

Análise de custo-efetividade da propafenona em comparação à amiodarona no tratamento da fibrilação atrial aguda em pacientes sem cardiopatia estrutural sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro

Cost-effectiveness analysis of propafenone compared to amiodarone in the treatment of acute atrial fibrillation in patients without structural heart disease from the Brazilian Public Health System perspective

Camila Pepe, Marcelo Mori, Marcela Junqueira Brunelli, Riva Dimitrov Lobao

Custo-efetividade da solução de polihexametilbiguanida e betaina (Prontosan®) versus solução fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Cost-effectiveness of polyhexamethylene biguanide 0,1% and betaine 0,1% solution (Prontosan®) versus saline for cleansing of chronic wounds under the Brazilian Private Health System perspective

Adriano Antonio Mehl, Luciana Lopes Mensor, Danielle Frassi Bastos, Camila Pepe, Marcela Junqueira Brunelli

Custo de tratamento da hepatite C genotipo 1 no Sistema Único de Saúde

Healthcare expenditure of hepatitis c genotype 1 patients in the Brazilian public healthcare system

Adaudo Castelo Filho, Mário Guimarães Pessôa, Maria Fernanda Mussolino, Heber Azevedo, André Morais

Comparação indireta entre dapagliflozina, sitagliptina e saxagliptina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina

Indirect comparison between dapagliflozin, sitagliptin and saxagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin

Otávio Clark, Luiza Borges, Eimy Minowa, Cecília Farhat, Graziela

Bernardino, Roberta Monteiro, Douglas Eugenio Barbieri

Avaliação econômica do tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com as terapias anti-VEGF, aflibercepte ou ranibizumabe, sob a perspectiva do sistema privado

Economic evaluation of the treatment of wet Age-Related Macular Degeneration with anti-VEGF therapies, aflibercepte or ranibizumab, from the private payer perspective

Mateus Ferracini, Mara Cristina Sakagute, Cinthia Pereira Nakada

O poder dos dirigentes dos hospitais em Portugal: a perspectiva da teoria institucional nas diferenças de percepção em função do gênero dos enfermeiros

Portuguese hospitals leaders' power: the perspective of institutional theory on gender perception differences among nurses

Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia, Bruno Cardoso Garcia, Joana Rita Guarda da Venda Rodrigues



Associação Brasileira de
Economia da Saúde



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2013, VOLUME 5, NÚMERO 3 | DECEMBER 2013, VOLUME 5, NUMBER 3

EDITOR (Editor)**Stephen Doral Stefani**

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

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

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

Áquilas Mendes

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

Augusto Guerra

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

Bernardo Rangel Tura

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

Carisi Anne Polanczyk

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

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

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

Francisco Acurcio

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

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

Luciana Bahia

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

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

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 com a chancela acadêmica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro para conteúdos científicos, com periodicidade 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 a ser de propriedade da Doctor Press Editora responsável pelo J Bras Econ Saúde.

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

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

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. 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 Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.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 intelectualmentemente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

Envio/submissão de artigos

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - *J Bras Econ Saúde*) is edited every four months and academically supported by the Medical Practice Department of the School of Medical Sciences at Universidade do Estado do Rio de Janeiro. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. 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, pharmacoeconomic 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 *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the *J Bras Econ Saúde* should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the 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 six. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. 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

www.doctorpress.com.br

Avenida Conselheiro Carrão, 2.332 - Cj. 4 - Vila Carrão, São Paulo - SP – CEP 03402-002

Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412

e-mail: jbes@jbes.com.br

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

www.jbes.com.br

Publisher: Osmar A. Silva

Revisão: Rogério Pietro Mazzantini, Paula Tavoraro

Editor de arte: Maurício Domingues

Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda

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

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

Assinatura anual internacional: US\$ 100,00

Annual local subscription: R\$ 120,00

Annual international subscription: US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica.

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica.

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

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

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2013, VOLUME 5, NÚMERO 3 | DECEMBER 2013, VOLUME 5, NUMBER 3

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

125 Caros colegas

Dear colleagues

Stephen Stefani

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

127 Análise de custo-efetividade da propafenona em comparação à amiodarona no tratamento da fibrilação atrial aguda em pacientes sem cardiopatia estrutural sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro

Cost-effectiveness analysis of propafenone compared to amiodarone in the treatment of acute atrial fibrillation in patients without structural heart disease from the Brazilian Public Health System perspective

Camila Pepe, Marcelo Mori, Marcela Junqueira Brunelli, Riva Dimitrov Lobao

135 Custo-efetividade da solução de polihexametilbiguanida e betaína (Prontosan®) versus solução fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Cost-effectiveness of polyhexamethylene biguanide 0,1% and betaine 0,1% solution (Prontosan®) versus saline for cleansing of chronic wounds under the Brazilian Private Health System perspective

Adriano Antonio Mehl, Luciana Lopes Mensor, Danielle Frassi Bastos, Camila Pepe, Marcela Junqueira Brunelli

147 Custo de tratamento da hepatite C genotipo 1 no Sistema Único de Saúde

Healthcare expenditure of hepatitis c genotype 1 patients in the Brazilian public healthcare system

Adauto Castelo Filho, Mário Guimarães Pessôa, Maria Fernanda Mussolino, Heber Azevedo, André Morais

154 Comparação indireta entre dapagliflozina, sitagliptina e saxagliptina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina

Indirect comparison between dapagliflozin, sitagliptin and saxagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin

Otávio Clark, Luiza Borges, Eimy Minowa, Cecília Farhat, Graziela Bernardino, Roberta Monteiro, Douglas Eugenio Barbieri

- 159 **Avaliação econômica do tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com as terapias anti-VEGF, aflibercepte ou ranibizumabe, sob a perspectiva do sistema privado.**
 Economic evaluation of the treatment of wet Age-Related Macular Degeneration with anti-VEGF therapies, aflibercepte or ranibizumab, from the private payer perspective.
 Mateus Ferracini, Mara Cristina Sakagute, Cinthia Pereira Nakada
- 166 **O poder dos dirigentes dos hospitais em Portugal: a perspetiva da teoria institucional nas diferenças de percepção em função do género dos enfermeiros**
 Portuguese hospitals leaders' power: the perspective of institutional theory on gender perception differences among nurses
 Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia1 , Bruno Cardoso Garcia2, Joana Rita Guarda da Venda Rodrigues3
- 173 **NOTÍCIAS | NEWS**
- 174 **EVENTOS | EVENTS**

Errata

J Bras Econ Saúde 2013;5(2):104-613.

No artigo *Custo-efetividade do cateter balão farmacológico SeQuent®Please para reestenose coronariana intra-stent sob a perspectiva da saúde pública brasileira*, página 106, figura 1, faltou uma seta ligando "RVA" com "Pós-revascularização sem evento".

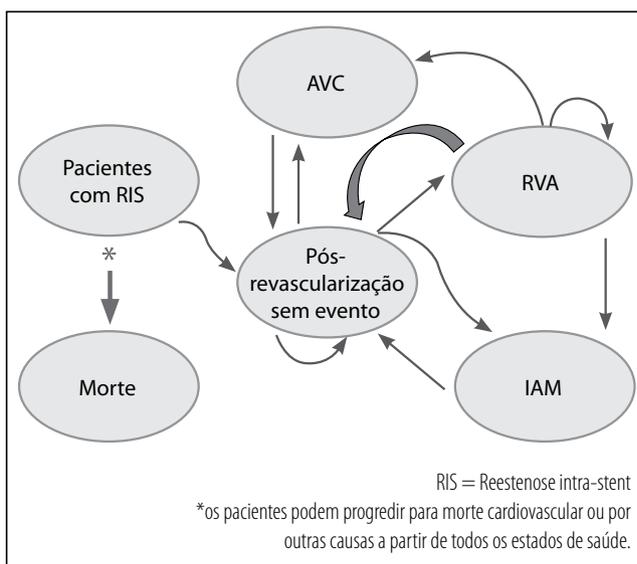


Figura 1 Estrutura do modelo de Markov.

Caros colegas

Dear colleagues

Lançar e manter o JBES foi um desafio desde o início, uma vez que existia uma grande carência de informação sobre economia da saúde em nossa região. Com entusiasmo e esforço de alguns colegas, a criação do JBES permitiu fomentar o debate e aproximar os atores, customizando soluções para um público específico, com necessidades regionais e acesso restrito. Com algum esforço, concluímos mais um ano com sucesso completo. Estudos sofisticados que têm deixado os revisores muito satisfeitos em contribuir são nosso maior ponto de motivação. A contribuição dos colegas de Portugal reflete que nossos limites definitivamente ultrapassaram as fronteiras.

Com esta maturidade de debate, remetemos nosso nível de exigência para um patamar ainda mais elevado. Em agosto de 2014, o Brasil promoverá o 5th ISPOR Brasil, em Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, uma das sedes da Copa do Mundo, tradicional pela sua cultura e

tradições e, convenientemente, situada no centro do Cone Sul. Em 2014, da mesma forma, ampliamos o escopo de economia da saúde, agregando debates e publicações sobre devices médicos.

Entendemos, então, que mais do que nunca, a presença e a participação de todos é de fundamental importância. A responsabilidade que assumimos quando apresentamos resultados tão importantes é crescimento em todos os pontos que estão ao nosso alcance e também busca de soluções para aqueles pontos que ainda parecem distantes.

Saudações fraternais

Stephen Stefani
Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
editor-chefe@jbess.com.br

Análise de custo-efetividade da propafenona em comparação à amiodarona no tratamento da fibrilação atrial aguda em pacientes sem cardiopatia estrutural sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde Brasileiro

Cost-effectiveness analysis of propafenone compared to amiodarone in the treatment of acute atrial fibrillation in patients without structural heart disease from the Brazilian Public Health System perspective

Camila Pepe¹, Marcelo Mori², Marcela Junqueira Brunelli¹, Riva Dimitrov Lobao²

Palavras-chave:

propafenona, amiodarona, análise econômica

Keywords:

propafenone, amiodarone, economic analysis

RESUMO

Objetivos: Realizar uma análise de custo-efetividade de propafenona (Ritmonorm®) versus amiodarona em pacientes com fibrilação atrial aguda sem cardiopatia estrutural durante o período de um ano no Sistema Único de Saúde. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade com base em um modelo Markov de um ano. Dados epidemiológicos e de eficácia derivados de uma análise crítica da literatura científica. Os custos e benefícios foram descontados a 5% ao ano. Somente os custos médicos diretos foram usados. Os resultados foram expressos pelo número de internações evitadas. Análise de sensibilidade foi conduzida para avaliar a robustez do modelo. **Resultados:** A análise econômica sugere que a propafenona fornece uma economia com menos hospitalizações quando comparada à amiodarona (-0,61 hospitalização/paciente e -R\$ 100,07/paciente). Esta análise sugere que a propafenona é dominante comparada à amiodarona. A análise do impacto no orçamento mostra que a redução de aproximadamente R\$ 13 milhões/ano foi estimada com a incorporação de propafenona no tratamento da população alvo estudada no Sistema Único de Saúde. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a propafenona é uma melhor opção de tratamento por causa do custo menor e eficácia superior comparada à amiodarona, devido ao melhor controle e reversão da fibrilação atrial, sendo classificada como dominante.

ABSTRACT

Objectives: To perform a cost-effectiveness analysis of propafenone (Ritmonorm®) versus amiodarone in atrial fibrillation patients without structural heart disease in Brazilian Public Healthcare System. **Methods:** The study was a cost-effectiveness analysis based on a one-year Markov modeling. Epidemiological and efficacy data derived from a critical appraisal of the scientific literature. Costs and benefits were discounted at 5% yearly. Only direct medical costs were used. Outcomes were expressed as hospital admission avoided. Probabilistic sensitivity analysis was conducted to assess model robustness. **Results:** The economic analysis suggests that propafenone provides economy with less hospital admission when compared with amiodarone (-0.61 hospital admission/patient and -BRL100.07/patient). This analysis suggests that propafenone is more effective and also less expensive compared to amiodarone. The budget impact analysis shows that a reduction of approximately BRL 25 million a year was estimated with the incorporation of propafenone into treatment of target population studied in public healthcare system. **Conclusion:** This study demonstrates that propafenone is a better treatment option because of the lower cost and superior efficacy compared to amiodarone, being classified as *cost-saving*.

Recebido em: 07/12/2012 – Aprovado para publicação em: 21/10/2013

Nome das Instituições: 1. MedInsight, São Paulo, Brasil. 2 Área Médica - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil.

Endereço para Correspondência: Av. Adolfo Pinheiro, nº 2058 – 12º andar, Alto da Boa Vista, São Paulo – SP - CEP 04734-003 – e-mail: camilapepe@medinsight.com

Fontes de financiamento: Essa pesquisa teve o patrocínio da Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. A publicação dos resultados do estudo dependeu da aprovação do patrocinador.

Conflitos de interesse: Camila Pepe e Marcela J. Brunelli trabalham na MedInsight, empresa que desenvolveu os modelos econômicos e conduziu as análises de custo-efetividade apresentadas no artigo, mediante contrato com Abbott Laboratórios do Brasil LTDA. Marcelo Mori e Riva Dimitrov Lobao trabalham na Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. detentor do registro do produto Ritmonorm (propafenona) no Brasil;

Introdução

Fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e é responsável por aproximadamente um terço das hospitalizações por distúrbios do ritmo cardíaco (Zimerman *et al.*, 2009).

A FA pode ser classificada como FA paroxística persistente ou permanente. A FA paroxística cessa espontaneamente, sem a necessidade de tratamento farmacológico ou cardioversão (CV) elétrica em uma média de 7 dias (geralmente menos de 24 horas), com ou sem recorrência. A FA persistente manifesta-se sem interrupções, com ou sem recidiva (geralmente CV ou tratamento farmacológico é realizado por mais de 7 dias). E, por último, a FA permanente, que pode ocorrer por mais de um ano. Nesta condição, a CV elétrica ou farmacológica é ineficaz na reversão do ritmo sinusal. Embora estas três formas de FA sejam diferentes entre si, os pacientes podem migrar de uma para outra.

A real incidência da FA no Brasil ainda não é conhecida, porém, dados internacionais indicam que sua prevalência esteja entre 0,4% e 1% na população geral, aumentando substancialmente com a idade. Estima-se que no Brasil existam em torno de 1,5 milhão de pacientes com FA e que essa população se correlacione com a pirâmide etária (Zimerman *et al.*, 2009). Aproximadamente 40% dos casos de FA paroxística e 25% dos casos de FA persistente ocorrem em pacientes jovens sem cardiopatia estrutural demonstrável ("FA idiopática") (Levy *et al.*, 1999).

A propafenona e a amiodarona são altamente eficazes na restauração do ritmo sinusal em pacientes com FA de início recente. A propafenona apresenta uma eficácia superior à amiodarona em um período de até 8 horas. A eficácia das duas drogas é semelhante em 24 horas de acompanhamento. Os resultados dos principais estudos clínicos sugerem a segurança do uso da amiodarona para a cardioversão farmacológica dos pacientes com FA de início recente, mas o seu uso deve ser indicado apenas para os pacientes com contra-indicações ao uso de antiarrítmicos da classe IC (e.g., propafenona, flecainida) (Camm *et al.*, 2010).

