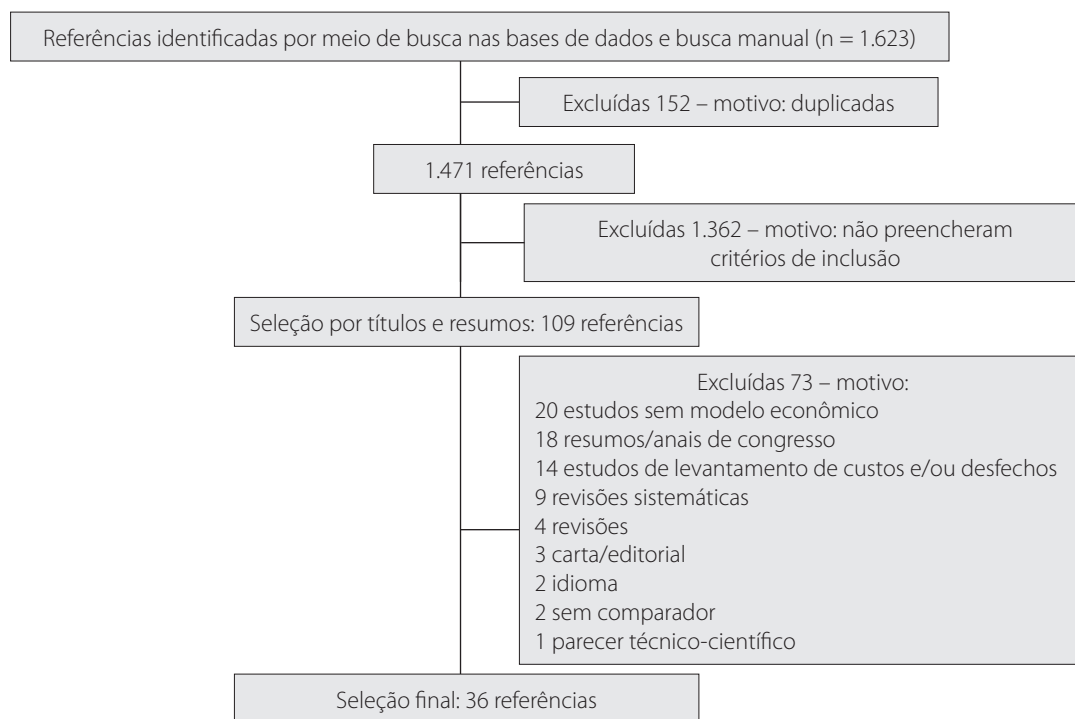


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conforme PRISMA.

Características dos estudos e dos modelos de avaliação econômica

Os 36 estudos publicados entre 2011 e 2022 e suas características gerais são apresentados na Tabela 2.

Ao todo, foram incluídos estudos de 14 países de correspondência dos autores, de todos os continentes, exceto a África. Austrália, França, Holanda, Itália, Noruega, País de Gales e Singapura publicaram um estudo cada. Outros dois países publicaram dois estudos cada: Bélgica e Japão. Três estudos selecionados são da Espanha e três do Brasil, cinco do Reino Unido, e os países com maior número de estudos incluídos (sete cada um) foram Canadá e Estados Unidos.

Em relação aos comparadores, em 21 estudos (58%), o comparador foi o tratamento conservador no grupo de pacientes considerados inoperáveis, ou seja, inelegíveis para cirurgia aberta. A maioria desses estudos (80%) foi publicada até 2014. Já a cirurgia convencional em pacientes de alto risco cirúrgico (STS > 10%) foi o comparador em 17 estudos (47%), publicados majoritariamente entre 2011 e 2017; em 8 (47%) deles se realizaram ainda comparações em paralelo do TAVI com o grupo de tratamento conservador (Neyt *et al.*, 2011; Gada *et al.*, 2012a; Gada *et al.*, 2012b; Neyt *et al.*, 2012; Sehatzadeh *et al.*, 2012; Doble *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Inoue *et al.*, 2020). Os estudos comparando a cirurgia convencional em pacientes de risco cirúrgico intermediário (4% < STS < 8%) com o TAVI começaram a surgir nas publicações a partir de 2018, totalizando 12 estudos incluídos (33%); o estudo de Inoue *et al.* (2020) também comparou TAVI ao tratamento conservador, e o de

Tarride *et al.* (2019) comparou o TAVI em relação ao grupo de alto risco para SAVR. Tanto Lorenzoni *et al.* (2021) quanto Pinar *et al.* (2022) analisaram os três comparadores.

As características das populações e os dados de eficácia foram provenientes de grandes ensaios clínicos randomizados, como o PARTNER A (Smith *et al.*, 2011), o PARTNER B (Leon *et al.*, 2010) e o PARTNER 2 (Leon *et al.*, 2016). Essas populações têm em comum a idade avançada, acima de 80 anos, e diferenciam-se entre si em relação ao risco cirúrgico e à elegibilidade para cirurgia aberta convencional. Outros estudos que tiveram seus dados de eficácia utilizados foram: *Bazian Report 2008*, SOURCE (Thomas *et al.*, 2010), ADVANCE (Linke *et al.*, 2014), *CoreValve Pivotal Trial* (Adams *et al.*, 2014), SURTAVI (Reardon *et al.*, 2017), PARTNER S3i (Baron *et al.*, 2018), SOURCE XT Registry (Schymik *et al.*, 2015) e OCEAN (Yamamoto *et al.*, 2016). Em todos os estudos a população era octogenária, exceto no de *Bazian Report*, cuja idade era superior a 75 anos.

As avaliações econômicas mais frequente foram de custo-utilidade em 22 estudos (61%).

As perspectivas utilizadas nas análises foram classificadas de acordo com o termo descrito no próprio estudo, sendo utilizada a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde em 27 estudos (75%). Dois estudos canadenses utilizaram a perspectiva do governo e um estudo belga, do governo e do terceiro pagador. Cinco estudos (13%) utilizaram a perspectiva do terceiro pagador, sendo quatro deles do Canadá e um dos Estados Unidos. Já o de Simon *et al.* (2013) utilizou a perspectiva da sociedade.

Tabela 2. Características dos estudos de avaliação econômica do TAVI selecionados, em ordem cronológica de publicação

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Neyt <i>et al.</i> , 2011	Bélgica	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ACU	Governo e terceiro pagador	Markov Ciclo 1 mês no TC	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios (somente em TAVI vs. TC)	Sim/sim
Watt <i>et al.</i> , 2012	Reino Unido	TC	PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo curto prazo: 1 dia Ciclo longo prazo: 30 dias	Curto prazo: 30 dias Longo prazo: 10 anos	Libra esterlina 2010 3,5% C/B	Sim/sim
Gada <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC SAVR	Coorte hipotética de 10.000 pacientes Idade média: TAVI 82 anos vs. 77 anos SAVR, STS score alto	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2011 5% C/B	Não informado/não informado
Reynolds <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC	PARTNER B	ACE/ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% C/B	Sim/sim
Neyt <i>et al.</i> , 2012	Bélgica	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida (inoperável) 12 meses (alto risco)	Euro 2011 3% custos 1,5% benefícios	Não/não
Sehatazadeh <i>et al.</i> , 2012	Canadá	TC		ACE/ACU	Terceiro pagador	Ciclo 1 mês	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% C/B	Não/não informado
Gada <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	TC SAVR	Idade média de 81 anos, STS score alto (12,51%-13,26%)	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Dólares americanos 2012 5% C/B	Não/não
Reynolds <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	SAVR	PARTNER A	ACE/ ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal	12 meses	Dólares americanos 2010 sem taxa de desconto	Sim/sim
Orlando <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC SAVR	Bazian Report 2008	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão: Curto prazo Markov: Longo prazo Ciclo 1 mês	25 anos	Libra Esterlina 2010 3,5% C/B	Não informado/sim
Murphy <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC	PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Libra esterlina Não informado	Sim/sim

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Doble <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER A	ACE/ACU	Terceiro pagador	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: 31 dias-20 anos Ciclo 12 meses	20 anos	Dólares canadenses 2010 5% C/B	Não/não
Ferreira-González <i>et al.</i> , 2013	Espanha	TC	SAVR: PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão	36 meses	Euro 2011 3% C/B	Sim/sim
Hancock-Howard <i>et al.</i> , 2013	Canadá	SAVR	PARTNER B	ACU	Governo	Curto prazo: 30 dias	3 anos	Dólares canadenses 2009 5% C/B	Sim/sim
Simons <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos	TC	Coorte hipotética, idade média de 83 anos, inelegível para SAVR	ACE/ACU	Sociedade	Markov	Longo da vida	Dólares americanos 2010 3% C/B	Sim/não informado
Fairbairn <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	SAVR	PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Longo prazo: >30 dias	10 anos	Libra esterlina 2011 3,5% C/B	Não/sim
Conitec, 2013	Brasil	TC	PARTNER B	ACE/AIO	Sistema de saúde	Ciclo 12 meses	5 anos	Real 2011 5% C/B	Não/não
Queiroga <i>et al.</i> , 2013	Brasil	TC	Pacientes com EAo grave, inoperável (inelegível para SAVR)	ACE/AIO	Sistema de saúde complementar	Árvore de decisão	5 anos	Real não informado 5% C/B	Não/não informado
Bayón <i>et al.</i> , 2014	Espanha	SAVR	PARTNER A	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Curto prazo: 30 dias Markov Longo prazo: >30 dias Ciclo 12 meses	Longo da vida	Euro 2012 3% C/B	Não/não
Brecker <i>et al.</i> , 2014	Reino Unido	TC	TAVI: ADVANCE TC: PARTNER B	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo curto prazo: 1 dia ciclo longo prazo: 30 dias	5 anos	Libra esterlina não informado 3,5% C/B	Sim/sim
Reynolds <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	SAVR	CoreValve Pivotal Trial	ACE/ACU	Sistema de saúde	Avaliação econômica formal ciclo 12 meses para custos ciclo 2 anos para sobrevida/ QALY	Longo da vida	Dólares americanos 2013 3% C/B	Sim/sim
Sehatzadeh <i>et al.</i> , 2016	Canadá	SAVR	Pacientes com EAo grave e alto risco cirúrgico definido pelo <i>heart team</i>	ACU	Governo	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Dólares canadenses 2015 5% C/B	Não informado/ não informado

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Geisler <i>et al.</i> , 2017	Holanda	SAVR	CoreValve High Risk Trial	ACU	Sistema de saúde	Árvore de decisão Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Euro 2015 4% custos 1,5% benefícios	Sim/sim
Tam <i>et al.</i> , 2018a	Canadá	SAVR	SURTAVI	ACU	Sistema de saúde	Curto prazo: 30 dias	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% C/B	Sim/não informado
Tam <i>et al.</i> , 2018b	Canadá	SAVR	PARTNER 2	ACU	Terceiro pagador	Markov	Longo da vida	Dólares canadenses 2016 1,5% C/B	Sim/não informado
Kodera <i>et al.</i> , 2018	Japão	TC SAVR	TC: PARTNER B SAVR: PARTNER 2	ACE/ACU	Sistema de saúde	Longo prazo:	10 anos	Yene não informado 2% C/B	Não/não
Fagerlund <i>et al.</i> , 2019	Noruega	SAVR	Coorte hipotética, idade a partir de 80 anos, risco cirúrgico intermediário	ACU	Sistema de saúde	31 dias-20 anos	2 anos e longo da vida	Kroner norueguês 2018 4% C/B	Não informado/não informado
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Austrália	SAVR	PARTNER S3i	ACU	Sistema de saúde	Ciclo 12 meses	10 anos	Dólares australianos 2018 5% C/B	Sim/sim
Goodall <i>et al.</i> , 2019	França	SAVR	PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2013 4% C/B	Sim/sim
Baron <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	SAVR	PARTNER 2 PARTNER S3i	ACU	Sistema de saúde	Markov ciclo não informado	Longo da vida	Dólares americanos 2016 3% C/B	Sim/sim
Tarride <i>et al.</i> , 2019	Canadá	SAVR	TAVI vs. SAVR risco alto: PARTNER A TAVI vs. SAVR risco inter: PARTNER 2	ACU	Terceiro pagador	Markov Ciclo 30 dias	15 anos	Dólares canadenses 2018 1,5% C/B	Sim/sim
Inoue <i>et al.</i> , 2020	Japão	TC SAVR	TAVI vs. TC TC: PARTNER B TAVI: PARTNER 2 TAVI vs. SAVR TAVI: Source XT Registry SAVR: Source XT registry e CoreValve Pivotal Trial	ACU	Sistema público de saúde	Árvore de decisão: 2 primeiros anos Markov Ciclo 1 ano	Longo da vida	Yene Não informado 2% C/B	Não/sim
Kuntjoro <i>et al.</i> , 2020	Singapura	SAVR	PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde universitário nacional	Árvore de decisão: 30 dias Markov: >30 dias Ciclo 1 ano	8 anos	Dólares de Singapura 2014 3% C/B	Não informado/sim