O cloridrato de propafenona é um agente que atua de forma a inibir ou diminuir as irregularidades no ritmo ou mudança na frequência dos batimentos cardíacos, com efeito estabilizador de membrana na célula muscular do coração. O tempo médio estimado para o início da ação farmacológica no organismo é de aproximadamente 3 horas após a administração oral (Abbott Brasil, 2012).

O objetivo desta avaliação econômica é desenvolver uma análise de custo-efetividade do uso da propafenona versus amiodarona, no tratamento da fibrilação atrial aguda, em pacientes sem cardiopatia estrutural no Brasil, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Métodos

Estrutura do modelo

Os modelos econômicos foram projetados em sequência cronológica para identificação de problemas e respaldo nas tomadas de decisão na área da saúde, considerando aspectos relacionados aos custos de procedimentos e tratamentos.

Uma análise de custo-efetividade foi realizada, usando exclusivamente dados extraídos da literatura científica, com o intuito de comparar os custos diretos envolvidos no tratamento da FA aguda em pacientes sem cardiopatia estrutural e os desfechos em saúde em termos de FA revertida sem internação. Um fluxograma foi elaborado, com a sequência de tratamento de cada paciente ao longo do modelo. Na análise, foram comparadas duas estratégias de tratamento: uso de propafenona ou amiodarona.

Para estimar os custos do tratamento e resultados, uma árvore de decisão foi usada para o evento de internação, e Markov para os resultados posteriores (assistência ambulatorial). O modelo de Markov simulou o tratamento da doença e a ocorrência de internação por FA. A Figura 1 mostra o fluxo de tratamento para cada esquema de tratamento, composto por uma árvore de decisão seguida pelo modelo de Markov.

Os modelos de Markov possuem dois componentes: estrutura e parâmetros. A "estrutura" refere-se ao estado de saúde representada no modelo e as transições possíveis entre si. Os "parâmetros" do modelo incluem os valores de probabilidade atribuídos às transições entre o estado de saúde.

Neste estudo, os pacientes foram admitidos ao modelo após o primeiro episódio de FA aguda e receberam tratamento para controle da doença com propafenona ou amiodarona. O prazo de análise foi de 1 ano, uma vez que o tratamento envolvido no controle de FA aguda é um tratamento de curto prazo.

Foram considerados ciclos trimestrais, ao final dos quais o estado de saúde de cada paciente era reavaliado. Pacientes em tratamento poderiam sofrer um novo episódio (nova FA) ou não recorrer. Após um novo episódio de FA, considerou-se que determinados pacientes obtêm êxito apenas com a CV farmacológica, enquanto outros necessitam realizar CV elétrica. Todos os pacientes em tratamento com amiodarona ou propafenona passariam a fazer profilaxia diária após o segundo episódio. Parte dos pacientes em profilaxia diária com propafenona ou amiodarona descontinua o tratamento por eventos adversos.

Um grupo de especialistas com 2 cardiologistas amplamente experientes no tratamento de FA foi considerado, para garantir que o fluxograma desenhado reflita a realidade do tratamento da doença (Pepe *et al.*, 2010). O seguinte foi tomado como consenso:

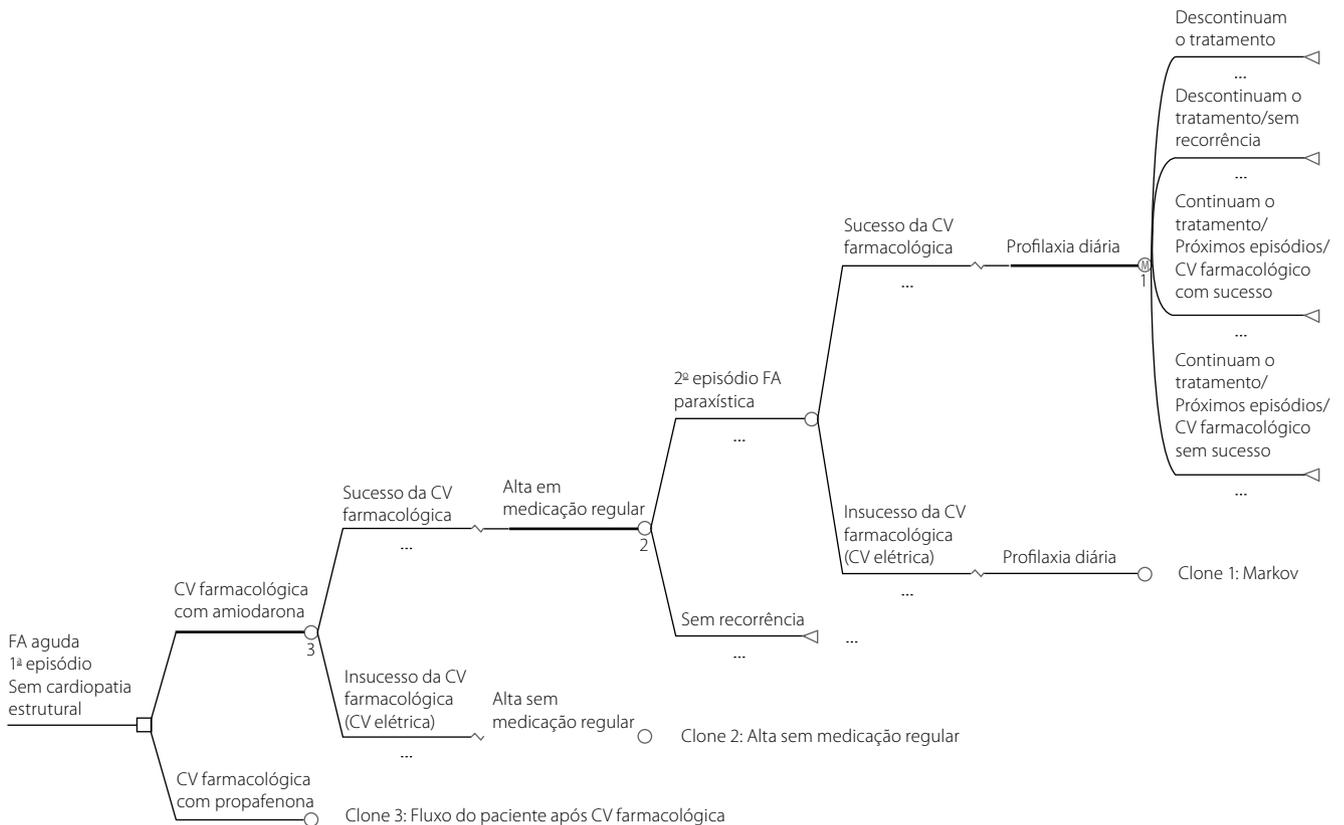


Figura 1. Desenho do modelo

- Não é instituído nenhum tratamento farmacológico pós-alta hospitalar, após um primeiro episódio de FA aguda revertido em pacientes sem cardiopatia estrutural;
- O dado apresentado na literatura de que apenas 80% dos pacientes apresentariam recidiva da FA se aplica apenas ao primeiro episódio, sendo de 100% a proporção de pacientes que apresentarão novos episódios após o segundo evento;
- Os pacientes que fazem CV farmacológica com propafenona recebem o medicamento em uma unidade de emergência e recebem alta hospitalar após a reversão, sem necessidade de permanecer internados;
- Os exames realizados durante a CV farmacológica são, em média, uma radiografia de tórax, três eletrocardiogramas e uma dosagem sérica de eletrólitos.

As principais condutas retiradas da literatura internacional e utilizadas no modelo foram discutidas e validadas com os especialistas.

Dados clínicos

O desfecho de saúde considerado foi “fibrilação atrial revertida sem necessidade de internação”. Apenas os pacientes que realizam CV farmacológica com amiodarona são internados, os pacientes que realizam CV farmacológica com propafenona recebem o medicamento ainda na unidade de emergência e recebem alta após a reversão.

Como a alta hospitalar nos pacientes que fazem reversão com propafenona ocorre muito rapidamente, estes pacientes não são internados e, assim, não geram uma autorização de internação hospitalar (AIH).

A Tabela 1 apresenta os dados utilizados pelo modelo para pacientes em tratamento com propafenona ou amiodarona.

Tabela 1. Dados utilizados no modelo para pacientes em tratamento com amiodarona e propafenona

	Amio*	Prop*	Fonte
FA aguda - 1º episódio	100%	100%	Exigência para entrar no modelo
Reversão - CV farmacológica	89,13%	80,21%	Kochiadakis, 2007
Reversão - CV farmacológica + CV elétrica	10,87%	19,79%	Kochiadakis, 2007
Alta sem medicação regular após 1º episódio	100%	100%	Pepe <i>et al.</i> , 2010
Alta com profilaxia diária após 2º episódio	100%	100%	Pepe <i>et al.</i> , 2010
FA paroxística - 2º episódio	70%	70%	Lip & Li Saw Hee, 2001 (em 12 meses)
Descontinuam o tratamento	16,67%	2,70%	Kochiadakis, 2004 (Amio: 19 vs Prop: 21 meses)
Recorrência após 2º episódio	34,72%	44,59%	Kochiadakis, 2004 (Amio: 19 vs Prop: 21 meses)

*Amio: Amiodarona; Prop: Propafenona.

Dados econômicos

Os desfechos econômicos considerados foram: custos diretos do tratamento da FA em pacientes sem cardiopatia estrutural e custos das internações por consequência desta doença. Custos diretos referem-se aos recursos utilizados para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, internação hospitalar e procedimentos médicos. Os valores foram coletados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

A valoração monetária dos recursos utilizados foi feita com base nas seguintes fontes de dados: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (DATASUS / Ministério da Saúde, 2012) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Anvisa, 2012).

Os preços dos medicamentos considerados no caso base correspondem ao Banco de Preços em Saúde (Ministério da Saúde) e estão apresentados na Tabela 2.

Os outros itens de custo associados ao tratamento da fibrilação atrial aguda e seus respectivos valores unitários estão apresentados na Tabela 3. Todos os custos referentes a exames, consultas e hospitalizações foram extraídos do SIG-TAP (Ministério da Saúde, 2012).

Conforme dito anteriormente, um painel de especialista definiu a necessidade de exames durante a CV farmacológica e também validou a conduta de acompanhamento dos pacientes em tratamento com profilaxia diária tanto de amiodarona como de propafenona, conforme Tabela 4 (Pepe *et al.*, 2010).

Tabela 3. Custo unitário por exame e procedimentos

Exames	Custo Unitário
Raio X Tórax	R\$ 9,50
Eletrocardiograma	R\$ 5,15
Eletrólitos (Na, K, Mg, Cálcio)*	R\$ 7,56
Função Tireoideana	R\$ 29,27
Função Hepática	R\$ 9,71
Prova de Função Pulmonar	R\$ 4,28
Cardioversão elétrica	R\$ 12,35
Consultas	
Dermatologista	R\$ 10,00
Neurologista	R\$ 10,00
Oftalmologista	R\$ 10,00
Hospitalização	
AIH – Tratamento de arritmia	R\$ 219,65
Atendimento de Urgência com Observação	R\$ 12,47

*Na: Sódio; K:Potássio; Mg: Magnésio.

Tabela 2. Preço dos medicamentos

Medicamento	BPS*/caixa	Unidades/caixa	BPS*/unidade
Propafenona (comprimido)	R\$ 37,09	20	R\$ 1,85
Amiodarona (comprimido)	R\$ 2,47	20	R\$ 0,12
Amiodarona (ampola)	R\$ 4,31	6	R\$ 0,72

*Banco de Preços em Saúde.

Tabela 4. Condutas clínicas definidas pelo painel de especialista.

Conduta clínica para pacientes pós cardioversão farmacológica		
Recurso	Amiodarona	Propafenona
Internação	1	0
Atendimento de emergência	0	1
Radiografia Tórax	0	1
Eletrocardiograma	0	3
Eletrólitos (Na, K, Mg, Cálcio)*	0	1

Conduta para pacientes em tratamento profilático diário		
Recurso	Amiodarona	Propafenona
Função Tireoideana	1 exame a cada 6 meses	0
Função Hepática	1 exame a cada 6 meses	0
Radiografia Tórax	1 exame a cada ano	0
Eletrocardiograma	1 exame a cada ano	0
Prova de função pulmonar	2 provas, quando o pacientes apresenta toxicidade pulmonar	0
Dermatologista	1 exame a cada ano	0
Neurologista	1 exame a cada ano	0
Oftalmologista	1 exame a cada ano	0

*Na: Sódio; K:Potássio; Mg: Magnésio.

O custo médio de uma hospitalização para tratamento de arritmia foi atribuído para todos os pacientes que necessitam de CV farmacológica durante o tratamento com amiodarona. Consideramos que todos os pacientes que realizam CV farmacológica com amiodarona geram uma autorização de internação hospitalar (AIH) de número 03.03.06.002-6 no valor de R\$ 219,65 (DATASUS/Ministério da Saúde, 2012). Este valor representa o custo médio associado a pacientes internados para tratamento de arritmia no SUS, incluindo medicamentos, exames e procedimentos. Sendo assim, nenhum custo adicional foi atribuído aos pacientes que realizam CV farmacológica com amiodarona. Esta AIH possui um tempo médio de permanência de 4 dias, assim o tempo mínimo de permanência para gerar a AIH é de 2 dias (tempo médio dividido por 2). No entanto, é sabido que os pacientes que realizam CV farmacológica com amiodarona reverterem em um tempo médio de 328±335 minutos (Galve *et al.*, 1996). Assumiu-se que estes pacientes necessitam ficar pelo menos um dia internado e que o setor de faturamento dos hospitais gerará sempre uma AIH, justificando a permanência menor do que o tempo mínimo nos casos em que houver necessidade.

Os pacientes em tratamento com propafenona que necessitam de CV farmacológica não necessitam permanecer internados. Para estes pacientes foi considerado o custo do medicamento (propafenona), o custo referente a um aten-

dimento de urgência com observação e o custo relacionado aos exames realizados (1 Raio-X de tórax, 1 eletrocardiograma e 1 exame para dosagem de eletrólitos).

No entanto, todos os pacientes que necessitam de CV elétrica após falha da terapia farmacológica com propafenona ou amiodarona são hospitalizados e, por isso, geram uma AIH de número 03.03.06.002-6 no valor de R\$ 219,65 (DATASUS/Ministério da Saúde, 2012).

Os seguintes protocolos foram considerados para definir os esquemas adotados para pacientes que necessitam de cardioversão farmacológica com propafenona ou amiodarona:

- *Propafenona* – administração oral de 600 mg por episódio. (Zimerman *et al.*, 2009, Ritmonorm Leaflet – Efficacy Outcomes – Boriani *et al.*, 1997)*

*A bula não contém esta informação explicitamente na seção de Dose e Administração, entretanto, a bula contém uma referência da literatura (Boriani *et al.*, 1997) descrevendo esta abordagem que está de acordo com a diretriz nacional de controle da FA.

- *Amiodarona* – Administração venosa de 300 mg por 1 hora e 20 mg por Kg durante as próximas 24 horas. Considerando um peso médio de 70 Kg por paciente, temos um total de 1700 mg por episódio/paciente.

Pacientes recebendo tratamento profilático diário com propafenona não necessitam de acompanhamento de rotina.

Os seguintes protocolos foram considerados para definir os esquemas adotados para pacientes recebendo tratamento profilático diário com propafenona ou amiodarona:

- *Propafenona* – Administração oral de 450 mg por dia.
- *Amiodarona* – Administração oral de 200 mg por dia.

Os custos apresentados na Tabela 5 foram calculados com base nas ações acima.

Resultados

Análise de custo-efetividade

Os resultados comparativos das estratégias de tratamento alternativo foram medidas pela razão de custo-efetividade incremental (ICER). Esta razão é definida por duas alternativas específicas de tratamento, como custo do tratamento adicional dividido pelo ganho de saúde adicional alcançado. Este benefício foi expresso em termos de fibrilação atrial revertida sem a necessidade de hospitalização, ou seja, o número de hospitalizações evitadas foi medido, onde hospitalização é

entendida como AIH gerada. Os resultados foram calculados para o período de 1 ano e são apresentados na Tabela 6.

De acordo com os resultados, o custo do tratamento com propafenona é menor do que o custo do tratamento com amiodarona, no período de 1 ano. Este resultado é direcionado principalmente pela diminuição do número de internações. Portanto, um custo menor e um resultado de efetividade superior são atingidos, ou seja, um número menor de internações (-0,61) com um custo de tratamento menor (-R\$ 100,07). Uma intervenção de saúde é dita como dominante se produz um benefício clínico justificável com um custo menor. Assim, a propafenona é uma opção dominante para o tratamento de FA aguda em pacientes sem cardiopatia estrutural em comparação ao tratamento da mesma doença com amiodarona.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações. Os resultados foram avaliados e apresentados em um plano de custo-efetividade como: Quadrante I (efetividade incremental >0 e custo incremental >0); Quadrante II (efetividade incremental <0 e custo incremental >0); Quadrante III (efetividade incremental <0 e custo incremental <0) e Quadrante IV (efetividade incremental >0 e custo incremental <0).

Tabela 5. Custo consolidado por tipo de tratamento

	Amiodarona	Propafenona
Custo CV farmacológica com sucesso	R\$ 219,65	R\$ 48,69
Custo CV farmacológica sem sucesso + CV elétrica	R\$ 219,65	R\$ 219,65
Custo profilaxia diária (3 meses)	R\$ 11,11	R\$ 250,35
Custo acompanhamento (3 meses)*	R\$ 30,67	R\$ 0,00

* Custo de acompanhamento dos pacientes em profilaxia diária.

Tabela 6. Resultados, por paciente, no horizonte de tempo de 1 ano

	Amiodarona	Propafenona	Incremental
Desfecho econômico:			
Custo Total	R\$ 393,82	R\$ 293,76	-R\$ 100,07
CV Farmacológica	R\$ 305,64	R\$ 61,44	-R\$ 244,20
CV elétrica	R\$ 37,27	R\$ 68,39	R\$ 31,11
Profilaxia diária	R\$ 13,53	R\$ 163,93	R\$ 150,39
Conduta de Acompanhamento	R\$ 37,38	R\$ 0,00	-R\$ 37,38
Desfecho clínico:			
Fibrilação atrial revertida com internação	0,61	0,00	-0,61

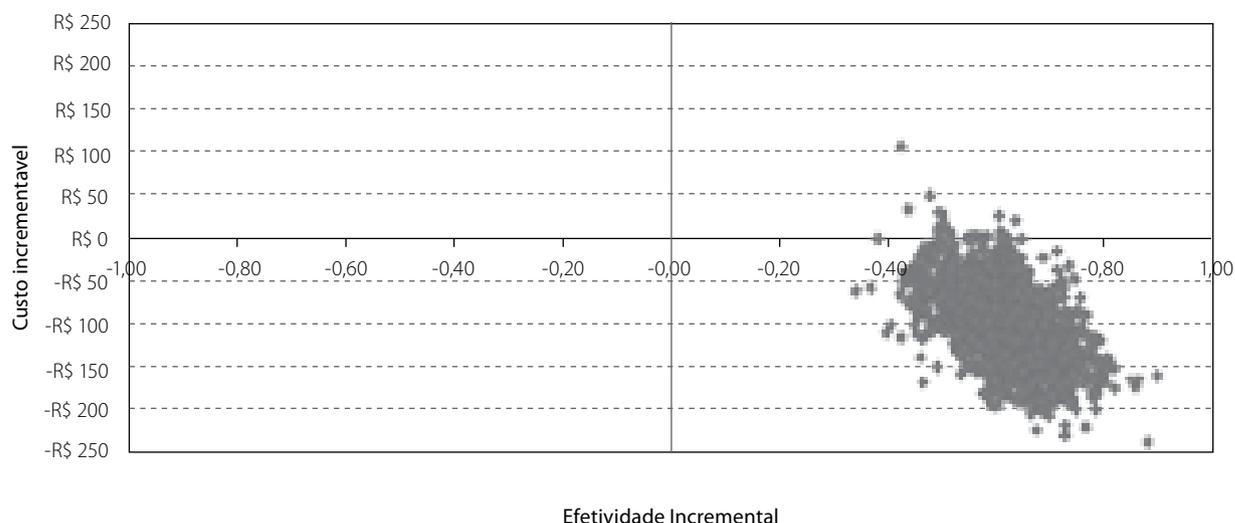


Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade

Nenhum impacto foi observado no quadrante II (maior custo e menor efetividade com propafenona) ou no quadrante III (menor custo e menor efetividade com propafenona). Interações raras foram obtidas no quadrante I (maior efetividade e maior custo com propafenona). Desta forma, 97,4% dos resultados no quadrante IV (menor custo e maior efetividade com propafenona, cenário dominante) foram obtidos, o que valida o resultado encontrado no caso basal, já que mesmo após a variação de todos os parâmetros do modelo com base nos intervalos de confiança plausíveis, o resultado da análise econômica permaneceu o mesmo, mostrando que o tratamento com propafenona é dominante comparado ao tratamento com amiodarona.

Impacto no orçamento

A análise do impacto no orçamento foi realizada de forma que o pagador possa estimar, o número de pacientes elegíveis para o tratamento da FA e qual comprometimento dos recursos será necessário para tornar possível a incorporação de propafenona como uma nova alternativa terapêutica.

A população brasileira acima de 18 anos estimada para o ano de 2012 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi usada como base para o cálculo da população elegível para o tratamento em cada um destes anos. De acordo com o IBGE, a estimativa para o ano de 2012 é de 138.234.363 brasileiros acima de 18 anos de idade (IBGE, 2008).

De acordo com as diretrizes brasileiras relacionadas ao tratamento de FA, 0,40% da população apresenta uma condição de FA, e 30% destes sem cardiopatia estrutural (Zimmerman *et al.*, 2009). Com estes dados, foi possível estimar

a população brasileira, com mais de 18 anos, elegível para o tratamento de FA aguda por ano. Esta população era de 165.882 sujeitos em 2012.

De acordo com Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), a taxa de cobertura do sistema privado brasileiro de saúde suplementar é de 25% (ANS, 2012). Desta forma, supondo que 25% da população elegível para o tratamento no Brasil seja atendida pelos operadores de saúde, e consequentemente, 75% dos usuários do sistema público de saúde. Assim, a população elegível para o tratamento no Sistema Público Brasileiro de Saúde para o ano de 2012 é de 124.412 indivíduos.

O custo anual por paciente após o início do tratamento foi calculado com base no modelo de Markov anteriormente descrito, e foi usado para chegar a um total de despesas anual do patrocinador de assistência de saúde com o tratamento da FA aguda no Brasil. Também foi considerado que 100% dos pacientes elegíveis são tratados com amiodarona e que 100% dos pacientes seriam tratados com propafenona (Ritmonorm®).

Desta forma, o impacto no orçamento da incorporação de propafenona no sistema público brasileiro de saúde gera uma economia de aproximadamente R\$ 13 milhões.

Discussão

Propafenona e amiodarona são eficazes no restabelecimento do ritmo sinusal em pacientes com FA de início precoce. No entanto, a propafenona mostrou ser mais eficaz que a amiodarona em uma administração de curto prazo. Os manuais de prática clínica atuais recomendam o uso de amiodarona

para a CV farmacológica apenas em pacientes com cardiopatias estruturais associadas, quando o uso de propafenona seria contraindicado.

Mostrando ser eficaz na fase aguda e segura no uso prolongado, a propafenona é o tratamento de escolha para a FA paroxística em pacientes sem cardiopatia estrutural.

Em termos de economia, embora a propafenona tenha um custo unitário maior comparado à amiodarona, sua vantagem econômica é mantida, já que elimina a necessidade de hospitalização do paciente, quando a reversão de FA é precoce e bem sucedida, e ao longo da terapia medicamentosa. Ao relacionar os custos dos dados de efetividade das duas intervenções comparadas, é evidente que a propafenona foi a opção dominante (mais efetiva e menos onerosa) no tratamento da FA na ausência de cardiopatia estrutural. O impacto no orçamento resultante da incorporação de propafenona no sistema público brasileiro de saúde também gerou uma economia significativa.

Em uma busca na literatura, um único estudo econômico foi obtido, conduzido no Canadá de 1996 a 1998 para comparar a amiodarona com outras terapias de primeira linha (sotalol ou propafenona) no tratamento da FA (Lumer *et al.*, 2002). No entanto, não foi possível comparar os resultados obtidos, já que eles avaliariam períodos de tempo diferentes, e também devido à impossibilidade de comparar os custos, por causa da variação da moeda considerada em ambos os estudos.

A extrapolação dos resultados de efetividade para os períodos de tempo diferentes daqueles nos estudos clínicos, foi declarada como uma limitação deste estudo. Alguma evidência relacionada ao controle clínico da doença foi obtida ao longo do grupo de especialistas, refletindo um perfil de prática clínica local-regional que pode variar em outros países ou regiões.

Também, mesmo se os dados usados como probabilidades de transição do modelo econômico não surjam dos modelos latino-americanos, eles poderiam ser aplicados e usados sem dano, já que são compatíveis com o cenário brasileiro.

Conclusão

O impacto da incorporação de propafenona como alternativa terapêutica para pacientes elegíveis para o tratamento de FA foi detalhado em uma avaliação econômica comparando propafenona *versus* amiodarona no período de 1 ano.

Diferenças na incidência de hospitalização para FA entre ambos os grupos de tratamento foram consideradas e, no período de 1 ano, o custo adicional de R\$ 100,07 por paciente tratado com amiodarona comparado ao paciente tratado com propafenona foi alcançado, ou seja, a incorporação de propafenona fornece uma redução de custos do patrocinador

de assistência de saúde logo no primeiro ano de tratamento. Também, a análise do impacto no orçamento indicou uma diminuição de R\$ 13 milhões no primeiro ano de incorporação de propafenona no sistema público brasileiro de saúde.

Referências bibliográficas

- Bula do Produto - RITMONORM®. Abbott Brasil
- Site: ANS. Agência Nacional de Saúde. TabWin 32 2.7. Available at: http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/materia_novo.htm. Accessed on: June 2012.
- Site: Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Update: 05/02/2012.
- Banco de Preço em Saúde. Available at: <http://portal2.saude.gov.br/BPS/visao/consultapublica> - Accessed on 01/2013
- Boriani G, Biffi M, Capucci A, *et al.* "Oral Propafenone to Convert Recent-Onset Atrial Fibrillation in patients with and without underlying Heart Disease. A Randomized, Controlled Trial". *Ann Intern Med* 1997; 126:621-625.
- Camm AJ, Kirchhof P *et al.* European Heart Rhythm Association & European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420.
- Galve E, Rius T, Ballester R, *et al.* Intravenous Amiodarone in Treatment of Recent-onset Atrial Fibrillation: Results of a Randomized, Controlled Study. *JACC* 1996;27(5):1079-82.
- IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais / Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.
- Kochiadakis GE. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses. *Chest* 2004; 125: 377-83.
- Kochiadakis GE. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99:1721-1725.
- Levy S, Maarek M, Coumel P, *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99:3028-35.
- Artigo de periódico Lip GYH, Li Saw Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJ Med* 2001;94:665-78.
- Lumer GB, Roy D, Talajic M, *et al.* Amiodarone reduces procedures and costs related to atrial fibrillation in a controlled clinical trial *Eur. Heart J.* 2002;23:1050-1056.
- Site: Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da tabela de Procedimento (SIGTAP). Available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Accessed on: June 2012.
- Pepe C, Fernandes RA, Darrieux F, Moreira D, Zimmerman L, Rodrigues T, Figueiredo M, Chaves L Cost-effectiveness analysis of propafenone and amiodarone for atrial fibrillation initial treatment. *J Bras Econ Saúde* 2010;2(2):69-76.11
- Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl.1):1-39.

Custo-efetividade da solução de polihexametilbiguanida e betaína (Prontosan®) versus solução fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Cost-effectiveness of polyhexamethylene biguanide 0,1% and betaine 0,1% solution (Prontosan®) versus saline for cleansing of chronic wounds under the Brazilian Private Health System perspective

Adriano Antonio Mehl¹, Luciana Lopes Mensor², Danielle Frassi Bastos², Camila Pepe³, Marcela Junqueira Brunelli³

RESUMO

Palavras-chave:

custo-efetividade, feridas crônicas, limpeza de feridas, sistema de saúde suplementar brasileiro, polihexametilbiguanida, polihexanida

Introdução: A presença de biofilmes em feridas crônicas atrasa seu processo cicatricial, tornando a limpeza do leito destas feridas um ponto crítico para este tipo de problema que, no mundo industrializado, apresenta incidência de 1 a 1,5% e representa dispêndio significativo no orçamento da saúde. Soluções à base de polihexametilbiguanida (polihexanida, PHMB) e betaína, por sua ação surfactante e preservativa, promovem melhor preparação do leito de feridas do que a tradicional solução fisiológica, evitando complicações, como infecções secundárias, que podem aumentar o tempo de cicatrização e o custo do tratamento destas feridas. **Objetivo:** Avaliar a custo-efetividade da solução de PHMB com betaína (Prontosan®, B.Braun) para limpeza de feridas crônicas de qualquer etiologia, no cenário brasileiro da saúde privada, comparada à solução fisiológica. **Método:** Revisão sistemática de literatura e avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário da solução de PHMB com betaína versus fisiológica para limpeza de feridas crônicas sob a perspectiva da Saúde Suplementar Brasileira. **Resultados:** No cenário base da análise, as razões de custo-efetividade incremental foram negativas, destacando que a tecnologia avaliada representaria redução de custo total de tratamento. **Conclusão:** A incorporação do Prontosan® Solução pela Saúde Suplementar Brasileira, do ponto de vista econômico, mostra-se bastante factível, especialmente quando se desloca a comparação entre tecnologias do preço de aquisição para custo de tratamento. Sob uma perspectiva de custo-efetividade incremental, o uso de Prontosan® Solução na limpeza de feridas crônicas agregaria importante melhoria no manejo destas enfermidades, sem necessidade de investimento pela fonte pagadora.