Estudo	País	Comparador	População	Análise econômica	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Moeda/ano de custo/taxa de desconto	Conflito de interesse/financiamento
Health Technology Wales, 2020	País de Gales	SAVR	SURTAVI PARTNER 2	ACU	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	Longo da vida	Libra Esterlina 2019 3,5% C/B	Não/não
Conitec, 2021	Brasil	TC	PARTNER B	ACU/AIO	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	5 anos	Real Não informado 5% C/B	Não/não
Lorenzoni <i>et al.</i> , 2021	Itália	TC SAVR	PARTNER A PARTNER B PARTNER 2	ACU/ACE	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2019 3% C/B	Sim/sim
Pinar <i>et al.</i> , 2022	Espanha	TC SAVR	PARTNER A PARTNER B PARTNER 2	ACU/ACE	Sistema de saúde	Markov Ciclo 1 mês	15 anos	Euro 2019 3% C/B	Sim/sim

TAVI: implante transcaterter de valva aórtica (sigla em inglês); TC: tratamento conservador; SAVR: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês); ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utilidade; AIO: análise de impacto orçamentário; C/B: custos e benefícios.

Os modelos econômicos adotados nos estudos foram diversificados. As análises econômicas formais foram adotadas em três estudos (8%). Vinte e dois estudos (61%) utilizaram o modelo de Markov. Dois estudos (5%) utilizaram a árvore de decisão como modelo econômico, tendo como horizonte temporal entre 36 meses e três anos. Sete estudos (20%) adotaram um modelo misto, composto por árvore de decisão nos primeiros 30 dias (curto prazo), seguido do Markov para análise a longo prazo, após os 30 dias iniciais. Os ciclos dos modelos tiveram valores muito diferente entre os estudos, variando de um dia a um ano.

O horizonte temporal também foi distinto entre os estudos e entre os comparadores, variando desde 30 dias até ao longo da vida. Em todos os comparadores, o horizonte temporal mais frequente foi o longo da vida (38% no tratamento conservador, 35% no grupo SAVR de alto risco e 41% no grupo SAVR de risco intermediário). No grupo do tratamento conservador, os horizontes temporais foram: 30 dias (4%), 3 anos (9%), 5 anos (19%), 10 anos (9%), 15 anos (9%), 20 anos (9%) e 25 anos (4%). No grupo de SAVR de alto risco cirúrgico, o horizonte temporal foi de 1 ano em 17% dos estudos, 5 anos em 5%, 10 anos em 11%, 15 anos em 17%, 20 anos em 11% e 25 anos em 5%. No grupo SAVR com risco cirúrgico intermediário, os horizontes temporais foram de 2 anos (8%), 8 anos (8%), 10 anos (16%) e 15 anos (33%).

Parâmetros dos modelos e resumo da análise de sensibilidade conforme os comparadores

Tratamento conservador

Os parâmetros mais encontrados nesse subgrupo foram: mortalidade, custos do procedimento e custos das complicações clínicas ou pós-operatórias, conforme mostrado na Tabela 3.

A utilidade foi descrita como parâmetros em 10 estudos (47%), e três desses estudos usaram fontes de utilidade de países diferentes da população estudada (Ferreira-González *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Kodera *et al.*, 2013). A utilização da valvuloplastia aórtica por balão (VAB) e seus custos foram descritos como parâmetros em quatro estudos (19%). Apesar do risco aumentado de implante de marca-passo definitivo no pós-operatório de TAVI (Mack *et al.*, 2019), somente cinco estudos (23%) descreveram esse item como parâmetro do modelo econômico. Tanto nesse perfil de população quanto nos demais, o marca-passo foi agregado ao parâmetro “complicações” em alguns dos estudos. O horizonte temporal foi parâmetro em quatro estudos (19%), mas foi utilizado na análise de diferentes cenários em dois estudos (9%). Brecker *et al.* (2014) mostraram que, num horizonte temporal de 10 anos, o TAVI foi custo-efetivo no limiar de \$ 26.635/QALY. Kodera *et al.* (2018) fizeram uma análise com horizontes temporais de 3, 5, 10, 15 e 20 anos e identificaram queda da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) conforme aumento desse horizonte; a partir de cinco anos, a RCEI fica próxima ao WTP (do inglês, *willingness-to-pay*) de \$ 41.850.

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser sensíveis ao custo da prótese do TAVI (28%) ou ao horizonte temporal (38%). Queiroga *et al.* (2013) descreveram mudanças na RCEI conforme alteração do preço e do horizonte temporal (TAVI com valor de \$ 19.000 apresentou RCEI de \$ 16.460/LYG em 10 anos, enquanto no TAVI custando \$ 8.957, a RCEI foi de \$ 16.115/LYG em 5 anos). O relatório da Conitec de 2021 aponta um valor máximo de \$ 5.650 da prótese para que o TAVI seja custo-efetivo. Simons *et al.* (2013) também demonstraram alteração na RCEI quando o preço da prótese foi ajustado (para RCEI abaixo de \$ 50.000/QALY, o preço do TAVI deve ser \$ 15.645 menor).

Tabela 3. Parâmetros dos modelos econômicos encontrados nos estudos de avaliação econômica do TAVI incluídos na revisão sistemática, em ordem cronológica de publicação

Estudo	País	Comparador	Parâmetros	
Neyt <i>et al.</i> , 2011	Bélgica	TC SAVR RA	Mortalidade Horizonte temporal Custos do tratamento conservador Custo do TAVI	Custos com honorários do TAVI Custos da prótese Inclusão de outros eventos Taxa de desconto
Watt <i>et al.</i> , 2012	Reino Unido	TC	Tempo de internação em UTI Tempo de internação enfermaria Conversão para SAVR Morte intraoperatória Reoperação (curto prazo) AVC Sangramento Complicação vascular	Regurgitação aórtica IRA Implante de marca-passo Custo do procedimento Custo de diária de UTI Custo de diária de enfermaria Custo de implante de MP Custo de reabilitação
Gada <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC SAVR RA	Probabilidades de transição Razão de mortalidade Custos Utilidades	
Reynolds <i>et al.</i> , 2012a	Estados Unidos	TC	Utilidade Custos do TAVI Exclusão dos custos do VAB Taxa de desconto	Horizonte temporal HR de sobrevivida HR de expectativa de vida
Neyt <i>et al.</i> , 2012	Bélgica	TC SAVR RA	Mortalidade Custos do TAVI Custos do VAB Custos de reinternação Custos de AVC menor	Custos de AVC maior Custos de AIT Custos de acompanhamento Custos de medicação
Sehatzadeh <i>et al.</i> , 2012	Canadá	TC SAVR RA	Mortalidade Utilidade Custo da prótese do TAVI Complicações agudas (<30d)	Complicações (>30d) Reoperação Custo de acompanhamento
Gada <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	TC SAVR RA	Utilidade Custos do TAVI-TA Mortalidade AVC pós-operatório Insuficiência cardíaca	Complicações pós-operatórias Reoperação Complicações do sítio de acesso do TAVI Custos de acompanhamento em 1 ano
Reynolds <i>et al.</i> , 2012b	Estados Unidos	SAVR RA	Custo do procedimento Custo total da internação Custo de diária de UTI Custos médicos	Custos de acompanhamento Custo de reabilitação Sobrevida Utilidade
Orlando <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC SAVR RA	Utilidade Custo do procedimento Custo de complicações Sobrevida TAVI 30 dias	
Murphy <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	TC	Custo do procedimento Custo da prótese TAVI Custo de internação em UTI Custo de internação em enfermaria Custos de reabilitação	Custos de reabilitação Custos de reinternação Custos com medicamentos Custos com casa de saúde
Doble <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC SAVR RA	Custos de internação Custos do procedimento Custos de complicações Custos de reinternação Mortalidade em 30 dias	Mortalidade em 1 ano Taxa de complicação Tempo de internação Utilidade
Ferreira-González <i>et al.</i> , 2013	Espanha	TC	Custos de internação Custos da prótese do TAVI Custos de complicações Reinternações por ano	Taxa de desconto Horizonte temporal Tempo de internação em UTI Utilidade

Estudo	País	Comparador	Parâmetros	
Hancock-Howard <i>et al.</i> , 2013	Canadá	TC	Custos de internação Custos do procedimento Custos de complicações Custos de reinternação Mortalidade	Horizonte temporal Complicação TAVI (30 dias) Taxa de AVC no grupo TAVI Utilidade no grupo TC Taxa de <i>nursing home</i> no grupo TC
Simons <i>et al.</i> , 2013	Estados Unidos	TC	Idade do paciente Taxa de sucesso do procedimento Risco de complicações maiores pós-operatórias Progressão da doença	Mortalidade Custos anuais Custos do procedimento Utilidade
Fairbairn <i>et al.</i> , 2013	Reino Unido	SAVR RA	Custo do procedimento Custo da internação Custo da reoperação Custo de complicações (2 anos)	Custos de acompanhamento (10 anos) Tempo de internação Utilidade
Conitec, 2013	Brasil	TC	Custos do procedimento Custos da prótese TAVI Custos de complicações Sobrevida	
Queiroga <i>et al.</i> , 2013	Brasil	TC	Custos de medicação Custos do TAVI Custos do VAB Custos de internação Custos de consulta médica	Implante de MP AVC Complicações graves Número de internações Número de consultas
Bayón <i>et al.</i> , 2014	Espanha	SAVR RA	Custo do procedimento Custo da internação Custo de complicações Custos de acompanhamento Utilidade	
Brecker <i>et al.</i> , 2014	Reino Unido	TC	Tempo médio de internação Tempo de internação em UTI Tempo de internação em enfermaria Conversão para SAVR Morte intraoperatória Reoperação Razão de AVC em 1 ano	Razão de sangramento em 1 ano Razão de evento vascular em 1 ano Regurgitação aórtica Implante de marca-passos Reabilitação pós-alta hospitalar VAB
Reynolds <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	SAVR RA	Custo do procedimento Custo total da internação Custos médicos Custos de acompanhamento	Custo de reinternação Razão de risco de mortalidade Utilidade
Sehatzadeh <i>et al.</i> , 2016	Canadá	SAVR RA	Utilidade Custo da prótese Custo do procedimento Complicações relacionadas ao procedimento	Custo de complicações Custo do tratamento do AVC Custo de acompanhamento pós-operatório Custo de acompanhamento do AVC
Geisler <i>et al.</i> , 2017	Holanda	SAVR RA	Mortalidade Complicações pós-operatórias Custo pré-operatório Custo do procedimento	Custo da internação Custo do acompanhamento Utilidade
Tam <i>et al.</i> , 2018a	Canadá	SAVR RI	Custos das próteses Custos de honorários cirúrgicos Custo da anestesia Diária de UTI	Diária de enfermaria Utilidade Complicações peroperatórias
Tam <i>et al.</i> , 2018b	Canadá	SAVR RI	Custos das próteses Custos de internação Custos das complicações Custo de acompanhamento Utilidade	
Kodera <i>et al.</i> , 2018	Japão	TC SAVR RI	Morte peroperatória Hospitalização peroperatória Mortalidade em 1 ano Hospitalização em 1 ano Mortalidade das hospitalizações Custos do procedimento	Custos das complicações Custo mensal de acompanhamento Utilidade da EAo Utilidade pós-EAo Utilidade da hospitalização

Estudo	País	Comparador	Parâmetros	
Fagerlund <i>et al.</i> , 2019	Noruega	SAVR RI	Mortalidade Utilidade Desutilidade Probabilidade de falha do tratamento Eventos adversos	Complicações relacionadas à prótese Reoperação Custos do procedimento Custos da reabilitação
Zhou <i>et al.</i> , 2019	Austrália	SAVR RI	Mortalidade por todas as causas Tempo de internação Custo da diária de internação Custo da prótese HR morte após 1 ano	
Goodall <i>et al.</i> , 2019	França	SAVR RI	Utilidade Mortalidade Taxa de complicação Custos da internação	Custos das complicações Horizonte temporal Taxa de desconto Reinternações
Baron <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	SAVR RI	Taxa de desconto Custo da prótese do TAVI HR de mortalidade a longo prazo TAVI vs. SAVR Custos de acompanhamento do TAVI Mortalidade associada a regurgitação paravalvar	
Tarride <i>et al.</i> , 2019	Canadá	SAVR RI	Horizonte temporal Taxa de desconto Custo da prótese Custo total da internação	Custo da internação (não prótese) Custos de medicamentos Desutilidade
Inoue <i>et al.</i> , 2020	Japão	TC SAVR RA	Árvore de decisão: Mortalidade por todas as causas IAM AVC IRA Implante de MP	FA nova Internação por insuficiência cardíaca Markov: Mortalidade por todas as causas
Kuntjoro <i>et al.</i> , 2020	Singapura	SAVR RI	Custos pré-operatórios Custos do procedimento Custos pós-operatórios Custos de acompanhamento (1 ano)	Custos de complicações (até 1 ano) Custos de complicações (após 1 ano) Desutilidade
Health Technology Wales, 2020	País de Gales	SAVR RI	Mortalidade Risco de complicação Custos do procedimento Custo da prótese Custo de diária em UTI	Custo da internação custos das complicações Custos de acompanhamento (1 ano) Utilidade
Conitec, 2021	Brasil	TC	Custos do TC Custos do TAVI Custos de internação Custos do AVC Custos da hemodiálise Custos do implante de MP Custos complicações vasculares Custos acompanhamento AVC Desutilidade da hemodiálise	Desutilidade das complicações vasculares Probabilidade das complicações Probabilidade de morte Utilidade AVC Utilidade TC Utilidade inervação Utilidade MP Utilidade pós-TAVI Utilidade pós 1 mês do TAVI
Lorenzoni <i>et al.</i> , 2021	Itália	TC SAVR RA SAVR RI	Todos os grupos: Mortalidade AVC Reinternação por EAo Horizonte temporal SAVR RI: Insuficiência renal dialítica	TC: Custos internação clínica por insuficiência cardíaca Custo VAB com complicação Custo VAB sem complicação Custo de hemotransusão Custo de reoperação
Pinar <i>et al.</i> , 2022	Espanha	TC SAVR RA SAVR RI	Custos do tratamento Custo das complicações Anos de vida ganhos Utilidade	

TAVI: implante transcater de valva aórtica (sigla em inglês); TC: tratamento conservador; SAVR RA: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) em pacientes de risco cirúrgico alto; SAVR RI: cirurgia convencional de troca valvar aórtica (sigla em inglês) em pacientes de risco cirúrgico intermediário; AVC: acidente vascular cerebral; IRA: insuficiência renal aguda; UTI: unidade de terapia intensiva; MP: marca-passo definitivo; VAB: valvuloplastia aórtica por balão; HR: *hazard ratio*; AIT: ataque isquêmico transitório; TAVI-TA: TAVI via transapical; EAo: estenose aórtica; IAM: infarto agudo do miocárdio; FA: fibrilação atrial.

A eficácia do TAVI foi um parâmetro que mudou conforme o tempo. Foi mais eficaz no início do tratamento ou dois anos após o implante (Watt *et al.*, 2012) e diretamente relacionado ao quadro clínico do paciente no momento da indicação do procedimento. Neyt *et al.* (2011) identificaram que o subgrupo de pacientes tecnicamente inoperáveis tem redução do RCEI em \$ 14.090/QALY, devido à redução da mortalidade. Neyt *et al.* (2012) mostraram que pacientes anatomicamente ineleáveis para cirurgia têm RCEI mais favorável do que aqueles clinicamente ineleáveis, resultado semelhante ao do seu estudo de 2011.

Outros parâmetros que também tiveram impacto na análise de sensibilidade foram os custos do procedimento (14%), custos do acompanhamento (14%), utilidade (19%) e sobrevida (23%). Apesar de os custos de complicações terem sido um parâmetro muito usado, somente Doble *et al.* (2013) e Hancock-Howard *et al.* (2013) demonstraram que seus modelos tiveram uma sensibilidade moderada a esses. O modelo de Kodera *et al.* (2018) não foi sensível aos custos de complicações.

Em relação à custo-efetividade, os estudos mostraram que o TAVI tem maior custo que o tratamento conservador, porém é considerado custo-efetivo em pacientes inoperáveis. Nas simulações probabilísticas, o TAVI teve, pelo menos, 50% de chance de ser custo-efetivo no limiar definido pela análise.

Pacientes de alto risco cirúrgico para SAVR

Nesse subgrupo, os parâmetros mais utilizados foram relacionados a mortalidade, utilidade e custos de complicações, conforme mostrado na Tabela 3. Nove estudos (52%) usaram a mortalidade como parâmetro em seus modelos e 12 estudos (70%) utilizaram a utilidade. Quanto às complicações, oito estudos (47%) avaliaram as complicações em conjunto, utilizando um único termo “custo das complicações”, enquanto outros quatro estudos (23%) especificaram as complicações e criaram parâmetros diferentes, destacando o AVC. O implante de marca-passo foi parâmetro somente em Inoue *et al.* (2020). Em relação aos custos relacionados ao procedimento cirúrgico, houve uma variabilidade na definição dos termos, pois 11% dos estudos adotaram o nome “custo do TAVI” e 47% adotaram “custo do procedimento”, sem especificar ao certo o que cada termo incluía. Quatro estudos (23%) separaram o custo da prótese e descreveram tanto o preço da prótese do TAVI, quanto o da utilizada na cirurgia convencional. Apesar de o TAVI poder ser realizado por duas vias de acesso diferentes, não houve diferenciação entre elas, exceto em Gada *et al.* (2012b), que utilizaram somente a via transapical e especificaram nos parâmetros do seu modelo.

Na análise de sensibilidade, os modelos apresentados mostraram ser sensíveis, principalmente, à mortalidade (23%) e ao custo da prótese do TAVI (23%). Alguns modelos também

foram sensíveis ao custo do TAVI (17%) ou ao custo do procedimento (11%). Os custos das complicações não tiveram impacto no modelo, exceto em Sehatzadeh *et al.* (2016), cujo modelo foi sensível ao custo do acompanhamento mensal do AVC pós-operatório.

Apesar de o TAVI ser um procedimento mais caro que a cirurgia, Fairbairn *et al.* (2013) e Geisler *et al.* (2017) demonstraram compensação, pelo menor tempo de internação hospitalar, e Reynolds *et al.* (2016), pelo menor tempo de internação em UTI. Porém os custos da internação foram próximos entre os dois grupos em 23% dos estudos. Após a alta hospitalar, os pacientes do grupo TAVI precisaram de menos tempo de reabilitação, mas sem impacto nos custos de acompanhamento desses doentes quando analisados os primeiros 12 meses após o procedimento (Reynolds *et al.*, 2012b).

Já os resultados de custo-efetividade foram discordantes; três estudos (17%) concluíram que o TAVI foi dominado e em outros três (17%) o TAVI não foi considerado custo-efetivo. Em 66% dos estudos, o TAVI foi classificado como custo-efetivo. Desses últimos, Reynolds *et al.* (2012b), Sehatzadeh *et al.* (2016), Geisler *et al.*, (2017) e Tarride *et al.* (2019) utilizaram o WTP superior e, assim, o TAVI foi considerado custo-efetivo em mais de 50% das análises.

Pacientes de risco cirúrgico intermediário para SAVR

Os parâmetros mais utilizados nos modelos deste subgrupo estão relacionados a mortalidade (58%), utilidade (58%) e custo da prótese do TAVI (50%), conforme a Tabela 3. Outros parâmetros menos frequentes entre os estudos foram os custos relacionados ao acompanhamento (41%), ao procedimento (40%), à internação (40%), à diária de internação (30%) e às complicações (30%).

A análise de sensibilidade trouxe resultados diferentes entre os estudos, sendo o parâmetro ao qual os modelos foram mais sensíveis o custo do TAVI (50%). Baron *et al.* (2019) e Tarride *et al.* (2019) adotaram modelos que não foram sensíveis a esse parâmetro.

Alguns modelos foram sensíveis ao tempo de internação (Tam *et al.*, 2018a; Tam *et al.*, 2018b) ou ao custo da diária de internação (Zhou *et al.*, 2019). O custo do procedimento também mostrou impacto no resultado do modelo em Fagerlund *et al.* (2019) e no relatório de ATS do País de Gales de 2020. Nesse último, na análise do cenário com a prótese do TAVI mais barata, o TAVI atingiria o limiar de custo-efetividade do Reino Unido de \$ 26.635/QALY.

A avaliação de custo-efetividade do TAVI foi diferente entre os estudos, sendo considerado dominado em Kodera *et al.* (2018) e dominante em Goodal *et al.* (2019) e em Zhou *et al.* (2019). O estudo de Baron *et al.* (2019) foi o único que comparou duas endopróteses diferentes para o TAVI, utilizadas em vias de acesso diferentes; nele o TAVI foi considerado 100% custo-efetivo no limiar de \$ 50.000/QALY,

independentemente da prótese utilizada (SAPIEN XT[®] ou SAPIEN 3[®], Edwards Lifesciences).

Apesar de o TAVI ter sido mais caro, ao analisar os custos do acompanhamento, gerou uma economia potencial de \$ 13.857/paciente no TAVI durante dois anos de acompanhamento, devido ao menor número de reinternações e menor necessidade de reabilitação (Baron *et al.*, 2019).

Em quatro estudos (40%), foi necessário adotar um limiar maior para que o TAVI atingisse, pelo menos, 50% de chance de ser custo-efetivo. Kodera *et al.* (2018) mostraram que o TAVI foi custo-efetivo em um horizonte temporal de 20 anos.

Qualidade do estudo

Os 36 estudos incluídos na revisão sistemática obtiveram nota entre 85 e 100 pontos (Figura 2).

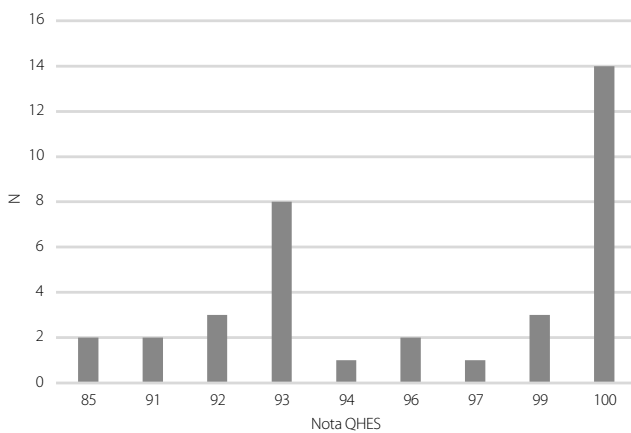


Figura 2. Distribuição de notas QHES dos estudos incluídos na revisão sistemática.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 36 estudos de avaliação econômica completa, cujos resultados foram variados em relação à custo-efetividade do TAVI, provavelmente por causa das importantes diferenças metodológicas nos estudos incluídos. Entre seus resultados, o TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos seus comparadores (tratamento conservador, pacientes com risco cirúrgico intermediário e com risco alto para a cirurgia convencional de troca valvar aórtica). O procedimento minimamente invasivo é uma tecnologia mais custosa, mas se mostrou mais efetivo em relação ao tratamento conservador em 42% dos estudos incluídos. Comparando com a SAVR em pacientes de alto risco cirúrgico, o TAVI apresentou maior probabilidade de ser custo-efetivo (41%), porém foi dominado em outros estudos, principalmente quando a via transapical foi avaliada separadamente (Gada *et al.*, 2012b; Reynolds *et al.*, 2012b). Ao analisar o grupo de pacientes com risco intermediário para SAVR, os resultados de custo-efetividade são menos sólidos, sendo o TAVI dominado em 20%

dos estudos, enquanto 50% das avaliações consideraram o TAVI custo-efetivo ao adotar WTP maior.