ABSTRACT

Key-words:

cost-effectiveness, chronic wounds, wounds cleansing, brazilian supplementary health system, polyhexamethylene biguanide, polihexanide

Introduction: The presence of biofilms in chronic wounds is an important cause of delays in healing process, what makes the cleansing of these wounds beds a critical point for such problem management. In the industrialized world, there is almost 1 -1.5% of reported incidence of chronic wounds, representing significant costs for healthcare systems. Solutions based in the association of polyhexamethylene biguanide (polihexanide, PHMB) and betaine, due to its surfactant and preservative function, can better promote wounds beds preparation than the traditional saline, avoiding complications such as secondary infections that can enlarge healing times and treatment costs for these wounds. **Objective:** Evaluate cost-effectiveness of PHMB plus betaine solution (Prontosan®, B.Braun) for cleansing of chronic wounds from any etiology, compared to saline solution, under the scope of Brazilian private health system. **Method:** Systematic review of literature, cost-effectiveness and budget impact analysis of PHMB plus betaine solution versus saline under the perspective of Brazilian Supplementary Health System for cleansing of chronic wounds. **Results:** In the basic scenario of the technology under assessment, incremental cost-effectiveness ratios have shown negative results, reflecting reduction of total treatment costs. **Conclusion:** Incorporation of Prontosan® Solution by the Supplementary Health System in Brazil, in the economic point of view, has shown to be feasible, specially when the comparison is dislocated from acquisition prices to treatment costs. Under the perspective of incremental cost-effectiveness, the use of Prontosan® Solution would constitute an important improvement for management of chronic wounds, with no need of investment from payers.

Recebido em: 11/09/2013 – Aprovado para publicação em: 22/10/2013

Instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight – São Paulo, Brasil – Empresa do Grupo Resulta

1 Comissão de Feridas e Curativos no Hospital Pilar, Curitiba, Brasil; 2 Laboratórios B.Braun S/A, São Gonçalo, Brasil; 3 Medinsight, São Paulo, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O presente estudo foi integralmente financiado pelos Laboratórios B.Braun S.A., que participou do seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados, bem como da redação do presente manuscrito.

Conflito de interesses: AAM recebeu honorários de consultoria dos Laboratórios B.Braun S.A, detentor do registro do Prontosan® no Brasil e faz parte do Conselho Científico da Academia Aesculap no Brasil, além de ministrar treinamentos para a empresa; LLM e DFB são funcionárias dos Laboratórios B.Braun S.A; MJB e CP trabalham na Medinsight Decisions in Healthcare, empresa contratada pelos Laboratórios B.Braun S.A para revisão de literatura, modelagem econômica e análise de custo-efetividade apresentados neste artigo.

Endereço para correspondência: Luciana Mensor - Av. Eugênio Borges 1092, São Gonçalo, Rio de Janeiro – CEP. 24751-000. E-mail: lucianamensor@gmail.com

Introdução

Feridas crônicas constituem um problema significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo. No mundo industrializado, cerca de 1 a 1,5% da população adulta apresentará um problema de ulceração. Isto representa de 2 a 4% do orçamento da saúde na Europa, por exemplo, um dado que tende a crescer com o aumento da população idosa e diabética (EWMA, 2010).

A presença de biofilmes em feridas crônicas tem ganhado aceitação crescente como uma causa importante do atraso do processo cicatricial (Phillips *et al.*, 2010), (Cooper & Okhiria, 2006) e (Schierle *et al.*, 2009). Entre as lesões crônicas mais comuns, as úlceras por pressão, úlceras vasculares e neuropáticas necessitam de tratamentos de longa duração, com custos elevados e grande chance de recidivas, sendo fontes de dor, depressão, redução da mobilidade e da capacidade para o trabalho, perda da autoestima e isolamento social, ou seja, graves transtornos individuais e coletivos (Ministério da Saúde, 2002).

Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico (Yamada, 1999), (Hess & Kirsner, 2003). A limpeza criteriosa permite assim a preparação do leito da ferida para receber a cobertura, outro importante componente do tratamento (Cutting, 2010).

Apesar de várias diretrizes de tratamento das feridas crônicas, como o Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas do Ministério da Saúde e a do grupo espanhol GENAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas), apontarem o uso do soro fisiológico como a melhor alternativa para o preparo do leito das feridas (Phillips *et al.*, 2010), (GENAUPP, 2003), evidências recentes mostram que a combinação de polihexametilbiguanida (polihexanida, PHMB), um agente conservante, com a betaína, um surfactante que reduz a tensão superficial das moléculas de biofilme e aumenta a capacidade da PHMB em penetrar em feridas com coberturas de difícil remoção, promove melhor desbridamento (Moore & Gray, 2007; Gray *et al.*, 2010; Yasuda *et al.*, 2003), e torna-se uma melhor opção na limpeza dessas feridas.

Considerando os dados de incidência da Organização Mundial da Saúde e da literatura científica mundial (OMS, 2010; Ferreira *et al.*, 2006), o número de brasileiros com cobertura privada de saúde que desenvolveriam úlceras crônicas em 2012 seria de mais de 917 mil pessoas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a custo-efetividade do Prontosan® para limpeza de feridas crônicas *versus* opções terapêuticas disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar, como a solução fisiológica.

Métodos

Foi realizada uma análise de custo-efetividade, comparando duas alternativas para limpeza do leito de feridas crônicas utilizadas em ambiente hospitalar: a) Solução Fisiológica (Cloreto de Sódio a 0,9%) 100/250 mL; b) Prontosan® Solução 350 mL.

Desfechos clínicos e dados epidemiológicos foram coletados a partir de revisão sistemática de literatura publicada até fevereiro de 2013. Custos aplicados no modelo foram coletados das listas de preços disponíveis ao mercado privado e publicadas no Brasil no mesmo período.

Descrição do modelo

O modelo econômico foi baseado em um Modelo de Markov, desenvolvido para acompanhar os pacientes com feridas crônicas até o final de sua vida, considerando transições por diferentes estados de saúde: paciente com ferida cicatrizada, paciente em tratamento de ferida crônica sem complicação, paciente em tratamento de ferida crônica com complicações (infecções bacterianas) e morte por qualquer causa (Figura 1).

O modelo foi composto de estados de saúde e suas possíveis transições, dentro das probabilidades atribuídas às

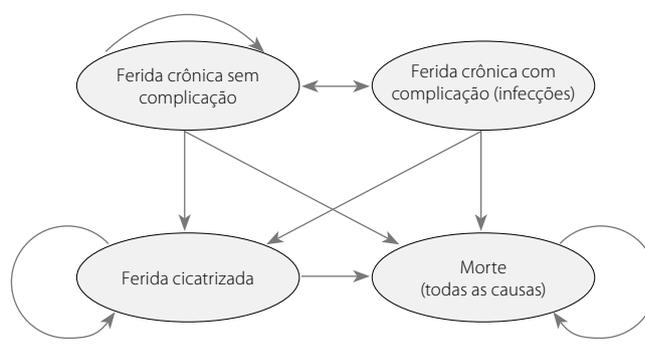


Figura 1. Modelo de Markov para tratamento de feridas crônicas

mesmas, e projetado em sequência cronológica com a finalidade de identificar problemas e respaldar as tomadas de decisão, considerando aspectos relacionados aos custos de procedimentos e tratamentos.

O modelo envolve aspectos como custos de procedimentos e tratamentos e estima desfechos de tratamentos por considerar probabilidades atribuídas a cada estado de transição às mesmas, e projetado em sequência cronológica com a finalidade de identificar problemas e respaldar as tomadas de decisão (Bremaud, 1999). O desfecho clínico considerado foi “Tempo Livre de Feridas”, em meses.

Parâmetros gerais do modelo

Foram considerados ciclos mensais, ou seja, a cada mês foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde selecionados ao longo de toda vida desses pacien-

tes ("Lifetime"), como forma de refletirem a evolução da condição clínica da doença.

O paciente inicia o tratamento no estado "Ferida crônica sem complicação" e, ao longo dos ciclos de Markov, pode permanecer nesse estado, ter a ferida cicatrizada, sofrer alguma complicação infecciosa ou morrer por qualquer causa. Pacientes cuja ferida cicatriza, podem permanecer sem recidiva, recidivar ou morrer por qualquer causa. Já aqueles que sofrem alguma complicação infecciosa, podem ser curados da infecção e continuar o tratamento, podem ser curados da infecção e ter a ferida cicatrizada ou morrer por qualquer causa. A probabilidade de transição para o estado de morte por qualquer causa foi ajustada para refletir a maior chance de morte inerente à população com quadro de feridas crônicas.

Como a análise extrapola o período de um ano, tanto valores de custo quanto de efetividade foram descontados ao seu valor no momento presente, de acordo com uma taxa padrão. Tal conduta se baseia no fato de que custos e resultados que ocorrem no futuro costumam receber da sociedade um valor no presente distinto daqueles incorridos ou obtidos no futuro, de acordo com o que se estabelece como sendo sua taxa de "preferência no tempo". A utilização da taxa de 5% ao ano empregada ao modelo em estudo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2009).

Dados de eficácia clínica

Para determinação das probabilidades de transição incluídas no modelo, foi realizada revisão sistemática da literatura em busca das melhores evidências científicas disponíveis até 06/11/2012 sobre a eficácia, a segurança e a relação de custo-efetividade da combinação de PHMB 0,1% + betaína 0,1% para limpeza do leito de feridas crônicas, considerando diferentes etiologias para as feridas, por meio de buscas nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, Cochrane Library, EMBA-SE e clinicaltrials.gov.

A estratégia de busca utilizou as palavras-chave "polihexanide wound" sem a utilização de filtros para aumentar o alcance da busca. Ao término da revisão da literatura, entre revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados, revisões narrativas, avaliações econômicas, estudos retrospectivos e relatos de casos, 14 referências foram incluídas.

Em gerenciamento de feridas, há dados limitados originários de ensaios clínicos randomizados (ECR) e os dados existentes foram publicados antes de 2003. Tal escassez de dados leva a um aumento de relevância das modalidades de estudos como os observacionais e os coortes (EWMA, 2010). Dessa forma, e após analisar a qualidade das 14 evidências encontradas na revisão da literatura, a despeito de terem sido encontrados 2 ECRs, suas limitações de amostragem e vieses

de seleção e de atrito levaram à decisão dos autores por não utilizá-los nos pressupostos do modelo.

Assim, os dados de eficácia incluídos no modelo econômico apresentado (Tabela 1) foram retirados de dois coortes, com os resultados apresentados para um grupo de pacientes com úlcera venosa crônica de membros inferiores, tratados com polihexanida 0,1% + betaína 0,1% ou solução salina. Os desfechos apresentados nesses estudos foram aplicados diretamente no modelo desenvolvido, sem qualquer ajuste. Foi considerado que, a despeito do fato de que o processo cicatricial divirja entre pacientes com úlceras venosas de diferentes etiologias, como o tratamento em avaliação reflete apenas e tão somente etapas iniciais do gerenciamento de feridas crônicas, os resultados relacionados à limpeza e desbridamento de úlceras venosas de membros inferiores seriam reprodutíveis em todos os outros tipos de úlceras crônicas, tais como úlcera por pressão e pé diabético.

Os desfechos de interesse para alimentar a avaliação econômica foram: a) percentual de pacientes com ferida ci-

Tabela 1. Probabilidades mensais de transição entre estados de saúde

Estado Final Estado Inicial	Em tratamento da ferida crônica sem complicação	Ferida cicatrizada	Em tratamento da ferida crônica com complicação	Morte qualquer causa
CENÁRIO PRONTOSAN®				
Em tratamento da ferida crônica sem complicação	92,46%	7%	0,5%	0,04%
Ferida cicatrizada	4,89%	95,07%	0%	0,04%
Em tratamento da ferida crônica com complicação	92,96%	7%	0%	0,04%
Morte qualquer causa	0%	0%	0%	100%
CENÁRIO SOLUÇÃO SALINA				
Em tratamento da ferida crônica sem complicação	95,71%	2%	2,25%	0,04%
Ferida cicatrizada	4,89%	95,07%	0%	0,04%
Em tratamento da ferida crônica com complicação	97,96%	2%	0%	0,04%
Morte qualquer causa	0%	0%	0%	100%

catrizada ao longo do tempo e b) percentual de pacientes tratados sem complicação. Em ambos os casos, os resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0.01$). Para o percentual de feridas cicatrizadas o autor apresentou os resultados mês a mês, e não apenas ao final dos 6 meses de acompanhamento. Dessa forma, esse dado pôde ser usado para alimentar o modelo sem necessidade de aplicação de qualquer técnica estatística para transformar o dado semestral em um dado mensal. Isso porque as probabilidades que alimentam o modelo precisam refletir a chance de ocorrência do desfecho de interesse ao longo de 1 (um) mês, já que o ciclo do modelo é mensal.

Já as probabilidades de ocorrência e de recorrência de complicações foram reportadas nos estudos clínicos para intervalos de tempo diferentes de um mês. Assim, a conversão destas probabilidades de transição entre os estados de saúde para o primeiro mês da análise foi realizada conforme a fórmula a seguir:

$$\text{Probabilidade_mensal} = 1 - (1 - \text{Probabilidade_n meses})^{(1/n)}$$

Os dados de mortalidade por qualquer causa foram extraídos do IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, considerando pacientes de 20 até 80 anos. A partir desta idade, as probabilidades anuais foram calculadas considerando-se uma projeção linear do logaritmo neperiano da probabilidade de mortalidade a partir de 45 anos. As probabilidades anuais também foram convertidas em probabilidades mensais de acordo com a fórmula anterior. Adicionalmente, as taxas de mortalidade foram ajustadas pelo risco relativo de morte para pacientes com quadro de feridas crônicas, conforme Escandon *J. et al* (Tabela 2).

Tabela 2. Taxa média de mortalidade mensal ajustada a pacientes com feridas crônicas.