Esta revisão mostrou que os modelos econômicos adotados não foram homogêneos mesmo quando os estudos avaliaram os mesmos comparadores. Nos primeiros estudos do início da década de 2010, apenas o PARTNER B havia sido publicado, sendo a única fonte de dados para nove avaliações econômicas do TAVI, publicadas até 2013. A discordância dos modelos pode ser justificável pela escassez dos dados clínicos de acompanhamento pós-operatório dos pacientes submetidos ao TAVI, o que resultou em modelos com muitos pressupostos e também com extrapolação de dados para diferentes populações.

No Brasil, o primeiro relatório da Conitec de 2013 sobre o TAVI destaca essa questão, pois o PARTNER B tem uma população com faixa etária média de 81 anos, sendo essa superior à expectativa de vida da população brasileira, de 74,9 anos (Ibge.gov.br [site da internet]). Outros países, como Estados Unidos e Canadá, apresentavam, no ano da publicação do PARTNER B, a expectativa de vida da sua população em torno de 78,7 (cdc.gov [site da internet]) e de 81,45 anos (Statista.com [site da internet]), respectivamente. A expectativa de vida da população é um importante ponto de discussão, já que alguns estudos adotaram horizontes temporais de 10 a 20 anos na avaliação, sendo esses superiores à expectativa de vida da população avaliada. Como visto anteriormente, o horizonte temporal foi um dos parâmetros ao qual os modelos foram mais sensíveis no grupo do tratamento conservador. Portanto, horizontes temporais longos tornaram o TAVI mais custo-efetivo, às custas de expectativas de vida além das estatísticas previstas na população analisada.

As utilidades em saúde são amplamente usadas em análises de custo-utilidade de medicamentos ou intervenções, provendo o valor do QALY usado nos modelos econômicos (Roudijk *et al.*, 2019). Mesmo sendo utilizada como parâmetros em todos os grupos de comparadores desta revisão, a maioria dos modelos econômicos não foi sensível à utilidade. Um fator que pode ter influenciado foi a adoção de muitos pressupostos em relação a essa variável, sendo atribuídos valores fixos de utilidade em 25% das avaliações após um determinado tempo ou pressupondo valores de utilidade iguais para diferentes estados resultantes de diferentes tratamentos em 19% dos estudos. Brecker *et al.* (2014) adotaram um acréscimo de 0,002/mês na utilidade do grupo submetido ao TAVI. Houve também extrapolação de dados de utilidade, como, por exemplo, adoção da utilidade do PARTNER B, um estudo multicêntrico dos Estados Unidos e Canadá, para populações de outros países (Ferreira-González *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013; Kodera *et al.*, 2018). O mesmo ocorreu com as primeiras avaliações econômicas em relação aos pacientes com alto risco cirúrgico para SAVR que utilizaram os dados do PARTNER A (Neyt *et al.*, 2011; Neyt *et al.*, 2012; Fairbairn *et al.*, 2013; Bayón Yusta *et al.*, 2014). As diferenças nos valores dos estados de

saúde mais graves podem variar em até mais de 0,4 ponto entre os diferentes países (Olsen *et al.*, 2018). Quanto mais esse valor difere, mais afetados são os ganhos de QALY e, conseqüentemente, as razões de custo-efetividade da tecnologia estudada (Olsen *et al.*, 2018).

As complicações do TAVI são fatores importantes na avaliação econômica da tecnologia, já que podem acontecer ainda no período pós-operatório até 30 dias e serem graves ao ponto de deixar sequelas permanentes e incapacitantes. Isso pode resultar em elevação de gastos na internação ou com o acompanhamento a longo prazo, como no caso dos pacientes que apresentaram AVC, necessidade de marca-passo definitivo ou eventos vasculares graves (Kolte *et al.*, 2017). Apesar disso, poucos modelos foram sensíveis a esses custos. É interessante ressaltar que alguns estudos não especificaram o custo de determinadas complicações do TAVI e agruparam todas as complicações pós-operatórias em um único parâmetro (Sehatazadeh *et al.*, 2012; Doble *et al.*, 2013; Hancock-Howard *et al.*, 2013; Orlando *et al.*, 2013). Desagregar as complicações em diferentes parâmetros nos estudos mais antigos seria mais razoável, pois permitiria analisar qual impacto cada uma das complicações isoladamente teria no modelo. O agrupamento das complicações em um só parâmetro seria mais compreensível em estudos mais recentes, nos quais o risco cirúrgico é menor e a população tem menos comorbidades (Tam *et al.*, 2018a; Health Technology Wales, 2020).

O custo da prótese teve grande impacto no custo total do procedimento, e as análises de cenários com valores menores da prótese conseguiram atingir uma RCEI menor em 36% dos estudos incluídos. Independentemente do comparador, o custo elevado da realização do procedimento com o TAVI foi compensado pela redução dos custos de outros recursos de saúde, como os custos da internação (Fairbairn *et al.*, 2013; Reynolds *et al.*, 2016; Geisler *et al.*, 2017), do acompanhamento após um ano (Reynolds *et al.*, 2012a; Sehatazadeh *et al.*, 2012; Baron *et al.*, 2019) ou da reabilitação (Reynolds *et al.*, 2012b; Baron *et al.*, 2019).

Entretanto, as reinternações em até 30 dias podem aumentar o custo total do TAVI (Kolte *et al.*, 2017). Um estudo mostrou que 47.255 pacientes foram submetidos ao TAVI entre 2012 e 2017 nos Estados Unidos e, desses, 6.471 (14%) foram reinternados antes de se completarem 30 dias de pós-operatório (Arora *et al.*, 2020). A idade dos pacientes submetidos ao procedimento permaneceu estável e houve redução gradativa das comorbidades na população ao longo dos anos, porém o número de reinternação por arritmia ou bloqueio atrioventricular aumentou com o tempo (1,0% para 1,4%, $p < 0,0001$). Os autores levantaram a hipótese de que a alta precoce do paciente poderia ser responsável pelas reinternações por arritmia, pois as alterações de condução do coração poderiam se manifestar alguns dias depois do procedimento, com o paciente já de alta, e resultar numa nova internação devido à necessidade de marca-passo.

É importante ressaltar que o tempo de internação e o custo da diária de internação em UTI foram parâmetros utilizados no grupo populacional de risco cirúrgico intermediário, e os modelos foram sensíveis a esses parâmetros. A depender da perspectiva adotada, o cenário de alta precoce poderia acontecer para diminuir os gastos com o TAVI.

Mesmo que o TAVI seja indicado para tratamento da EAo, o paciente pode ter que aguardar pelo procedimento em uma fila de espera. Durante esse período, o paciente pode evoluir com progressão da doença, aumento das chances de internação, complicações clínicas e perda de QALY (Ribera *et al.*, 2018). A análise de impacto orçamentário do relatório da Conitec de 2021 mostrou que os gastos acumulados em cinco anos pelos pacientes que aguardavam na fila de espera pelo procedimento correspondem a \$ 90.872.418.

A fila de espera poderia ter impacto negativo na efetividade da intervenção, pelo aumento dos custos do tratamento conservador e por priorizar para o procedimento pacientes clinicamente mais graves. Existe uma importante discussão da literatura em economia de saúde propondo que as estratégias formais de priorização de pacientes na fila de espera deveriam se apoiar em avaliações econômicas baseadas em dados do mundo real (Ribera *et al.*, 2018). Assim, haveria a maximização dos ganhos em saúde num contexto de recursos limitados, já que o TAVI apresentou gastos iniciais maiores, mas que foram revertidos devido à redução permanente de custos após seu implante (Siciliani *et al.*, 2009).

Mesmo com todas as diferenças entre os modelos, os estudos tiveram boa qualidade, 38% atingindo a nota máxima. Atualmente, as análises econômicas estão sendo produzidas em maior número, e um grupo maior ainda de profissionais se debruça sobre esse tipo de estudo para balizar sua tomada de decisão. Portanto, a ferramenta precisa ser objetiva para a avaliação da qualidade do estudo, deixando o menor espaço possível para questionamentos de quem a utiliza.

Esta revisão sistemática apresentou diversas limitações. Primeiro, em relação ao uso do instrumento QHES de avaliação da qualidade do estudo, pois um item pode agregar mais de uma pergunta. Muitas vezes, o critério foi parcialmente preenchido, o que levantou dúvidas sobre qual pontuação atribuir ao item. Como não é uma escala, o ponto foi atribuído integralmente, o que resultou em notas altas para os estudos incluídos na revisão. O instrumento parece avaliar mais o relato da análise econômica, do que a qualidade do estudo, pois potenciais vieses só são computados no *score* se os autores os trazem à tona na discussão. Entretanto, por se tratar de uma ferramenta de avaliação da qualidade do estudo, o instrumento em si deveria avaliar esses potenciais vieses. Além disso, os estudos incluídos, na maioria, foram artigos publicados em revistas científicas, o que dificultou um melhor esclarecimento dos modelos analíticos, já que esse tipo de publicação tem um limite de palavras e figuras, e nem sempre um material suplementar encontrava-se disponível.

Outra possível limitação está relacionada ao idioma de publicações dos estudos; esta revisão incluiu estudos publicados em português, inglês e espanhol, excluindo duas avaliações econômicas publicadas em alemão.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada neste artigo incluiu 36 estudos completos de avaliação econômica que avaliaram os modelos analíticos em relação ao TAVI para o tratamento da EAo grave em pacientes inoperáveis, de risco cirúrgico intermediário ou de alto risco para a cirurgia aberta de troca valvar. Entre seus resultados, o TAVI tendeu a ser custo-efetivo em relação aos seus comparadores (tratamento conservador, pacientes com risco cirúrgico intermediário e com alto risco para a cirurgia convencional de troca valvar aórtica). Porém, é notável que a miríade encontrada de fontes de dados, parâmetros, horizontes temporais, taxa de desconto, pressupostos nas análises econômicas envolvendo o TAVI e falta de homogeneidade dos modelos econômicos pode levar a resultados diferentes. Também é necessário ressaltar como informações descoladas da realidade adotadas em algumas análises podem ter impacto na avaliação de custo-efetividade da tecnologia, como, por exemplo, um horizonte temporal superior à expectativa de vida da população estudada.

Uma avaliação de custo-efetividade comparável poderia ser alcançada se existisse uniformidade nos modelos econômicos, por meio de diretrizes que normatizem a avaliação econômica, como a existente no Brasil (Brasil, 2014). O principal objetivo dos estudos de avaliação econômica é permitir identificar quais tecnologias podem gerar o maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado, auxiliando a tomada de decisão sobre a incorporação e a alocação do recurso em tecnologias que apresentem maior benefício, assim como pode auxiliar na exclusão de tecnologias nos sistemas de saúde. Conforme o tipo de metodologia utilizada na avaliação econômica, seu resultado pode variar consideravelmente entre si e levar a mais dúvidas do que certezas, fazendo com que a avaliação perca o seu propósito de auxiliar os gestores na tomada de decisão. Portanto, a padronização dos métodos utilizados nesses estudos e sua publicação de forma clara podem aumentar a qualidade dos estudos, reduzir a variabilidade entre eles e produzir resultados mais confiáveis, possibilitando que o leitor alcance suas próprias conclusões (Brasil, 2014).