Faixa Etária	Taxa de Mortalidade Ajustada*	Faixa Etária	Taxa de Mortalidade Ajustada*
20 - 25 anos	0,05%	66 - 70 anos	0,76%
26 - 30 anos	0,06%	71 - 75 anos	1,16%
31 - 35 anos	0,07%	76 - 80 anos	1,73%
36 - 40 anos	0,09%	81 - 85 anos	2,48%
41 - 45 anos	0,12%	86 - 90 anos	3,69%
46 - 50 anos	0,17%	91 - 95 anos	5,53%
51 - 55 anos	0,25%	96 - 100 anos	8,43%
56 - 60 anos	0,36%	101 - 105 anos	13,17%
61 - 65 anos	0,52%	106 - 110 anos	21,66%

*Considerando 28% de taxa de mortalidade de pacientes com feridas crônicas em 2 anos e 3,78 o risco relativo de morte em pacientes com quadro de feridas crônicas (Escandon *et al*)

Dados de Custo

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como medicamentos e exames para acompanhamento dos pacientes. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, pois a atribuição de valor para a vida de um paciente é um tema conflitante que pode gerar questionamentos quanto a validade dos resultados apresentados e também para restringir a análise ao âmbito clínico com base em dados validados na literatura.

O regime de trocas de curativos estabelecido como premissa para o modelo foi de 1 (uma) troca a cada 3 (três) dias. Para cada troca de curativo um regime diferenciado de uso das soluções foi utilizado, devido à possibilidade de reutilização do frasco de Prontosan® Solução, o que não ocorre com o frasco de soro fisiológico. Ou seja, foi considerado que, a cada mês, são realizadas em média 10 trocas de curativos, utilizando-se 2 frascos de Prontosan® solução 350 mL por mês (ou 70 mL por troca) versus 10 frascos de soro fisiológico (Solução Fisiológica de 100 ou 250 mL, 1 frasco por troca). Para o cenário alternativo, foi considerada a comparação frasco a frasco.

Para o caso de complicações (infecção), foi considerado o uso de vancomicina IV 2 g/dia, durante 7 dias, assim como os seguintes exames complementares: hemograma completo, dosagem sérica de albumina, glicemia em jejum e cultura com antibiograma diariamente, durante 7 dias, para o acompanhamento da evolução do paciente.

O custo unitário dos exames complementares foi extraído com base no valor proposto pela Associação Médica Brasileira (AMB, 2010). O custo unitário da Solução Isotônica foi extraído da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2012). Foi utilizado o Preço Fábrica com 19% de ICMS, através da média simples entre os custos unitários de diversos fabricantes. O custo unitário de Prontosan® Solução foi considerado de acordo com o preço proposto pelo fabricante.

Além dos custos das soluções, medicamentos e exames complementares foram considerados os custos relativos aos materiais necessários para a realização da troca e correta preparação do leito de uma ferida crônica. Para a determinação dos materiais necessários para o manejo de feridas crônicas foram utilizados como referência protocolos em uso em hospitais no Brasil, bem como determinações da ANVISA para higienização de mãos (Hess & Kirsner, 2003; Prefeitura BH, 2006; Secretaria Municipal de Saúde, 2008). Os custos de materiais foram obtidos através de revistas de referência como BRASÍNDICE e Tabela SIMPRO.

As Tabelas 3a e 3b apresentam custos e materiais envolvidos no tratamento dentro das premissas estabelecidas para o modelo, para cada cenário proposto. Os custos de tratamento de feridas crônicas e de complicações foram ponderados pelo percentual de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo da análise.

Tabela 3a. Cenários e custos de tratamento

	CENÁRIO BASE		CENÁRIO ALTERNATIVO	
	Feridas simples	Feridas infectadas	Feridas simples	Feridas infectadas
Solução para limpeza	(solução salina ou Prontosan®): 1 frasco/3 dias x 0,2 frasco/3 dias		(solução salina ou Prontosan®): 1 frasco/3 dias para ambas	
Materiais	(luvas, gazes, seringas de 20ml)			
Cobertura	Coberturas simples (custo médio de R\$ 100/unidade)	Coberturas para feridas infectadas (custo médio de R\$ 400/unidade)	Coberturas simples (custo médio de R\$ 100/unidade)	Coberturas para feridas infectadas (custo médio de R\$ 400/unidade)
Antibióticos	Não	Sim (vancomicina, 28 dd)	Não	Sim (vancomicina, 28 dd)
Exames complementares	Não	hemograma, antibiograma, cultura	Não	hemograma, antibiograma, cultura

Tabela 3b. Custos de tratamento (mensal) de feridas crônicas pela Saúde Suplementar no Brasil

Tratamentos	Protocolo	Custo/dose	Doses/mês	Custo * paciente s/ complicação	Custo * paciente c/ complicação	Fonte
Materiais						
Luva estéril (par)	1 unidade/3 dias	R\$ 0,52	10	R\$ 5,20	-	Neve – 12/12 – C50001 – pág. 129
Gaze estéril (10 x 10 cm)	1 unidade/3 dias	R\$ 4,23	10	R\$ 42,30	-	Neve – 12/12 – C22313 – pág. 129
Dispositivo para fixação	1 unidade/3 dias	R\$ 0,15	10	R\$ 1,50	-	BRASÍNDICE – Ed. Eletrônica No 637
Seringa 20 mL	1 unidade/3 dias	R\$ 3,07	10	R\$ 30,70	-	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Atadura (0,4 m x 1,2 m)	1 unidade/3 dias	R\$ 0,54	10	R\$ 5,40	-	BRASÍNDICE – Ed. Eletrônica No 637
Medicamentos						
Vancomicina	2 g/dia	R\$ 27,36	28	-	R\$ 766,08	CMED – PF 19% - 01/2013
Coberturas						
Feridas não infectadas	1 unidade/3 dias	R\$ 100,12	10	R\$1.001,20	-	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Feridas infectadas	1 unidade/3 dias	R\$ 420,92	10	-	R\$ 4.209,20	SIMPRO – Ed. Eletrônica
Exames						
Hemograma	1 unidade/dia	R\$ 11,13	7	-	R\$ 77,91	CBHPM – 11/2010
Glicose em jejum	1 unidade/dia	R\$ 5,01	7	-	R\$ 35,07	CBHPM – 11/2010
Albumina sérica	1 unidade/dia	R\$ 5,01	7	-	R\$ 35,07	CBHPM – 11/2010
Antibiograma	1 unidade/dia	R\$ 32,57	7	-	R\$ 227,99	CBHPM – 11/2010
Cultura bacteriana	1 unidade/dia	R\$ 29,15	7	-	R\$ 204,05	CBHPM – 11/2010

CENÁRIO BASE

Solução						
Prontosan® Solução	0,2 frasco/3 dias	R\$ 45,96	10	R\$ 459,60	R\$ 459,60	Preço sugerido
Solução Salina	1 frasco/3 dias	R\$ 3,83	10	R\$ 38,30	R\$ 38,30	CMED – PF 19% - 01/2013
Custo Total						
Prontosan® Solução				R\$ 1.545,90	R\$ 6.100,07	
Solução Salina				R\$ 1.124,60	R\$ 5.678,77	

CENÁRIO ALTERNATIVO

Solução						
Prontosan® Solução	1 frasco/3 dias	R\$ 229,80	10	R\$ 2.298,00	R\$ 2.298,00	Preço sugerido
Solução Salina	1 frasco/3 dias	R\$ 3,83	10	R\$ 38,30	R\$ 38,30	CMED – PF 19% - 01/2013
Custo Total						
Prontosan® Solução				R\$ 3.384,30	R\$ 7.938,47	
Solução Salina				R\$ 1.124,60	R\$ 5.678,77	

* Preços coletados em 31/01/2013

Análise dos dados

Foram calculados o custo esperado e o desfecho clínico considerado (“Tempo livre de feridas”) para cada cenário proposto, a partir das informações de custos unitários por tratamento e de dados de efetividade extraídos da literatura científica. Os resultados comparativos foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), relativa às soluções avaliadas:

Custo incremental

$$\Delta C = \text{Custo nova tecnologia} - \text{Custo Comparadores}$$
Efetividade incremental

$$\Delta E = \text{Efetividade nova tecnologia} - \text{Efetividade Comparadores}$$

$$\text{RCEI} = \Delta C / \Delta E$$

Para estimar com mais precisão o impacto na expectativa de vida das diferentes estratégias, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas e, também, análises probabilísticas pelo método de Monte Carlo com duas mil simulações aleatórias. O modelo e as análises foram elaborados utilizando o programa Treeage Pro, versão 2012.

Resultados

O desfecho “Tempo Livre de Feridas”, no horizonte de tempo “Lifetime”, gerou razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada comparador analisado. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Diz-se que uma tecnologia é custo-efetiva, ou seja, tem maior custo com maior efetividade, quando sua razão de custo-efetividade incremental está dentro de um limite pré-estabelecido. Usualmente, o valor de 1 (uma) vez o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de uma nação é utilizado como limite para determinar uma alta custo-efetividade de uma nova tecnologia. Foi, portanto, considerado como limite de disposição a pagar, o valor de 1 vez o PIB per capita no Brasil em 2011 (IBGE, 2011).

No cenário base da análise, foi considerado um regime de troca, onde a limpeza das feridas ocorre a cada 3 dias, com o consumo de um frasco de Prontosan® Solução à cada 15 dias *versus* o uso integral do frasco de Solução Salina a cada troca. Pode-se observar, desta forma, que o custo total de tratamento com Prontosan® Solução é inferior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de “Lifetime”. Apesar do custo unitário superior de Prontosan®

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade no primeiro ano de incorporação, medidos pela RCEI para os cenários base e alternativo

CENÁRIO BASE	Prontosan®	Salina	Incremental
Custo total (R\$)	R\$ 40.335,90	R\$ 41.576,37	(R\$ 1.240,47)
Tempo Livre de Feridas (meses)	162,38	153,63	8,75
RCEI			<i>Cost-saving</i>
CENÁRIO ALTERNATIVO	Prontosan®	Salina	Incremental
Custo total (R\$)	R\$ 87.730,14	R\$ 41.576,37	R\$ 46.153,77
Tempo Livre de Feridas (meses)	162,38	153,63	8,75
RCEI			R\$ 5.273,20

Solução, esta diferença é compensada pela maior efetividade do produto, diminuindo o tempo de cicatrização e os casos de complicação.

Em relação à eficácia, o tratamento com Prontosan® Solução apresentou um resultado superior quando comparado ao grupo com tratamento utilizando Solução Salina, aumentando significativamente o tempo livre de feridas crônicas. Chega-se, portanto, a um resultado onde há menor custo com maior efetividade. Considerando-se que houve um menor custo com maior efetividade, pode-se dizer que o tratamento com Prontosan® Solução é cost-saving em comparação ao tratamento com Solução Salina. Diz-se que uma tecnologia é cost-saving, ou seja, tem menor custo com maior efetividade, quando sua razão de custo-efetividade incremental é negativa. Isso indica que a referida tecnologia atinge os objetivos propostos com economia de recursos.

Já no cenário alternativo, considerado o pior cenário, as soluções foram comparadas frasco a frasco, com ciclos de troca de 3 dias. Pode-se observar que o custo total de tratamento com Prontosan® Solução, neste caso, é superior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de "Lifetime". Este resultado é direcionado principalmente pelo custo do produto Prontosan® e parcialmente compensado pelo menor custo com complicações. Porém, em relação à eficácia, o tratamento com Prontosan® Solução apresentou um resultado superior quando comparado ao grupo com tratamento utilizando Solução Salina, aumentando significativamente o tempo livre de feridas crônicas. Chega-se, portanto, a um resultado de maior custo e maior efetividade, com RCEI calculada em R\$ 5.273,20 por mês livre de feridas. Considerando-se que o custo adicional por mês livre de feridas crônicas calculado está abaixo do limite de uma vez o PIB per capita no Brasil, igual a R\$ 21.252, em 2011 (IBGE), pode-se dizer que o tratamento com Prontosan® Solução, comparado frasco a frasco, é custo-efetivo em relação ao tratamento com Solução Salina.

Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade univariada desenvolvida, em todos os grupos de comparação, ao variar cada parâmetro por vez, as variáveis que mais impactaram os modelos foram: i) probabilidades de recorrência e complicações, ii) custos dos materiais, iii) custos das coberturas utilizadas e iv) custo proposto ao Prontosan® Solução. Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como apresentado graficamente no Diagrama de Tornado da Figura 2. Em todos os demais cenários a RCEI se manteve abaixo do limite de uma vez o PIB per capita.

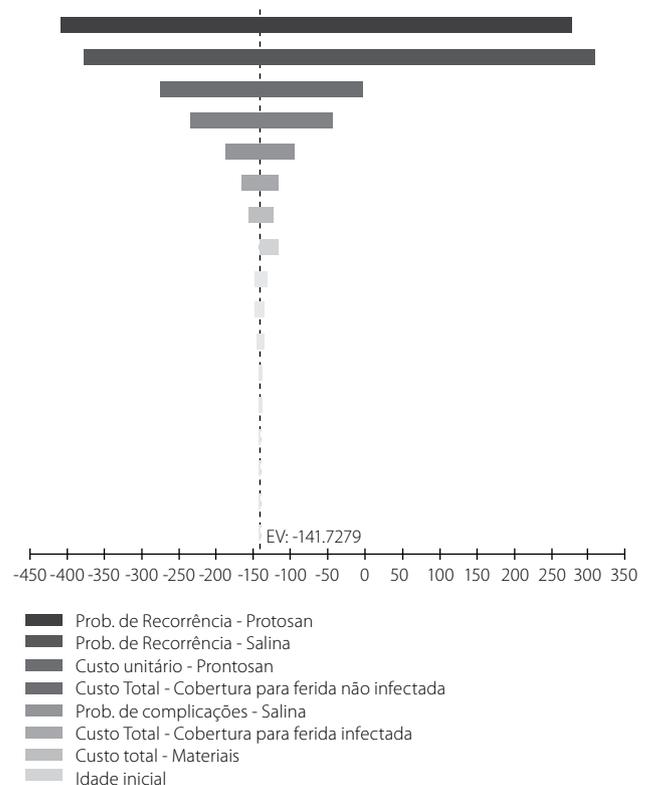


Figura 2. Diagrama de Tornado – Análise de sensibilidade univariada utilizando Solução Salina como Comparador

Foi realizada adicionalmente uma análise de sensibilidade com o objetivo de se avaliar a influência do regime de trocas no resultado final do modelo. Para isso, os custos das soluções comparadoras, materiais e coberturas tiveram que ser ajustados para que o custo mensal estivesse adequado ao período de troca considerado. O tempo entre as trocas foi variado entre 1 e 7 dias e os valores de custo, efetividade e RCEI foram avaliados. De acordo com os resultados do modelo, uma menor frequência de trocas melhora a RCEI. Esta ocorrência pode ser explicada, pois quanto maior o número de trocas mais vezes o benefício econômico de Prontosan® é observado. Independentemente da frequência de trocas adotada, os resultados permaneceram *cost-saving* (Tabela 5).