Para a avaliação da qualidade do estudo, é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta de aplicação mais objetiva, que facilite a identificação de análises econômicas de alta qualidade e que seja de fácil aplicação para profissionais envolvidos na tomada de decisão. As avaliações de dados do mundo real podem surgir como uma alternativa às limitações relacionadas aos estudos com modelos econômicos complexos e de grande variabilidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Dra. Marisa Santos (INC), o Dr. Bernardo Tura (INC) e o Dr. Ricardo Steffen (UERJ), pela contribuição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
- Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination; 2009.
- Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ*. 2010;19(3):350-64.
- Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:1-14.
- Arora S, Hendrickson MJ, Strassle PD, Qamar A, Pandey A, Kolte D, et al. Trends in Costs and Risk Factors of 30-Day Readmissions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;137:89-96.
- Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold S V, Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results from the PARTNER S3i Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):1188-98.
- Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation*. 2019;139(7):877-88.
- Bayón Yusta JC, Gutiérrez Iglesias A, Mateos del Pino M, Ibarrola Gutiérrez MI, Gómez Inhiesto E, Acaiturri Ayesta MT. Análisis coste-efectividad del recambio valvular aórtico mediante prótesis valvular percutánea frente al tratamiento quirúrgico habitual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec). Implante por Cateter de Bioprótese Valvar Aórtica (TAVI) para o Tratamento da Estenose Valvar Aórtica Grave em Pacientes Inoperáveis. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brecker S, Mealing S, Padhiar A, Eaton J, Sculpher M, Busca R, et al. Cost-utility of transcatheter aortic valve implantation for inoperable patients with severe aortic stenosis treated by medical management: a UK cost-utility analysis based on patient-level data from the ADVANCE study. *Open Heart*. 2014;1:1-9.
- Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):308-15.
- Carande-Kulis V, Maciosek M, Briss P, Teutsch S, Zaza S, Truman B, et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):75-91.
- Cdc.gov [site na internet]. Centre for Disease Control National Vital Statistics Reports 2021. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_11.pdf. Accessed on: Apr, 2022.

- Clark MA, Arnold SV, Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):697-704.
- Doble B, Blackhouse G, Goeree R, Xie F. Cost-effectiveness of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve compared with standard management and surgical aortic valve replacement in patients with severe symptomatic aortic stenosis: A Canadian perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(1).
- Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical Care*. 2005;43(Suppl 7):II5-II13.
- Fagerlund BC, Stoinska-Schneider A, Lauvrak V, Juvet LK, Robberstad B. Health technology assessment of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) as treatment of patients with severe aortic stenosis and intermediate surgical risk. Part 2. Health economic evaluation. Report from Norwegian Institute of Public Health (NIPH) – 2019. Oslo: NIPH; 2019.
- Fairbairn TA, Meads DM, Hulme C, Mather AN, Plein S, Blackman DJ, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at high operative risk. *Heart*. 2013;99(13):914-20.
- Ferreira-González I, Serra V, Abdul O, Paz S, Lizan L, Banz K, et al. Evidencia del coste-efectividad de la implantación transcatheter de la prótesis valvular aórtica (TAVI) Edwards SAPIEN en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica sintomática en España: resultados preliminares. *Pharmacoeconomics - Spanish Res Artic*. 2013;10(1):1-13.
- Gada H, Agarwal S, Marwick TH. Perspective on the cost-effectiveness of transapical aortic valve implantation in high-risk patients: Outcomes of a decision-analytic model. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012b;1(2):145-55.
- Gada H, Kapadia SR, Tuzcu EM, Svensson LG, Marwick TH. Markov model for selection of aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation (without replacement) in high-risk patients. *Am J Cardiol*. 2012a;109(9):1326-33.
- Geisler BP, Huygens SA, Reardon MJ, Van Mieghem N, Kappetein AP, Osnabrugge RLJ, et al. Cost-Effectiveness and Projected Survival of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement for High Risk Patients in a European Setting: A Dutch Analysis Based on the CoreValve High Risk Trial. *Struct Heart*. 2017;1(5-6):267-74.
- Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22(4):289-96.
- Hancock-Howard RL, Feindel CM, Rodes-Cabau J, Webb JG, Thompson AK, Banz K. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared to medical management in inoperable patients with severe aortic stenosis: Canadian analysis based on the PARTNER Trial Cohort B findings. *J Med Econ*. 2013;16(4):566-74.
- Health Quality Ontario. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of aortic valve stenosis: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(19):1-94.
- Health Technology Wales. Evidence appraisal report. Transcatheter aortic valve implantation to treat people with severe symptomatic aortic valve stenosis, who are at intermediate surgical risk. Wales (UK); September 2020.
- Hill S, Mitchell A, Henry D. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analysis: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000;283:2116-21.
- ibge.gov.br [site na internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Agência de Notícias. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/14712-asi-em-2013-esperanca-de-vida-ao-nascer-era-de-749-anos>. Accessed on: Apr, 2022.
- Imf.org [site na internet]. International Monetary Fund. Representative Exchange Rates for Selected Currencies for December 20, 2021. Available from: <https://www.imf.org/external/np/fin/ert/GUI/Pages/Report.aspx?CU=%27EUR%27;%27JPY%27;%27GBP%27;%27USD%27;%27AUD%27;%27BRL%27;%27CAD%27;%27NOK%27;%27SGD%27&EX=SDRC&P=DateRange&Fr=637755552000000000&To=637755552000000000&CF=Compressed&CUF=Comma&DS=Ascending&DT=Blank>. Accessed on: Apr, 2022.
- Inoue S, Nakao K, Hanyu M, Hayashida K, Shibahara H, Kobayashi M, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Balloon-Expandable Valve in Japan: Experience From the Japanese Pilot Health Technology Assessment. *Value Health Reg Issues*. 2020;21:82-90.
- Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. *J Cardiol*. 2018;71(3):223-9.
- Kolte D, Khera S, Sardar MR, Gheewala N, Gupta T, Chatterjee S, et al. Thirty-day readmissions after transcatheter aortic valve replacement in the United States: insights from the nationwide readmissions database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004472.
- Kuntjoro I, Tay E, Hon J, Yip J, Kong W, Keong Poh K, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Intermediate and Low Risk Severe Aortic Stenosis Patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49:423-33.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Miller DC, Moses J, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;17:1597-607.
- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2672-84.
- Lorenzoni V, Barbieri G, Saia F, Meucci F, Martinelli GL, Cerillo AG, et al. The cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation: exploring the Italian National Health System perspective and different patient risk groups. *Eur J Health Econ*. 2021;22(9):1349-63.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
- Murphy A, Fenwick E, Toff WD, Neilson MP, Berry C, Uren N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: The cost-effectiveness case for inoperable patients in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(1):12-9.
- Neyt M, Brabandt HW, De Sande SV, Devriese S. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a health technology assessment update. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011.
- Neyt M, Van Brabandt H, Devriese S, Van De Sande S. A cost-utility analysis of transcatheter aortic valve implantation in Belgium: Focusing on a well-defined and identifiable population. *BMJ Open*. 2012;2(3).
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Enriquez-Sarano. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
- Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou CF, Henning JM, Wade WW, et al. Examining the value and quality of health economic analysis: implications of utilizing the QHES. *J Managed Care Pharm*. 2003;1(9):53-61.
- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373.
- Olsen JA, Lamu AN, Cairns J. In search of a common currency: A comparison of seven EQ-5D-5L value sets. *Health Econ*. 2018;27(1):39-49.

- Orlando R, Pennant M, Rooney S, Khogali S, Bayliss S, Hassan A, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis in patients who are high risk or contraindicated for surgery: A model-based economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(33):1-86.
- Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PLoS One*. 2013;8(3).
- Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Part A: Technology assessment and impact model for East Midlands Specialist Commissioning Group. Bazian Ltd for the East Midlands Specialist Commissioning Group (UK). May 2008.
- Pinar E, García de Lara J, Hurtado J, Robles M, Leithold G, Martí-Sánchez B, et al. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implant in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Rev Española Cardiol*. 2022;75(4):325-33.
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
- Queiroga MC, Nishikawa AN, Paladini LM, Neto PAL, Júnior FSB, Leite RS, et al. Análise de custo-efetividade do TAVI implante por cateter de bioprótese valvular aórtica para tratamento de estenose valvar aórtica grave em pacientes inoperáveis sob perspectiva da saúde suplementar - análise de custo-efetividade. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(3):213-20.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;37:1321-31.
- Reynolds MR, Lei Y, Wang K, Chinnakondepalli K, Vilain KA, Magnuson EA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):29-38.
- Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Wang K, Vilain K, Li H, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: Results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *JACC*. 2012b;60(25):2683-92.
- Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Vilain K, Walczak J, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: Results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (cohort B). *Circulation*. 2012a;125(9):1102-9.
- Ribera A, Slof J, Ferreira-González I, Serra V, García-del Blanco B, Cascant P, et al. The impact of waiting for intervention on costs and effectiveness: the case of transcatheter aortic valve replacement. *Eur J Health Econ*. 2018;19(7):945-56.
- Roudijk B, Donders ART, Stalmeier PFM. Cultural Values: Can They Explain Differences in Health Utilities between Countries? *Medical Decision Making*. 2019;39(5):605-16.
- Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:657-69.
- Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Born-Schein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015;4:485-504.
- Sehatzadeh S, Doble B, Xie F, Blackhouse G, Campbell K, Kaulback K, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: An evidence-based analysis (Part B). *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(14):1-62.
- Siciliani L, Stanciole A, Jacobs R. Do waiting times reduce hospital costs? *J Health Econ*. 2009;28:771-80.
- Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: A cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):419-28.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Craig D, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
- Statista.com [homepage]. Statista Canada: Life expectancy at birth from 2009 to 2019. Available from: <https://www.statista.com/statistics/263716/life-expectancy-in-canada/>. Accessed on: Apr, 2022.
- Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC, et al. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018b;155(5):1978-88.
- Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, Fremes SE. Cost-Effectiveness of Self-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Intermediate-Risk Patients. *Ann Thorac Surg*. 2018a;106(3):676-83.
- Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias-2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(4):720-75.
- Tarride J-E, Luong T, Goodall G, Burke N, Blackhouse G. A Canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. *Clinoecon Outcomes Res*. 2019;11:477-86.
- The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122(1):62-9.
- Yamamoto M, Shimura T, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, et al. Impact of preparatory coronary protection in patients at high anatomical risk of acute coronary obstruction during transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2016;217:58-63.
- Watt M, Mealing S, Eaton J, Piazza N, Moat N, Brasseur P, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart*. 2012;98(5):370-6.
- Zhou J, Liew D, Duffy SJ, Walton A, Htun N, Stub D. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement in the intermediate surgical risk population. *Int J Cardiol*. 2019;294:17-22.