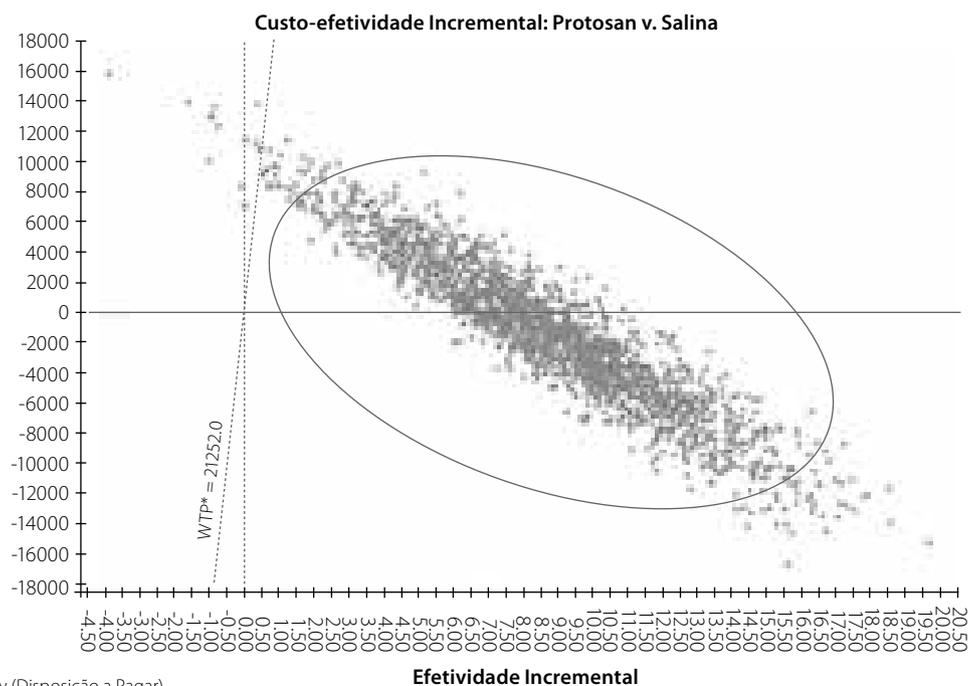
As análises de sensibilidade probabilística realizadas consideraram uma distribuição de probabilidade apropriada

para cada um dos parâmetros analisados: para os parâmetros de eficácia foi atribuída a distribuição de probabilidade Beta, para os parâmetros de custos foi atribuída a distribuição de probabilidade Gama e para a idade inicial dos pacientes foi atribuída uma distribuição Normal. Foram realizadas 2.000 iterações e tais análises foram interpretadas através de gráficos de dispersão que indicam os possíveis resultados distribuídos em quadrantes, sendo interpretada a frequência de cada um deles, conforme Figura 3.

Tais resultados foram então avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Tabela 5. Variação do regime de trocas de curativos de 1 a 7 dias e seu impacto sobre as RCEI

Troca de curativo (dias)	Prontosan®		Salina		Incremental
	Custo	Efetividade	Custo	Efetividade	
1	R\$ 120.777,46	162,38	R\$ 123.152,32	153,63	(R\$ 271,34)
2	R\$ 60.446,29	162,38	R\$ 61.970,36	153,63	(R\$ 174,13)
3	R\$ 40.335,90	162,38	R\$ 41.576,37	153,63	(R\$ 141,73)
4	R\$ 30.280,70	162,38	R\$ 31.379,38	153,63	(R\$ 125,53)
5	R\$ 24.247,59	162,38	R\$ 25.261,18	153,63	(R\$ 115,81)
6	R\$ 20.225,51	162,38	R\$ 21.182,39	153,63	(R\$ 109,33)
7	R\$ 17.410,05	162,38	R\$ 18.327,23	153,63	(R\$ 104,79)



*WTP = Willingness to Pay (Disposição a Pagar)

Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística: RCEI ponderadas pela disposição a pagar de 1 x PIB per capita brasileiro

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 38,4% dos resultados permaneceram no quadrante 1, com resultados de efetividade incremental maior (Prontosan® Solução traz maior benefício em relação à Solução Salina) e um custo incremental também superior (Prontosan® Solução possui custo maior em relação à Solução Salina). Já em 61,2% dos casos obteve-se um resultado no quadrante 4, o que representa uma efetividade incremental maior e um custo incremental inferior a zero, o que caracteriza um cenário *cost-saving*. No global, foi obtido um resultado em que 99,3% dos casos apresentam RCEI inferior a uma vez o PIB per capita no Brasil em 2011, igual a R\$ 21.252,00.

Notavelmente, a probabilidade de Prontosan® Solução ser custo-efetivo depende do limite de disposição a pagar, dentro da perspectiva do pagador, por mês livre de feridas cicatrizadas. Com um limite de disposição a pagar igual a zero, atinge-se um percentual de aproximadamente 61% dos casos, o que indica que, com uma probabilidade próxima de 61%, não haverá necessidade de investimento por parte do pagador. Com um limite de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 13.000,00 por mês livre de feridas crônicas, atinge-se um percentual superior a 99% dos casos dentro do limite de custo-efetividade (Figura 4).

Impacto orçamentário

Foi definida população elegível ao tratamento a partir de dados do IBGE, descontados conforme a incidência de feridas crônicas apresentada na literatura científica correlata (IBGE). Assim, a projeção da população Brasileira com idade superior a 20 anos, em 2012, foi de quase 130 milhões de pessoas. Destes, em média, 25,1% são cobertos pelo sistema de saúde suplementar, o que resulta numa população de mais de 36 milhões

de brasileiros e a incidência de feridas crônicas nesta faixa etária varia entre 2,5% e 3,5%, ou mais de 900 mil pessoas. A Tabela 6 apresenta o cálculo detalhado da população elegível ao tratamento com Prontosan® Solução no ano de 2012.

Dado que o tratamento de pacientes de feridas crônicas se prolonga por todo o seu horizonte de vida, o impacto orçamentário foi calculado apenas para o primeiro ano de tratamento de pacientes com este quadro de saúde. A partir dos resultados encontrados no modelo de custo-efetividade e da população elegível estimada, foi calculado o impacto orçamentário da incorporação de Prontosan® Solução ao sistema de saúde suplementar. Este impacto orçamentário, evidenciado na Tabela 7, considera um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis passariam a ser imediatamente tratados com Prontosan® Solução.

Pode ser estimado, portanto, um impacto orçamentário negativo de aproximadamente R\$ 75,8 milhões, isto é, no primeiro ano de tratamento, a incorporação de Prontosan® Solução ao sistema de saúde suplementar representaria uma economia de R\$ 75,8 milhões.

Discussão

O Prontosan® Solução é um produto registrado no país desde 2008 como "Produto para Saúde Classe III", de acordo com as normas locais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 185/01). É produzido sob condições estéreis, livre de endotoxinas e em sistema fechado, à base de um agente conservante, a polihexametilbiguanida (PHMB), na concentração de 0,1%, com o surfactante betaína, também na concentração de 0,1%, indicado para uso em mucosas e feridas. Pode ser utilizado por até 8 semanas após aberto. Seu uso na

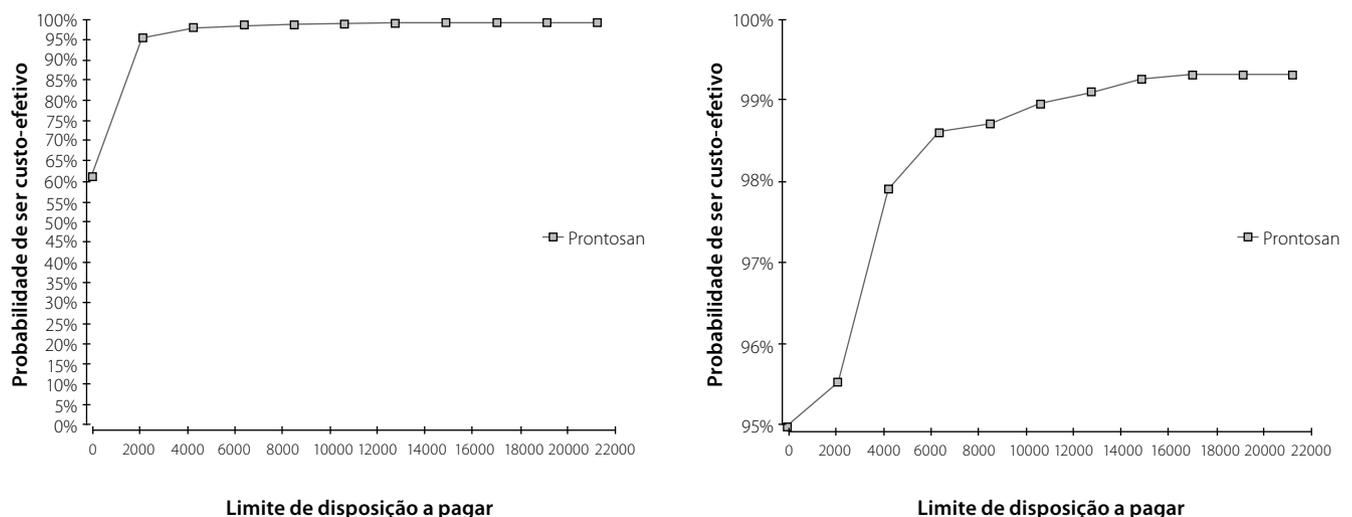


Figura 4. Curva de aceitabilidade da custo efetividade do Prontosan® x Salina

Tabela 6. Impacto orçamentário da incorporação do Prontosan® Solução pela Saúde Suplementar do Brasil: população elegível

Faixa etária	População Brasileira 2012*	População com plano de saúde privado 2012†	% da população com plano de saúde	% de ferida crônica‡	População com plano de saúde e com ferida crônica
Até 1 ano	2.762.262	486.563	17,6%		
1 a 4 anos	11.282.294	2.760.511	24,5%		
5 a 9 anos	15.233.132	3.146.321	20,7%		
10 a 14 anos	17.463.157	2.951.513	16,9%		
15 a 19 anos	17.282.071	2.991.082	17,3%		
20 a 29 anos	34.955.799	9.400.107	26,9%	2,50%	235.003
30 a 39 anos	30.147.083	9.579.203	31,8%	2,50%	239.480
40 a 49 anos	25.253.910	6.905.104	27,3%	2,50%	172.628
50 a 59 anos	18.706.936	5.053.483	27,0%	2,50%	126.337
60 a 69 anos	11.519.233	2.837.036	24,6%	2,50%	70.926
70 a 79 anos	6.394.682	1.616.637	25,3%	2,50%	40.416
80 anos ou mais	2.975.971	923.004	31,0%	3,50%	32.305
Total	193.976.530	48.650.564	25,1%		917.094

* Ministério de Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> - acessado 06/11/2012

† Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/defthtm.exe?anstabnet/dados/TABNET_BR.DEF - acessado 06/11/2012

‡ World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf - acessado 06/11/2012

Tabela 7. Impacto orçamentário projetado para o primeiro ano de incorporação

	População elegível	Custo anual de tratamento	Impacto Orçamentário
Prontosan® Solução	917.094	R\$ 5.889,67	R\$ 5.401.381.018,98
Salina	917.094	R\$ 5.972,35	R\$ 5.477.206.350,90
Incremental			(R\$ 75.825.331,92)

prática clínica vem mostrando, ao longo dos anos, benefícios impactantes no manejo das feridas crônicas de diferentes etiologias, especialmente no que tange a prevenção de complicações, como infecções secundárias, pela melhor limpeza e desbridamento, quando comparado à limpeza promovida por soluções convencionais, como a fisiológica e de Ringer, por exemplo, as quais não removem o biofilme das feridas.

A solução de Prontosan® pode ser usada entre a troca de curativos e ainda ser combinada com os mesmos, promovendo melhor preparo do leito da ferida para receber a cobertura e composito, dessa maneira, uma das etapas primordiais do tratamento tópico das feridas crônicas.

Há dados limitados na atualidade a respeito dos desfechos naturais de úlceras venosas, de pressão e de pé diabético, os três tipos mais comuns de feridas crônicas, o que leva a uma urgente necessidade de melhorar a quantidade e a qualidade das avaliações das novas estratégias terapêuticas

para este tipo de enfermidade de forma a suprir as recomendações da Medicina Baseada em Evidências para o gerenciamento de feridas. Uma série de fatores pode influenciar os resultados dos estudos clínicos neste segmento, incluindo estado nutricional dos pacientes, mas o maior problema reside na comparabilidade entre grupos, já que a maior parte dos pacientes é idosa, frágil e sofre de uma série de outras doenças. O gerenciamento de feridas, desta forma, carece de evidências clínicas de alta qualidade, uma vez que os estudos são frequentemente baseados em amostragem inadequada, acompanhamento de curto prazo, alocação não randomizada dos braços do estudo, avaliação aberta dos desfechos, pobre descrição de controles e intervenções concorrentes, entre outros (EWMA, 2010).

Para a presente avaliação, considerando que estudos coortes podem ser particularmente interessantes como formação de base a respeito da evolução natural da doença

e seu processo cicatricial, e ainda baseado no nível atual de informação científica disponível, obtido por revisão sistemática de literatura, o gerenciamento de feridas crônicas com a solução de Prontosan® (PHMB + betaína) para limpeza e desbridamento do leito de feridas parece ser superior em termos de eficácia e segurança quando comparado a soluções convencionais, como a fisiológica tradicional, utilizadas com a mesma finalidade terapêutica no Brasil.

Mesmo utilizando dados clínicos extrapolados de pacientes com úlceras venosas de membros inferiores e considerando que existam diferenças na etiologia entre os diversos tipos de ferida crônica, como a nova tecnologia avaliada se destina exclusivamente à limpeza e desbridamento das ulcerações, parecendo conferir vantagem no preparo do leito destas feridas por evitar complicações secundárias, a presente análise assumiu que os resultados deste grupo particular de pacientes seriam reprodutíveis para todos os outros tipos de ulcerações crônicas.

Assim, a análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com Prontosan® Solução traz maior benefício com menor custo quando comparado ao tratamento utilizando solução salina isotônica, caracterizando um cenário *cost-saving* (menor custo e maior efetividade), desde que o frasco de 350 mL do produto seja reaproveitado, ou seja, for utilizado até 70 mL de solução por troca de curativo. Porém, mesmo no pior cenário, onde as comparações foram feitas frasco a frasco, ou seja, sem otimizar o uso do Prontosan® Solução, os resultados se traduzem como bastante custo-efetivos, com RCEI calculada abaixo do limite de 1 vez o PIB per capita no Brasil.

Embora hajam ainda incertezas sobre os parâmetros de custo e de eficácia considerados na análise, todos estes parâmetros foram testados em análise de sensibilidade probabilística e seus resultados mostraram-se favoráveis ao Prontosan® Solução em 99,3% dos casos.

Conclusão

Uma avaliação econômica de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário foram realizadas com o objetivo de analisar as estratégias de tratamento de feridas crônicas no cenário privado brasileiro, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso de Prontosan® Solução em comparação ao tratamento convencional é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de meses livres de feridas crônicas. Os resultados mostraram claramente que o tratamento com Prontosan® Solução traz maior benefício com menor custo, sendo considerado *cost-saving* quando comparado ao tratamento com Solução Salina. A análise de impacto orçamentário estimou ainda uma economia no primeiro ano após sua incorporação pelo sistema, o que traduziria um ganho significativo no manejo das feridas crônicas pela Saúde Suplementar do Brasil.