Impacto econômico da implementação de políticas públicas para distúrbios de sono no Brasil: uma revisão integrativa

Economic impact of the implementation of public policies for sleep disorders in Brazil: an integrative review

Beny Finkelstein¹, Miguel Francisco Bezerra de Medeiros², Douglas Graciano da Silva^{1,3}, Claudia Simeire Albertini^{3,4}, Alan Luiz Eckeli⁵, Luciano Ferreira Drager^{6,7}

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p146-53

Palavras-chave:

sono, distúrbios do sono por sonolência excessiva, síndromes da apneia do sono, transtornos intrínsecos do sono, saúde pública, política pública, economia da saúde

Keywords:

sleep, disorders of excessive somnolence, sleep apnea syndromes, intrinsic sleep disorders, public health, public policy, health economics

RESUMO

Objetivo: Identificar estudos sobre políticas públicas, ações de saúde e análises econômicas relacionados aos distúrbios de sono no Brasil e discutir os seus resultados para o sistema de saúde, gestores de políticas públicas e a sociedade. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura nas bases de dados Lilacs (via BVS), SciELO e PubMed (via Medline), incluindo estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 1960-2023; foram excluídos estudos que não apresentaram a perspectiva brasileira ou aqueles cuja versão integral não estava disponível (seja gratuitamente ou na versão paga). **Resultados:** A busca retornou 536 resultados, dos quais apenas dois atendiam aos critérios de inclusão e mais cinco trabalhos foram incluídos manualmente, após consulta com especialistas de sono (todos abordaram apneia obstrutiva do sono, sendo: um relato sobre alteração na legislação de trânsito focada em prevenção de acidentes por sonolência excessiva; uma revisão de escopo sobre análises de custo-efetividade do tratamento da doença com uso de CPAP; dois relatos sobre linha de cuidado em um município e outros três em Secretarias Estaduais de Saúde). **Conclusões:** A revisão integrativa encontrou poucas evidências acerca do tema e aponta para a necessidade de futuros estudos que visem a suprir essa lacuna científica e de que seja necessário o desenvolvimento de futura linha de cuidado que amplie o acesso ao tratamento de doenças do sono no Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: To identify studies on public policies, health actions, and economic analyses related to sleep disorders in Brazil and discuss their results for public policy managers and society. **Methods:** Integrative literature review using Lilacs (via BVS), SciELO, and PubMed (via Medline) databases, including studies published in Portuguese, English, and Spanish languages, between years of 1960-2023; studies that did not present the Brazilian perspective or whose full version was not available were excluded (free or paid version). **Results:** The search returned 536 results, of which only two met the inclusion criteria, and five

Recebido em: 16/05/2023. Aprovado para publicação em: 19/10/2023.

1. Especialização em Economia e Gestão em Saúde – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
2. MBA em Acesso ao Mercado Público e Privado em Saúde e Farmacoeconomia – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil.
3. ResMed Latam, São Paulo, SP, Brasil.
4. Doutorado em Fisiopatologia Experimental – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
5. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.
6. Unidade de Hipertensão – Instituto do Coração (InCor) – e Disciplina de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
7. Associação Brasileira do Sono, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Universidade de São Paulo (USP) e ResMed Latam.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Declaramos que os autores 1 e 2 já foram funcionários da ResMed; o autor 2 foi contratado como consultor científico independente, recebendo honorários da ResMed para o planejamento e execução do artigo. Os autores 1, 5 e 6 declaram fazer contribuição espontânea não remunerada no trabalho, sem quaisquer conflitos de interesse. Os autores 3 e 4 atualmente são funcionários da ResMed, a qual apoiou financeiramente a execução do projeto.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve.

Autor correspondente: Miguel Francisco Bezerra de Medeiros. Rua dos Macaxás, 130, ap. 33, Ipiranga, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04282-000. Telefone: +55 (11) 98136-7121. E-mail: miguelmedeiros112@gmail.com

more studies were included manually after consulting sleep experts (all addressing obstructive sleep apnea, namely: a report on changes in traffic legislation focused on preventing accidents caused by excessive sleepiness; a scoping review on cost-effectiveness analysis of CPAP for sleep apnea treatment; two reports on care lines in one municipality and another three in State Secretariats). **Conclusions:** The integrative review found few evidences on the topic and points to the need for future studies aimed at filling this scientific gap and the development of a care line that expands access to sleep disorder treatment in Brazilian Public Health System.

Introdução

O acesso à saúde é um direito fundamental e faz parte da Constituição Federal brasileira de 1988 (Brasil, 1988), garantido mediante políticas sociais e econômicas baseadas em ações de promoção, proteção e recuperação. Para a operacionalização dessas premissas, preconiza-se a formação de redes de atenção à saúde, vinculando serviços integrados e com objetivos comuns, capazes de ofertar ações contínuas e integrais para atenção à tripla carga de doenças (doenças infecciosas, doenças crônicas e morbidade por causas externas), em linha com os compromissos e resultados sanitários pactuados para os territórios de saúde (Brasil, 2010; Mendes, 2010).

Em linha com essa visão estratégica e de organização do Sistema Único de Saúde (SUS), o Ministério da Saúde (MS) publicou em 2021 o “Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis (DCNTs) no Brasil 2021-2030”. Esse plano foi desenvolvido em conjunto com universidades e institutos, e apresenta diversas metas e propostas de ações para controle e redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes e doenças respiratórias crônicas, entre outras, incluindo a apneia obstrutiva do sono (AOS). Afinal, somente em 2019 elas foram a causa de 1,8 milhão de internações, que custaram R\$ 8,8 bilhões para o SUS e ocasionaram mais de 738 mil óbitos no Brasil (Brasil, 2021).

Os distúrbios de sono, apesar de aparecerem de maneira tímida no documento anteriormente citado, apresentam forte relação com muitas das doenças crônicas mais conhecidas. São altamente prevalentes, impactando sobremaneira o sistema de saúde. Entre os mais comuns, está a AOS, condição cuja prevalência no Brasil é estimada em 26% da população de 30-69 anos com AOS moderada ou grave (Benjafield *et al.*, 2019). Na cidade de São Paulo, a estimativa é de que 32,8% da população adulta tenha a condição (Tufik *et al.*, 2010), podendo estar presente em ao menos 30% dos hipertensos e em até 80% dos hipertensos resistentes ao tratamento medicamentoso (Duarte *et al.*, 2022). Outro distúrbio altamente prevalente é a insônia, cujos sintomas podem estar presentes em 32% da população (Castro *et al.*, 2013), levando à redução considerável do tempo de sono e, assim, representando fator de risco importante (porém modificável) para a síndrome metabólica, diabetes e obesidade (Bacelar & Pinto Junior, 2019).

Mesmo diante de um conjunto de mais de 80 doenças com alta carga clínica (American Academy of Sleep

Medicine, 2014), observa-se que há pouco conhecimento sobre distúrbios de sono entre profissionais e gestores, bem como poucas opções de tecnologias incorporadas no SUS e incluídas na Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) (Brasil, 2022b) ou na Renem (Relação Nacional de Equipamentos Médicos) (Brasil, 2022a). Entre as poucas tecnologias incorporadas, nenhuma é para tratamento específico de um distúrbio de sono, conseqüentemente, há poucas ações da gestão pública voltadas para distúrbios de sono no Brasil. Portanto, caracteriza-se um cenário preocupante, seja do ponto de vista epidemiológico, seja quanto ao impacto orçamentário para o sistema, e que passa despercebido aos olhos dos responsáveis pelo planejamento em saúde.

Considerando os dados apresentados, o presente trabalho tem o objetivo de identificar estudos sobre políticas públicas, ações de saúde e análises econômicas relacionados aos distúrbios de sono no Brasil e discutir os seus resultados para o Estado e a sociedade.

Métodos

A metodologia escolhida para este estudo foi a de revisão integrativa da literatura, a partir da qual se busca aprofundar a compreensão sobre um determinado fenômeno e fazer uma análise sobre o que existe de conhecimento em determinada área/tema pela revisão ampla da literatura (Dantas *et al.*, 2021). A revisão foi feita em três etapas: 1) planejamento e pré-teste, 2) identificação e 3) seleção e extração de dados.

Para iniciar a revisão, a construção e o desenvolvimento das etapas 1 e 2, foram definidos a pergunta norteadora da pesquisa (“Quais os impactos epidemiológicos e econômicos das políticas e ações públicas relacionadas aos distúrbios de sono no Brasil?”) e os critérios de inclusão: estudos científicos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre os anos de 1960-2023; foram excluídos estudos que não apresentaram a perspectiva brasileira ou aqueles cuja versão integral não estava disponível (seja gratuitamente ou na versão paga).

As bases de dados utilizadas para busca de publicações foram Lilacs (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS), SciELO e PubMed (via Medline). Os termos primários de busca utilizados foram: Distúrbios de Sono (População), Impactos Epidemiológicos e Impactos Econômicos (Conceito) e Políticas Públicas (Contexto), cujas estratégias de busca e combinações de descritores estão detalhadas no quadro 1, e o fluxograma do processo de seleção consta na figura 1.

Quadro 1. Bases de dados pesquisadas, termos utilizados na construção da expressão de busca (sintaxes) e número de publicações encontradas

Bases de Dados	Sintaxes
Lilacs (via BVS) N = 219	((disorders of excessive somnolence) OR (narcolepsy) OR (sleep apnea syndromes) OR (sleep apnea syndrome) OR (apnea) OR (somnambulism) OR (sleep bruxism) OR (dyssomnias) OR (circadian rhythm) OR (intrinsic sleep disorders) OR (nocturnal myoclonus syndrome) OR (parasomnias) OR (nocturnal paroxysmal dystonia) OR (rem sleep parasomnias) OR (sleep paralysis) OR (night terrors)) AND ((evaluation of results of preventive actions) OR (evaluation of results of therapeutic interventions) OR (treatment outcome) OR (outcome assessment, health care) OR (health impact assessment) OR (opportunity cost of health technology) OR (economics, medical) OR (health evaluation) OR (cost-benefit analysis) OR (economics, pharmaceutical) OR (analysis of the budgetary impact of therapeutic advances) OR (cost-effectiveness evaluation) OR (cost efficiency analysis) OR (costs AND cost analysis)) AND (db:("LILACS"))
PubMed (via Medline) N = 302	((Disorders of Excessive Somnolence[MeSH Major Topic]) OR (Narcolepsy[MeSH Major Topic]) OR (Sleep Apnea Syndromes[MeSH Major Topic]) OR (Sleep Apnea Syndrome[MeSH Major Topic]) OR (Apnea[MeSH Major Topic]) OR (Somnambulism[MeSH Major Topic]) OR (Sleep Bruxism[MeSH Major Topic]) OR (Dyssomnias[MeSH Major Topic]) OR (Circadian Rhythm[MeSH Major Topic]) OR (Intrinsic Sleep Disorders[MeSH Major Topic]) OR (Nocturnal Myoclonus Syndrome[MeSH Major Topic]) OR (Parasomnias[MeSH Major Topic]) OR (Nocturnal Paroxysmal Dystonia[MeSH Major Topic]) OR (REM Sleep Parasomnias[MeSH Major Topic]) OR (Sleep Paralysis[MeSH Major Topic]) OR (Night Terrors[MeSH Major Topic]) OR (sleep[title])) AND ((Public Health[MeSH Major Topic]) OR (Public Health Administration[MeSH Major Topic]) OR (Public Policy[MeSH Major Topic]) OR (policies[title]) OR (policy[title])) AND ((Economics, Hospital[MeSH Major Topic]) OR (Economics, Medical[MeSH Major Topic]) OR (Health Economics[MeSH Major Topic]) OR (Cost-Benefit Analysis[MeSH Major Topic]) OR (Cost Efficiency Analysis[MeSH Major Topic]) OR (Economics, Pharmaceutical[MeSH Major Topic]))
SciELO N = 20	((disorders of excessive somnolence) OR (narcolepsy) OR (sleep apnea syndromes) OR (sleep apnea syndrome) OR (apnea) OR (somnambulism) OR (sleep bruxism) OR (dyssomnias) OR (circadian rhythm) OR (intrinsic sleep disorders) OR (nocturnal myoclonus syndrome) OR (parasomnias) OR (nocturnal paroxysmal dystonia) OR (rem sleep parasomnias) OR (sleep paralysis) OR (night terrors)) AND (((evaluation of results of preventive actions) OR (evaluation of results of therapeutic interventions) OR (treatment outcome) OR (outcome assessment, health care) OR (health impact assessment) OR (opportunity cost of health technology) OR (economics, medical) OR (health evaluation) OR (cost-benefit analysis) OR (economics, pharmaceutical) OR (analysis of the budgetary impact of therapeutic advances) OR (cost-effectiveness evaluation) OR (cost efficiency analysis) OR (costs AND cost analysis)))

Após a busca das publicações, foi realizada a importação dos estudos encontrados por meio do *download* em formato específico de cada base (ris ou txt ou nbib), salvos em pastas eletrônicas específicas, organizados no *software Mendeley Reference Manager* versão 2.8.1.0; a análise dos dados se deu pela leitura integral dos estudos encontrados após o processo descrito nos parágrafos anteriores, os quais serão apresentados na seção "Resultados".