Limitações do estudo

Os dados de eficácia clínica aplicados no modelo econômico discutido por este artigo são relacionados a úlceras venosas de membros inferiores, e seus resultados foram extrapolados e diretamente atribuídos a todos os tipos de feridas crônicas. Tal pressuposto se baseou no fato de que nenhum estudo mais abrangente que compare diretamente esta tecnologia em outros grupos de pacientes com feridas crônicas de diferentes etiologias foi publicado até o presente momento. Outra limitação do estudo é que os dados de efetividade foram extrapolados para horizontes de tempo diferentes dos estudos clínicos utilizados como fonte de referência. Finalmente, em estudos que relatam tempo de cicatrização, como o coorte aplicado ao nosso modelo, a maior preocupação da comunidade científica tem sido que, haja vista a complexidade do processo cicatricial deste tipo de enfermidade crônica, tais desfechos apenas refletem uma minoria de pacientes que cicatrizaram completamente dentro do período específico da observação, a saber, 12 semanas no nosso caso.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos. Atualizada em 19/06/12. Acesso em: Junho de 2012.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos médicos – CBHPM, 2010. Disponível em http://www.amb.org.br/teste/cbhpm_2010.htm. Acesso em: Agosto de 2012
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde. Brasília, 2009
- Brasil, Resolução, RDC nº 185 de 22 de outubro de 2001. Dispõe sobre aprovar o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Diário Oficial da União, 06 nov 2001.
- Bremaud, P. Markov chains: Gibbs fields, Monte Carlo simulation, and queues. New York: Springer, 1999, 444 p.
- Cooper R, Okhiria O. Biofilms, infection and the issue of control. Wounds UK 2006;2:48-57.
- Cutting KF. Addressing the challenge of wound cleansing in the modern era. Br J Nurs, 2010; 19 (11Suppl) S24-S29.
- EWMA Patient Outcome Group Document. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: Recommendations to improve the quality of evidence in wound Management. EWMA. Reino Unido 2010.
- Ferreira MC, Tuma P Jr, Carvalho VF. Complex wounds. Clinics. 2006; 61(6):571-8.
- Gray D, Barrett S, Battacharyya M et al. PHMB and its potential contribution to wound management. Wounds UK 2010;6(2):40-46.
- Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Directrices Generales sobre Tratamiento de las Úlceras por Presión. Logroño. 2003 http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/5_pdf.pdf. Acesso em 26/11/2012.

- Hess CT & Kirsner, RS. Orchestrating wound healing: Assessing and Preparing the Wound Bed. *Adv Skin Wound Care*. 2003 Sep-Oct;16(5):246-57; quiz 258-9.
- Hess CT & Kirsner, RS. Orchestrating Wound Healing: Assessing and Preparing the Wound Bed, *Adv Skin Wound Care*. 2003 ;16:246-59.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: Junho de 2012.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sala de Imprensa: Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume e Valores Correntes. Disponível em: http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CFQQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ibge.gov.br%2Fhome%2Fpresidencia%2Fnoticias%2Fnoticia_visualiza.php%3Fid_noticia%3D2093&ei=3FoRUN_eDoP30gHKqoBo&usg=AFQjCNFVxEEn56jgPQxxbWnc7PHGFmwhHA
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sala de Imprensa: Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume e Valores Correntes. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2093
- Ministério da Saúde 2002. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf. Acesso em 06/11/2012
- Moore K, Gray D. Using PHMB antimicrobial to prevent wound infection. *Wounds UK* 2007; 3(2):96-102.
- Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3). http://www.woundsinternational.com/pdf/content_8851.pdf. Acesso em 15/10/2012
- Protocolo de Assistência para Portadores de Ferida, Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Gerência e Assistência – Coordenação de Atenção à Saúde do Adulto e do Idoso, 2006. <http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/atadulto/protocoloferidas.pdf>. Acesso em 05/02/2013.
- Protocolo de Cuidados de Feridas, Prefeitura Municipal de Florianópolis, Secretaria Municipal de Saúde: IOESC, 2008. http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/26_10_2009_10.46.46.f3edcb3b301c541c121c7786c676685d.pdf. Acesso em 05/02/2013.
- Revista BRASÍNDICE. Disponível em: <http://www.brasindice.com.br/>
- Schierle CF, De la Garza M, Mustoe TA, Galiano RD. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delayed reepithelialisation in a murine cutaneous wound model. *Wound Rep Regen* 2009; 17:354-9.
- Tabela SIMPRO. Disponível em: <http://www.simpro.com.br>
- Yamada BFA. Terapia tópica de feridas: limpeza e desbridamento. *Rev Esc Enf USP* 1999;33:133-40.
- Yasuda K, Ohmizo C, Katsu T. Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes. *J Microbiol Methods* 2003;54(1):11-15.
- World Health Organization. Wound and lymphoedema management. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599139_eng.pdf. Acesso em 06/11/2012.

Custo de tratamento da hepatite C genotipo 1 no Sistema Único de Saúde

Healthcare expenditure of hepatitis c genotype 1 patients in the Brazilian public healthcare system

Adauto Castelo Filho¹, Mário Guimarães Pessoa², Maria Fernanda Mussolino³, Heber Azevedo⁴, André Morais⁴

Palavras-chave:

hepatite C, genotipo 1, custo de tratamento, custo de anemia

Keywords:

hepatitis C, genotype 1, cost of treatment, cost of anemia

RESUMO

Objetivo: Estimar os gastos diretos em saúde de pacientes com hepatite C genotipo 1 sem tratamento prévio no SUS. **Métodos:** Um estudo retrospectivo da base de dados DATASUS identificou pacientes com hepatite C crônica e aguda sem tratamento prévio entre janeiro e junho de 2009. Pacientes com genótipo 1 (G1) foram identificados pelo uso inicial de interferon peguilado. O coorte foi definido como todos os pacientes naïve de genótipo 1 iniciando tratamento entre Janeiro e Julho de 2009, com seguimento de 12 meses. Custos foram levantados como o valor de reembolso SUS ou como negociados pelo Ministério da Saúde. **Resultados:** 20.889 pacientes com hepatite C receberam tratamento no SUS com gasto de R\$ 414 milhões. Destes, 17.659 foram identificados como G1 (85%), dos quais 9.173 iniciaram tratamento naquele ano. O coorte foi definido em 4.800 pacientes com custo de R\$ 187 milhões (R\$ 37.247,00 por paciente/ano). O coorte representou 83% do total dos novos pacientes com HCV entre Jan-Jun de 2009, mas representou 94% dos custos. Cerca de 83% dos custos foram atribuídos a medicamentos para tratamento da hepatite C. G1, seguido pelos custos de tratamento de eventos adversos (15%). Cerca de 21% dos pacientes receberam filgastim e alfapoetina. A duração média de tratamento foi de 8,9 meses, com 5% dos pacientes recebendo mais de 72 semanas de tratamento. **Conclusão:** O acesso ao tratamento da hepatite C no Brasil é limitado comparado ao número de pacientes infectados. A duração média de tratamento é menor do que a recomendada em bula.

ABSTRACT

Objective: To estimate direct healthcare costs of new hepatitis C genotype 1 (G1) patients for a year of treatment in the public Brazilian healthcare system. **Methods:** A retrospective cohort study of the DATASUS database was carried out. All patients with chronic and acute Hepatitis C were identified in the database in 2009 (January-June). As defined by the national guidelines, all patients initiating treatment with the pegylated forms of interferon (peg-Interferon 1a and peg-Interferon 2b) were defined as hepatitis c genotype 1 (HCV G1). The cohort was defined as all new HCV G1 patients treated from Jan-Jun 2009, with a follow-up of 12 months. Unit costs were gathered from purchase disclosures by the Brazilian Ministry of Health. **Results:** In 2009, there were 20.889 HCV patients under treatment in the public healthcare system with a cost of R\$ 414 million (US \$ 242 MM). Of these, 17,659 patients were identified as HCV G1 (85%), with 9,173 initiating treatment in 2009. The cohort was defined at 4.800 patients with a total cost of R\$ 187 million per year (R\$ 37,247 per patient/year). The cohort represented 83% of all new HCV patients between Jan-Jun, but accounted for over 94% of costs. The bulk of this cost (83%) accounted for medication used to treat hepatitis (peg-interferon and/or ribavirin), with 15% accounting for the treatment of adverse events. The most common resource use was related to anemia, present in over 21% of all patients. The average treatment duration was 8.9 months per patient. **Conclusion:** HCV treatment in Brazil is limited to few patients, with prevalence data suggesting over 3 million infected. The average treatment duration is below label recommendations. The cost of treatment, especially of adverse events, may be underestimated as patients may receive treatment in the private healthcare system, demanding further studies.

Recebido em: 05/11/2013 – Aprovado para publicação em: 03/12/2013

Instituição onde o trabalho foi executado: NewBD Assessoria Empresarial LTDA

1 Professor Associado da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2 Assistente-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); 3 NewBD Assessoria Empresarial LTDA; 4 Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo

Conflitos de interesse: Não há conflito de interesses a apontar.

Fontes de financiamento: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Endereço para correspondência: Andre Morais, Rua Gerivatiba 207, Butantã, São Paulo, SP, CEP: 05501-900 e-mail: amorais4@its.jnj.com

Introdução

A infecção com o vírus da hepatite C (HCV) é uma das infecções sanguíneas mais comuns. Cerca de 75% a 85% dos infectados desenvolvem hepatite crônica, representando aproximadamente 40% das doenças hepáticas crônicas (El Serag, 2001; Centers for Disease Control, 1991; Alter, 1997). A organização mundial de Saúde (OMS) estima que a prevalência mundial da infecção crônica de HCV seja próxima de 3%, ou seja, 170 milhões de pessoas infectadas (World Health Organization, 1997; World Health Organization, 1999).

No Brasil, a prevalência de anti-HCV positivo foi estimada em 1,38% em inquérito nacional realizado pelo Ministério da Saúde (Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais 2011). Se admitirmos que 85% destes pacientes estão cronicamente infectados estima-se que a prevalência brasileira de infecção hepática crônica pelo HCV (IHCV) seja de 1,17%. Isto corresponde a cerca de 2.352.082 casos com IHCV no país com potencial de desenvolverem cirrose hepática e/ou câncer de fígado. Do total de pacientes com doença hepática crônica 20 a 58% estão infectados pelo HCV (Fonseca, 1999). No sul do país, 27% dos pacientes com hepatocarcinoma tem IHCV (Gonçalves *et al.*, 1997).

Dados oficiais do ministério da saúde relatam 9.747 casos confirmados para o ano de 2009, com uma taxa de detecção de 5,1 casos por cada 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2011). O Programa Nacional de DSTs, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, atualizou em outubro de 2013 as Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da IHCV, através da publicação do Suplemento 2 do Protocolo Clínico (PCDT) (Ministerio da Saude 2013). Este documento estabelece como tratamento inicial padrão para pacientes com HCV G1 no SUS: interferon peguilado associado a ribavirina (PR) para pacientes com grau 2 de fibrose pela classificação Metavir; e para pacientes com fibrose grau 3 ou 4 ou com biópsia ≥ 3 anos mostrando fibrose grau 2, a combinação PR deve ser suplementada pela adição de um inibidor de protease (IP), telaprevir (preferencial) ou boceprevir. (CONITEC 2012) Entretanto, como o SUS só disponibilizou o tratamento com IP a partir de 2013, até então todos os pacientes, independente do grau de fibrose, eram tratados com somente PR.

No esquema de tratamento com PR, pacientes com HCV RNA indetectável na semana 12 (resposta virológica precoce completa) deveriam continuar o tratamento com PR até a semana 48 (Ministério da Saúde, 2011). Pacientes com HCV RNA detectável, mas com redução de pelo menos 2 log na semana 12 (resposta virológica precoce parcial), deveriam ser novamente avaliados na semana 24. Se nesta avaliação a carga viral estivesse indetectável, o tratamento seria estendido até a semana 72. Pacientes com carga viral detectável na semana 24 (respondedor parcial) deveriam suspender o tratamento imediatamente. Redução de HCV RNA inferior a 2 log na semana 12 (respondedor nulo) suspenderiam o tratamento naquele momento.

O tratamento com PR se associa com alta incidência de eventos adversos, cujo tratamento acarreta gastos adicionais para o Sistema de Saúde, além de ser apontada como obstáculo significativo à adesão ao tratamento. A relação entre adesão à terapia (adesão e persistência) e a resposta virológica sustentada tem sido estudada. Tanioka e colegas investigaram, por exemplo, os fatores que constituem a adesão à terapia, e identificaram que somente 52% dos pacientes apresentavam 80% de adesão à terapia com IFN ou Peg-IFN (Tanioka *et al.*, 2008). O estudo de Leutscher *et al.*, aponta para uma relação complexa entre humor, PR, antidepressivos e taxa da cura (Leutscher *et al.*, 2010).

No Brasil, estima-se que o dispêndio anual com o tratamento da hepatite C com interferon convencional e PR seja cerca de R\$ 93 milhões (Blatt *et al.* 2012). No entanto, esta estimativa é baseada em coorte hipotética de 10.000 pacientes, pressupõe que todos pacientes sejam tratados durante o tempo previsto no PCDT e inclui pacientes com genótipos 1, 2 e 3. Para melhor estimar o gasto com o tratamento da IHCV G1 é necessário conhecer o tempo de tratamento real e limitar essa análise aos pacientes G1.

Os objetivos deste estudo são 1) estimar o gasto direto com medicamentos, procedimentos, exames diagnósticos em pacientes com IHCV G1, sob a perspectiva do SUS, e 2) estimar o tempo real de tratamento desses pacientes.

Métodos

Desenho

Coorte retrospectiva que incluiu todos os pacientes que iniciaram o tratamento para IHCV G1, sem tratamento prévio entre janeiro e junho de 2009, não tendo realizado tratamentos em 2008. Operacionalmente, considerou-se como infectados pelo genótipo 1 todos os pacientes que iniciaram tratamento com Alfa-interferon Peguilado e sem tratamento prévio aqueles que não foram tratados em 2008.

Participantes da coorte assim estabelecida tiveram seus dados relativos ao tratamento com PR avaliados durante 19 meses (de Janeiro-Junho 2009 até Junho de 2010-Janeiro de 2011) subsequentes ao início do tratamento. Para tanto, foram utilizadas duas bases de dados inseridas no DATASUS: Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), geridas pelo Ministério da Saúde. Os dados foram armazenados em Banco de Dados Oracle 11 g, extraídos e analisados em PLS-QL Developer e Microsoft Excel.

Para identificar o mesmo paciente em ambas as bases de dados utilizou-se a técnica de relacionamento de informações *linkage* probabilístico. Essa técnica foi realizada no programa PLSQL Developer, identificando cada paciente pelo respectivo CEP, data de nascimento e gênero.