Resultados

A busca e a importação dos arquivos totalizaram 541 resultados e, após a remoção de 20 estudos em duplicidade, restaram 521 títulos e resumos para análise. O fluxograma do estudo (Figura 1) expõe os critérios para exclusão e inclusão de estudos na amostra final. O resultado da revisão foi a inclusão de dois dos estudos obtidos por estratégias de busca e outros cinco estudos que foram indicados pelos especialistas de sono, autores, consultados e que não foram recuperados pelas estratégias de busca nas bases de dados e que respondiam à pergunta de pesquisa, e foram incluídos após consenso entre os autores, assim totalizando sete estudos para análise final.

Os sete estudos considerados para a presente revisão abordam os distúrbios de sono, especialmente a AOS, sob diferentes pontos de vista e perspectivas, sendo: 1) uma experiência conjunta entre especialistas em Medicina do Sono e o Departamento Nacional de Trânsito (Denatran) para aprimorar itens da legislação que permitam rastrear e reduzir casos de acidentes de trânsito por sonolência excessiva; 2) uma revisão de escopo sobre análises de custo-efetividade do tratamento da doença com uso de CPAP (*continuous positive airway pressure*); 3 e 4) apresentam visões acerca da construção e funcionamento de uma linha de cuidado (LC) no município de Araguari (MG); 5 a 7) protocolos estaduais que incluem a dispensação de CPAP para AOS (Tabela 1).

De Mello *et al.* (2009) descrevem a iniciativa de um grupo de Líderes de Opinião em Medicina do Sono, os quais compuseram o Comitê de Saúde do Denatran entre 2003 e 2007. O resultado concreto foi o correto entendimento sobre a relação entre distúrbios de sono e acidentes automobilísticos, assim provocando a inclusão na legislação de trânsito, desde 2008, do rastreamento obrigatório para AOS durante o processo regular de concessão/renovação de licença para motoristas profissionais.

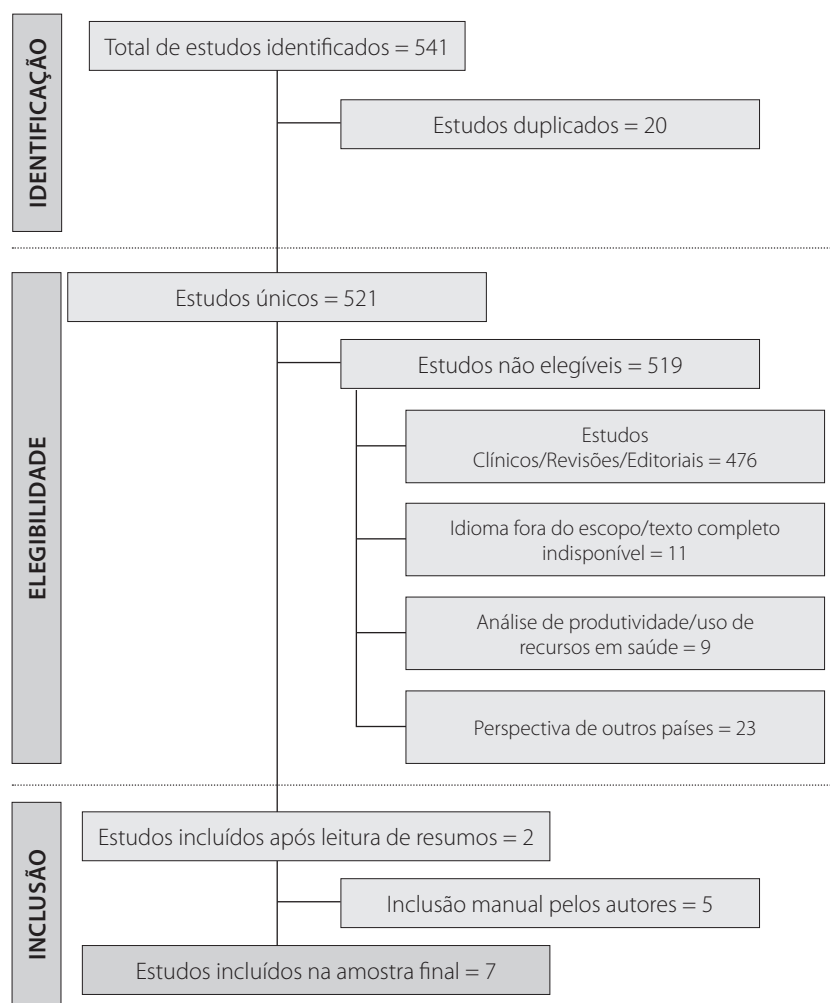


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.

Tabela 1. Síntese das principais informações dos artigos

Autores e ano	Título	Tipo de Estudo	Contexto e Resultados
De Mello <i>et al.</i> (2009)	<i>Sleep and transit in Brazil: new legislation</i>	Relato de Experiência	Parceria Intersetorial (Saúde e Departamento de Trânsito); alteração na legislação de trânsito em 2008 para obtenção de licença de motoristas profissionais, visando reduzir acidentes por sonolência excessiva decorrentes da AOS.
Pachito <i>et al.</i> (2022)	<i>Economic evaluation of CPAP therapy for obstructive sleep apnea: a scoping review and evidence map</i>	Revisão de Escopo de Análises de Custo-Efetividade do tratamento com CPAP para AOS de vários países	Contexto brasileiro: em comparação com o cuidado usual, o tratamento com CPAP para pacientes com AOS severa se mostrou custo-efetivo (\$1,547/QALY).
Xavier <i>et al.</i> (2021)	<i>Line of care for patients with sleep apnea in Primary Health Care in the city of Araguari – Minas Gerais</i>	Pôster apresentado no Congresso Brasileiro do Sono 2021	Implantação de LC para AOS no município de Araguari (MG); nos 5 primeiros meses, quase metade dos pacientes identificados com suspeita de AOS tiveram diagnóstico confirmado e entraram em tratamento com CPAP custeado pela Secretaria Municipal de Saúde.

Autores e ano	Título	Tipo de Estudo	Contexto e Resultados
Xavier <i>et al.</i> (2022)	<i>Impact of Training and Implementation of a Sleep Apnea Care Line in Primary Health Care in the SUS</i>	Pôster apresentado no Congresso Brasileiro do Sono 2021	Avaliar impactos do treinamento sobre AOS para profissionais de APS, como parte da LC do município de Araguari (MG): em 12 meses, houve aumento da identificação de pacientes com suspeita de AOS por parte desses profissionais e consequente aumento no volume de pacientes novos para iniciar tratamento (CPAP e telemonitoramento) custeado pela Secretaria Municipal de Saúde.
Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (2017)	<i>Respira ES Protocolo CPAP para Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) Grave</i>	Protocolo Estadual	Descrever as diretrizes clínicas e fluxograma para a dispensação de CPAP aos usuários com AOS; pedidos são direcionados pelo médico assistente ao Programa da Secretaria Estadual, que contratualiza o serviço/equipamento diretamente com empresas especializadas e reavalia a continuidade do tratamento a cada 6 meses.
Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (2019)	<i>Diretrizes para Oxigenoterapia e Ventilação Domiciliar</i>	Protocolo Estadual	Descrever as diretrizes clínicas e fluxograma para a dispensação de CPAP aos usuários com AOS; pedidos são direcionados pelos municípios à secretaria estadual, que contratualiza o serviço/equipamento diretamente com empresas especializadas.
Secretaria de Estado da Saúde da Bahia (2017)	<i>Protocolo de Acesso ao Serviço de Suporte Ventilatório e Oxigenoterapia Domiciliar no Estado da Bahia</i>	Protocolo Estadual	Descrever as diretrizes clínicas e fluxograma para a dispensação de CPAP aos usuários com AOS; pedidos são direcionados pelos municípios à secretaria estadual, que contratualiza o serviço/equipamento diretamente com empresas especializadas.

AOS: apneia obstrutiva do sono; APS: Atenção Primária à Saúde; BiPAP: *bi-level positive airway pressure*; CPAP: *continuous positive airway pressure*; Denatran: Departamento Nacional de Trânsito; DF: Distrito Federal; QALY: *quality-adjusted life years*; SES: Secretaria de Estado de Saúde.

Pachito *et al.* (2022) fizeram uma revisão de escopo sobre custo-efetividade do tratamento da AOS com CPAP, considerando análises e modelos econômicos de diversos países, incluindo o Brasil. Os dados obtidos de modelo econômico revelam que o tratamento para pacientes com AOS grave é custo-efetivo, em comparação ao cuidado usual, incorrendo em razão de custo-efetividade incremental de \$1,547/QALY (*quality-adjusted life year*), o que demonstra que a incorporação desse tratamento é altamente benéfica para a redução de custos médicos diretos para os pagadores.

Xavier *et al.* (2021) relataram o processo de LC para AOS no município de Araguari (MG), o qual consistiu em treinamento de médicos de Atenção Primária à Saúde (APS), uso de diagnóstico simplificado (poligrafia), cobertura para a terapia com CPAP e telemonitoramento dos pacientes. Nos cinco primeiros meses de funcionamento da LC, 43% dos pacientes com suspeita clínica tiveram diagnóstico confirmado e iniciaram tratamento com equipamento de pressão positiva (CPAP); 61% deles alcançaram adesão adequada ao tratamento (uso do equipamento por quatro horas ou mais/noite, em 70% dos dias).

Xavier *et al.* (2022) também analisaram o trabalho iniciado em Araguari, sob a perspectiva dos impactos

provocados pelo treinamento sobre identificação, diagnóstico e tratamento da AOS para profissionais de APS. Após 12 meses de trabalho, 106 profissionais haviam sido treinados, o que tornou possível aumentar a capacidade de identificação de casos suspeitos na população. No período, 92 pacientes passaram por rastreamento, dos quais 56 fizeram poligrafia e 29 (51%) foram diagnosticados adequadamente e entraram em tratamento (CPAP e telemonitoramento).

As Secretarias de Estado da Saúde de Santa Catarina (2019) e da Bahia (2017) apresentam protocolos de ventilação domiciliar e oxigenoterapia que incluem o acesso ao tratamento para AOS com dispensação de CPAP para os usuários, em cenários cujos pacientes devem ser direcionados pela equipe médica dos municípios e das Unidades Básicas de Saúde para os serviços de referência das respectivas Secretarias Estaduais.

Já no Espírito Santo (2017), há um protocolo específico para a LC de AOS grave, cuja solicitação pode vir de médicos que não necessariamente trabalham no SUS e que podem acessar o tratamento para os pacientes após avaliação do Médico do Programa Estadual.

Discussão

Até o presente momento, considerando a pesquisa realizada e o conhecimento destes autores, a presente revisão integrativa se apresenta como única na literatura para responder à pergunta de pesquisa nas bases de dados estudadas. Buscou-se identificar os principais achados de políticas e análises econômicas sobre doenças do sono no Brasil, sendo incluídos apenas dois trabalhos (num universo de mais de 500 registros) e adicionados manualmente mais cinco trabalhos. Também foi possível observar a existência apenas de estudos acerca da AOS, que é apenas uma das dezenas de doenças do sono.

Assim como observamos o pequeno número de referências que abordam as políticas públicas, o tema também não se mostra presente em estratégias e políticas do MS até o momento. As doenças do sono não estão contempladas na Política Nacional de Atenção Básica (Brasil, 2013), Política de Atenção Domiciliar (Brasil, 2012) ou no documento de referência do Conass para gestão de média e alta complexidade no SUS (Conass, 2015). Ademais, não fazem parte do plano de ações estratégicas para enfrentamento das DCNTs 2021-2030 de maneira incisiva – apenas há citação sobre “promover ações de educação permanente para a construção de habilidades, competências e cuidado interdisciplinar dos profissionais da APS na prevenção e no manejo de doenças crônicas respiratórias mais prevalentes: asma, DPOC, tosse crônica, AOS, dispneia, nódulos pulmonares (Brasil, 2021)”. Outro documento do MS, a Carteira de Serviços da Atenção Primária à Saúde (CaSAPS) (Brasil, 2019), apresenta recomendações aos profissionais de APS, incluindo o manejo do paciente com AOS, sendo parte do amplo escopo dos serviços a serem ofertados pela APS, como forma de garantia da coordenação do cuidado e ampliação do acesso. No entanto, novamente se observa pouca exploração técnica que permita aprofundamento para uma LC.

Os relatos de Xavier *et al.* (2021) e Xavier *et al.* (2022) apresentam justamente a perspectiva de uma LC para a AOS considerando a APS como organizadora do cuidado, começando pela sensibilização dos profissionais para o problema e a instrumentalização para identificação de casos suspeitos, direcionamento apropriado para exame diagnóstico, indicação de tratamento com CPAP e telemonitoramento dos parâmetros clínicos e de adesão. Além de demonstrar que o tratamento com CPAP é custo-efetivo, um dos achados de revisão de escopo de Pachito *et al.* (2022) é justamente que o cuidado para AOS a partir da APS é tão custo-efetivo quanto aquele ofertado por serviços especializados, o que oferece muito mais capilaridade e resolutividade para cuidados em AOS (ou para outras doenças do sono), especialmente em um país como o Brasil.

Dados da Associação Brasileira de Sono (ABS, 2020) apontam que há no Brasil cerca de 970 profissionais especialistas

em medicina do sono (cerca de 400 médicos e 570 profissionais de áreas como fisioterapia, odontologia e fonoaudiologia, entre outros) – cenário que expõe a carência de profissionais e recursos especializados para todo o país. Dessa maneira, há grande potencial e oportunidade para o MS organizar o cuidado relacionado aos distúrbios de sono e articular uma apropriada oferta de formação para profissionais de APS no SUS.

Araguari não é exemplo único da preocupação que os entes federativos já demonstram com os impactos das doenças do sono. Em busca adicional, identificou-se que as Secretarias Estaduais de Saúde de Santa Catarina (2019), Bahia (2017) e Espírito Santo (2017) também se anteciparam e passaram a dispensar CPAP para pacientes com AOS por meio de protocolos estaduais e custeio próprio. Nesses protocolos, são elegíveis os pacientes com AOS grave em SC e ES, enquanto na BA podem ser elegíveis aqueles que tenham AOS grave, moderada ou AOS leve com comorbidades associadas (hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, *diabetes mellitus*, entre outras). De maneira geral, ainda são movimentos incipientes e pouco divulgados em publicações científicas, sem quaisquer alinhamentos entre si, vínculos e/ou coordenação estratégica com programas do MS, evidenciando a inequidade no acesso ao diagnóstico e tratamento.

Outra evidência dessa desarticulação é o relato de Mello *et al.* (2009). Tendo em vista os argumentos da relação entre sonolência excessiva e acidentes de trânsito, a iniciativa para alteração da legislação nacional de trânsito partiu do movimento de um grupo de profissionais diretamente com o Denatran, sem qualquer interlocução com o MS ou o SUS. Passar despercebido por essa questão pode custar caro para o sistema. Dados para a população chilena estimam gastos da ordem de US\$ 1,8 milhão com acidentes automobilísticos causados por sonolência excessiva (Cabezón, 2021).

No atual cenário, o acesso ao tratamento adequado para distúrbios de sono no SUS ainda é incipiente, com raríssimas opções, sem LC e dispensação centralizada no MS ou nas Secretarias de Estado de Saúde. Conforme exposto no quadro 2, não há medicamentos/tecnologias avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), incorporadas ao SUS e presentes na Renam para tratamento de narcolepsia, insônia ou síndrome das pernas inquietas ou outros distúrbios de sono (Brasil, 2022b). O CPAP, que é considerado o padrão-ouro para tratamento de AOS moderada e severa, faz parte da lista de equipamentos da Renam e pode ser financiado pelo MS (Brasil, 2022a), porém não está disponível para o tratamento da AOS de maneira universal no sistema e ainda não é parte específica de uma LC. Apesar de nunca ter sido avaliado pela Conitec, esta incluiu ficha técnica para a tecnologia no ano de 2015 e não houve atualização de parecer até a data desta publicação (Brasil, 2015). Dessa forma, os usuários

Quadro 2. Relação de tratamentos (medicamentos e equipamentos) incluídos no SUS para o tratamento de distúrbios de sono

Distúrbio	Tratamento	Possui Genérico/ Similar	Incorporado Rename/ Renem	Indicação Incorporada (SUS/Conitec)
Apneia do sono	CPAP	Denominação Genérica	Sim	Não há
	BIPAP	Denominação Genérica	Sim	Não há
Insônia	Zolpidem	Sim	Não	Não há
	Eszopiclona	Sim	Não	Não há
	Ramelteona	Não	Não	Não há
	Trazodona	Sim	Não	Não há
Narcolepsia	Modafinila	Não	Não	Não há
	Metilfenidato	Sim	Não	Não há
Síndrome das pernas inquietas	Pramipexol	Sim	Sim	Parkinson
	Gabapentina	Sim	Sim	Dor
	Pregabalina	Sim	Não	Não há

BiPAP: *bi-level positive airway pressure*; CPAP: *continuous positive airway pressure*; Rename: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais; Renem: Relação Nacional de Equipamentos Médicos; SUS: Sistema Único de Saúde; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

do SUS encontram forte entrave de acesso ao tratamento, e muitos deles recorrem a ações judiciais para ter o direito a diagnóstico e terapia: o estudo de Pachito *et al.* mostrou que entre 2016-2020 foram identificados 1.462 processos judiciais (17,6% e 82,4% referentes a diagnóstico e tratamento da AOS, respectivamente), provocando gastos projetados de R\$ 2.656.696,00 e R\$ 253.050,00 nas esferas públicas e privadas, respectivamente (Pachito *et al.*, 2023). A judicialização é um meio de acesso que comprovadamente aprofunda as iniquidades em saúde e atinge diretamente a alocação estratégica de recursos.

Este estudo buscou analisar os impactos epidemiológicos e econômicos de ações e políticas para o tratamento dos distúrbios de sono no Brasil, por meio da elaboração de uma revisão integrativa de literatura, sendo identificadas poucas evidências sobre o tema. Portanto, tendo em vista a importância dos distúrbios de sono na saúde e economia, recomenda-se a elaboração de estudos que visem suprir essa lacuna científica, para que, em um futuro próximo, novas evidências possam fomentar o desenvolvimento de políticas públicas e uma LC para o tratamento dos distúrbios de sono no SUS.

Referências bibliográficas

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. Available from: <https://aasm.org/wp-content/uploads/2019/05/ICSD3-TOC.pdf>. Accessed on: Dec 22, 2022.

Bacelar A, Pinto Junior, LR, editores. Insônia: do diagnóstico ao tratamento. São Paulo: Associação Brasileira do Sono; 2019. Available from: https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso_insonia_sono_diagnostico_tratamento.pdf. Accessed on: Dec 22, 2022.

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-98. Available from: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5

Brasil. Constituição Federal (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988

Brasil. Ministério da Saúde. Carteira de serviços da Atenção Primária à Saúde Brasileira: avaliação por convidados externos e consulta pública; 2019. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/carteira_servico_da_APS_consulta_SAPS.pdf. Acesso em: Accessed on: Feb 23, 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/anexos/anexos_prt4279_30_12_2010.pdf. Accessed on: Dec 13, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 963, de 27 de maio de 2013. Redefine a Atenção Domiciliar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0963_27_05_2013.html. Accessed on: Sep 23, 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf/. Accessed on: Dec 13, 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica; 2012. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/ acesso-a-informacao/acoes-e-programas/estrategia-saude-da-familia/legislacao/politica-nacional-atencao-basica-2012.pdf/>. Accessed on: Sep 23, 2023.

Cabezón AR. Impacto del síndrome de apneas obstructivas del sueño en accidentes de tránsito en Chile. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2021;81(3):353-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162021000300353>.







- Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.23945>.
- Conass. Assistência de Média e Alta Complexidade; 2015. Available from: <https://www.conass.org.br/biblioteca/download/8682/?mtstv=1688978330>. Accessed on: Sep 23, 2023.
- Dantas HLL, Costa CRB, Costa LMC, Lúcio IML, Comassetto I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. São Paulo: *Rev Recien*. 2021;12(37):334-45. Available from: <https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345>.
- de Mello MT, Bittencourt LR, Cunha R de C, Esteves AM, Tufik S. Sleep and transit in Brazil: new legislation. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):164-6.
- Duarte RL de M, Togeiro SMGP, Palombini L de O, Rizzatti FPG, Fagundes SC, Magalhães-da-Silveira FJ, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-disordered Breathing. *J Bras Pneumol* 2022;48. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220106>.
- Diretrizes para Oxigenoterapia e Ventilação Domiciliar [internet]. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina; 2019. Available from: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-dos-documentos/media-e-alta-complexidade/oxigenoterapia-domiciliar/10416-diretrizes-do-servico-de-oxigenoterapia-e-ventilacao-domiciliar/file>. Accessed on: Dec 13, 2022.
- Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Fichas Técnicas – CPAP [internet]; 2015. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/fichas-tecnicas/cpap.pdf>. Accessed on: Dec 13, 2022.
- Mendes EV. As redes de atenção à saúde. *Cien Saude Colet*. 2010;15(5):2297-305. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000500005>
- Pachito DV, Bagattini ÂM, Drager LF, Eckeli AL, Rocha A. Economic evaluation of CPAP therapy for obstructive sleep apnea: a scoping review and evidence map. *Sleep Breath*. 2022;26(1):17-30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02362-8>.
- Pachito DV, Finkelstein B, Albertini C, Gaspar A, Pereira C, Vaz P, et al. Legal action for access to resources inefficiently made available in health care systems in Brazil: a case study on obstructive sleep apnea. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2023;49(2):e20220092. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220092>.
- Profissionais Certificados Medicina do Sono [site na internet]. São Paulo: Associação Brasileira do Sono; 2020 [citado 2022 dez 21]. Available from: <https://absono.com.br/profissionais-certificados-medicina-sono/>.
- Protocolo da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono – SAOS GRAVE [internet]. Vitória: Governo do Estado do Espírito Santo – Secretaria de Estado da Saúde; 2017. Available from: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Protocolo/CPAP%20PROTOCOLO%20SESA.doc%202022.pdf>. Accessed on: May 15, 2022.
- Protocolo de acesso ao serviço de suporte ventilatório e oxigenoterapia domiciliar no estado da Bahia [internet]. Salvador: Secretaria de Estado da Saúde da Bahia; 2017. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2018/09/Protocolo-de-acesso-ao-Servi%C3%A7o-de-Suporte-Ventilat%C3%B3rio-e-Oxigenoterapia-Domiciliar-Prolongada-do-Estado-da-Bahia.pdf>. Accessed on: May 15, 2022.
- Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis pelo para o SUS (RENEM). Brasília, DF: Brasil, Ministério da Saúde – Fundo Nacional de Saúde; 2022a. Available from: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1iqzChh1ST__wGWfsO-syLB60CROOVaJ1/view#gid=1283463158. Accessed on: May 15, 2022.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [internet]. Brasília, DF: Brasil, Ministério da Saúde; 2022b. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->. Accessed on: May 15, 2022.
- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Xavier PM, Nobre RFL, Carisio HAS, Nunes MPC, Borges Junior LH. Line of care for patients with sleep apnea in Primary Health Care in the city of Araguari - Minas Gerais. Resumo apresentado no: Congresso Brasileiro do Sono da Associação Brasileira do Sono; 13-15 Dez 2021. São Paulo, SP. Available from: <https://sono2021.com.br/evento/sono2021/trabalhosaprovalidos/naintegra/1228>.
- Xavier PM, Valente AM, Carisio, HAS, Nunes MPC, Oliveira CMCR, Alves MJF, et al. Impact of Training and Implementation of a Sleep Apnea Care Line in Primary Health Care in the SUS. Resumo apresentado no: Congresso Brasileiro do Sono da Associação Brasileira do Sono; 30 Nov-03 Dez 2022. Goiânia, GO. Available from: <https://www.sono2022.com.br/evento/sono2022/trabalhosaprovalidos/naintegra/1421>.

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