Pareamento entre as bases de dados foi verificado por escores de especificidade e sensibilidade, assegurando que os dados agrupados pertenciam ao mesmo paciente.

As bases de dados consideradas, ambas inseridas no DATASUS, foram o Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), geridos pelo Ministério da Saúde. Os dados foram armazenados no Banco de Dados Oracle 11g/10g, extraídos e analisados em PLSQL Developer e Microsoft Excel. A metodologia é descrita detalhadamente no estudo de Mussolino MF *et al* (Mussolino & Vaz, 2013).

Gasto com medicamentos

Considerou-se como valor gasto na aquisição de cada medicamento utilizado no tratamento da IHCV genótipo 1 e dos efeitos adversos dos mesmos, o valor de compra, não de reembolso. Os gastos com medicamentos com compra centralizada foram computados a partir dos preços registrados na ATA de Registro de Preços da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Os medicamentos não identificados neste Registro foram pesquisados no Banco de Preços de Saúde (BPS) e para aqueles medicamentos cujo preço não foi encontrado nas duas fontes de pesquisas utilizou-se o valor de reembolso do DATASUS. Para efeito de cálculo, considerou-se que em uma semana de tratamento o paciente consome 30 cápsulas de ribavirina e uma ampola de alfainterferon peguilado.

Gasto com consultas médicas e exames

Para estimar o gasto com consultas médicas e exames (diagnóstico e monitoração), assumiu-se os padrões estabelecidos no PCDT, hemograma com plaquetas, ALT, AST e creatinina: cada 15 dias no primeiro mês, passando a mensal a partir do segundo mês; TSH e Beta-HCG: cada três meses; HCV RNA Qualitativo: na semana 24, se negativo, repetir na semana 48; HCV RNA Quantitativo: na semana 12 e se negativo, repetir na semana 48 e 60 (Ministério da Saúde, 2009).

Para a valorização das consultas considerou-se que em cada mês de retirada de medicamento realizou-se uma consulta com o valor médio de R\$ 9,16, valor da tabela SigTAP. (Tabela SigTAP)

Os exames laboratoriais foram computados de acordo com a frequência de realização sugerida no PCDT, a saber:

- Hemograma com plaquetas, ALT, AST e creatinina: cada 15 dias no primeiro mês, passando a mensal a partir do segundo mês;
- TSH e Beta-HCG: cada três meses;
- HCV RNA Qualitativo: na semana 24. Se negativo, repetir na semana 48;
- HCV RNA Quantitativo: na semana 12. Se negativo, repetir na semana 48. Se negativo, repetir na semana 60.

Análise de tempo

A fim de analisar o período de tratamento em semanas, foi considerada a quantidade de unidades de interferon, peg-interferon ou ribavirina retirada pelos pacientes por mês (como informado no DataSUS) comparado ao pré-definido em bula. Desta forma uma semana de tratamento é equivalente a 30 cápsulas de ribavirina 25 mg, um frasco ampola alfapegin-interferon, ou três frascos de alfainterferona. Caso o paciente tenha retirado duas drogas durante períodos diferentes, considerou-se o tempo máximo de tratamento. Para definição dos pacientes com G1, considerou-se aqueles pacientes que iniciaram o tratamento com Interferon Peguilado, como definido pelo PCDT.

Resultados

Coorte

No ano de 2009, de acordo com o SIA/SUS, 11.094 pacientes iniciaram tratamento de IHCV (sem tratamento em 2008). Destes, 9.173 pacientes receberam PR, operacionalmente aqui definidos como G1, sendo que 4.800 pacientes iniciaram o tratamento entre Janeiro e Junho de 2009. Os dados referentes a esta coorte de 4.800 pacientes com IHCV G1 sem tratamento prévio foram avaliados durante os 19 meses subsequentes ao início de PR (Figura 1).

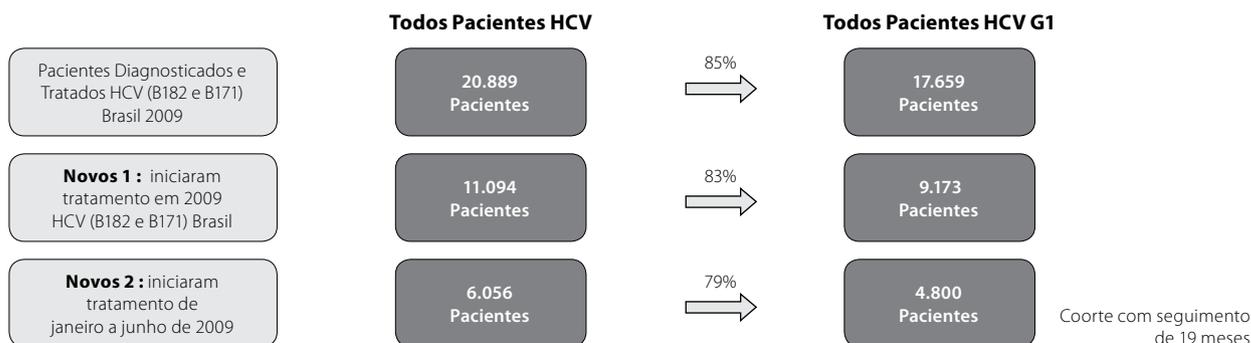


Figura 1. Pacientes recebendo tratamento em 2009, incluindo novos pacientes e coorte com 19 meses de seguimento

Os participantes da coorte eram predominantemente masculinos (58%), com idade média de 49,6 anos e geograficamente concentrada no sudeste do país. (Figura 2)

Tipos de Gastos

Considerando somente os gastos com medicamentos, consultas e exames, o dispêndio total do Ministério da Saúde, em 2009, com os 4.800 pacientes portadores de IHCV G1 da coorte foi de R\$ 185.485.003, ou média de R\$ 38.643 por paciente nos 19 meses de seguimento. O item de maior impacto no gasto, representando 83% do total, foi o gasto com medicamentos. A seguir, o tratamento de eventos adversos, verificado em 39% dos pacientes, representou 15% do gasto total. Tratamento para a anemia e para neutropenia foram prescritos para 14,37% e 9,67% dos pacientes dessa coorte. (Tabela 1)

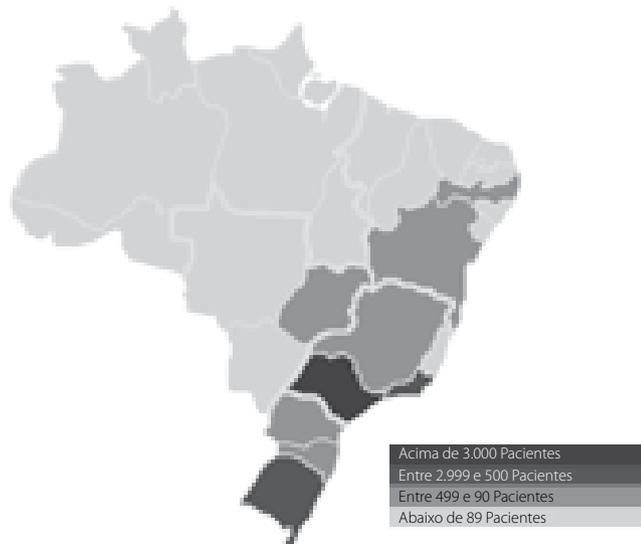


Figura 2. Distribuição geográfica dos novos pacientes com hepatite C G1 entre Janeiro e Junho de 2009

Medicamentos

Tomando como base o número de ampolas de alfainterferon peguilado e de cápsulas de ribavirina consumidas mensalmente, o tempo de tratamento para 56% (2.096 pacientes) da coorte foi inferior a 48 semanas, com tempo médio de 44 semanas. Por outro lado, 27% (1.286) dos pacientes da coorte receberam mais de 52 semanas de tratamento. (Figura 3)

Os pacientes que iniciam o tratamento com peginterferon alfa 2a (Pegasys®) associado à ribavirina representaram 49% dos pacientes do coorte e 55% dos custos, com um custo médio de R\$ 36.660 por paciente (Tabela 2).

Aproximadamente 47% dos pacientes no coorte iniciam o tratamento com peginterferon alfa 2b (Pegintron(R)) associado à Ribavirina, representando 41% dos custos.

Cerca de 88% dos pacientes não realizaram troca de medicamento durante o tratamento (4.422). Dos 595 pacientes que trocaram de medicamentos durante o tratamento, a maioria iniciou o tratamento com peginterferon alfa 2a (55%) e com peginterferon alfa 2 b 100mcg (35%).

Outros tratamentos

Como apresentado, cerca de 44% dos pacientes do coorte (2.132) receberam medicamentos e procedimentos para o tratamento de outras causas (ex. comorbidades, eventos adversos, etc). Este gasto foi equivalente a 14,6% (R\$ 27 milhões) dos gastos totais.

Os gastos mais frequentes foram procedimentos clínicos hospitalares diversos observados em 52% dos pacientes (1.109) representando somente 20% dos gastos com outros tratamentos, cirurgias hospitalares diversas observado em 49% dos pacientes (1.049), tratamento clínico de pneumonias ou influenza (21%), seguido por medicamentos (20%). Cirurgias hospitalares também apresentaram o maior custo (37% do total gasto com o tratamento dos eventos adversos), seguido pelo gasto com os Procedimentos Clínicos Hospitalares (18%).

Tabela 1. Número total de pacientes e custos associados ao tratamento da hepatite C em 2009

	Todos os pacientes HCV tratados 2009				Coorte			
	Pacientes	Valor - R\$	Média	Valor - %	Pacientes	Valor - R\$	Média	Valor - %
TOTAL	20.889	414.567.556	19.846	100%	4.800	185.485.003	38.643	100 %
MEDICAMENTOS HCV	20.889	337.142.827	16.140	81,3%	4.800	155.372.874	32.369	83,8%
MEDICAMENTOS ANEMIA	1.621	693.283	428	0,2%	1.019	711.310	698	0,4%
ATENDIMENTOS HOSPITALARES HCV	111	32.073	289	0,0%	18	6.039	336	0,0%
CONSULTAS	20.889	1.013.110	48	0,2%	4.800	446.630	93	0,2%
EXAMES	20.889	4.414.791	211	1,1%	4.800	1.903.383	397	1,0%
OUTROS TRATAMENTOS	7.492	71.271.472	9.513	17,2%	2.132	27.044.767	12.685	14,6%

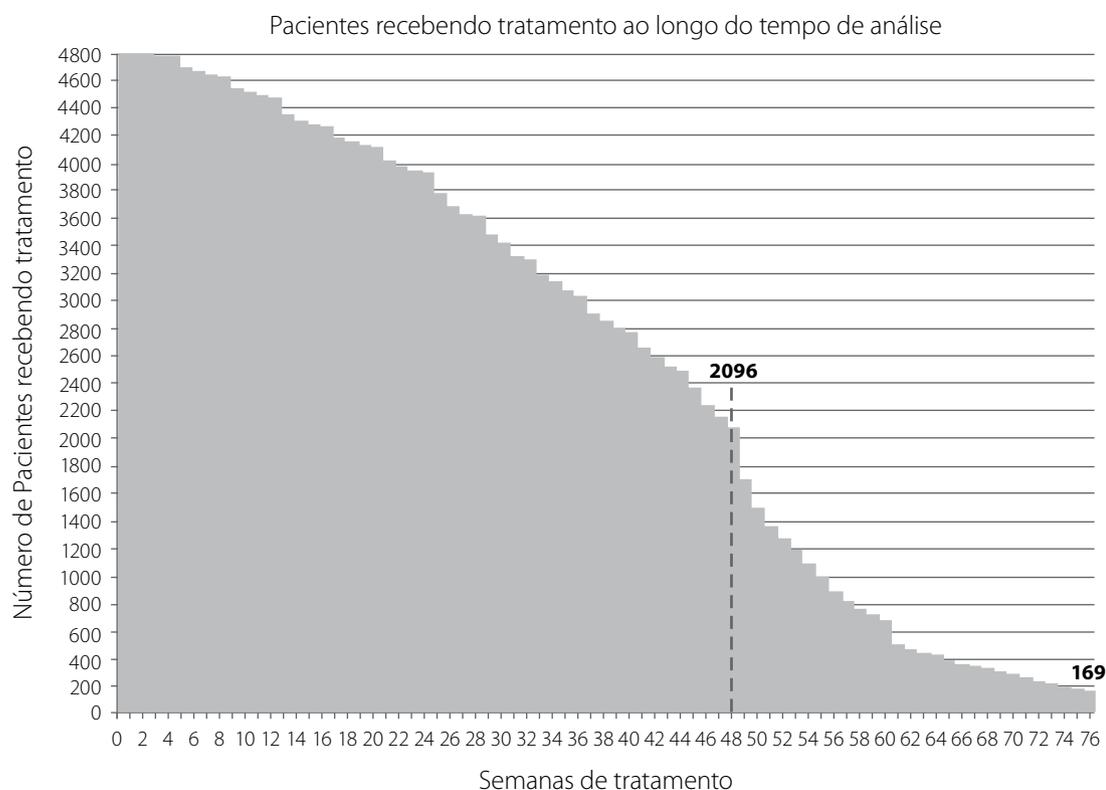


Figura 3. Número de pacientes no coorte recebendo tratamento durante o tempo de seguimento (19 meses)

Dentre os pacientes de HCV G1, 21% realizam tratamento para anemia associado ao tratamento de HCV, resultando em um gasto de R\$ 709.779 cerca de 0,4% dos gastos totais.

A maior parte dos pacientes (14,4%) realizou tratamento com a Alfaepoetina e 9,6% com filgrastim. Aproximadamente 12% dos pacientes foram tratados com ambos medicamentos.

Discussão

Os resultados demonstram que cerca de 11.094 pacientes iniciaram tratamento para a hepatite C G1 no SUS em 2009, sendo que 4.800 iniciaram o tratamento entre janeiro e junho de 2009. No entanto, não é possível confirmar que estes pacientes efetivamente apresentaram o genótipo 1 do HCV, embora este seja o critério do PCDT para administração de PR.

Tabela 2. Número de pacientes, valores, Desvio Padrão e coeficiente de variação por medicamentos no coorte

Coorte				
Medicamento	Pacientes	Valor (R\$)	Média (R\$)	Desv Pad (R\$)
PEGASYS; RIBAVIRINA	2.329	85.382.166	36.660	15.370
PEGINTRON 2B 80MCG; RIBAVIRINA	1.527	38.766.334	25.387	12.438
PEGINTRON 2B 100MCG; RIBAVIRINA	604	20.034.618	33.170	14.499
PEGINTRON 2B 120MCG; RIBAVIRINA	124	5.404.229	43.582	18.089
PEGASYS	92	2.773.930	30.151	17.676
RIBAVIRINA	62	1.526.761	24.625	11.202
PEGINTRON 2B 80MCG	38	766.450	20.170	13.707
PEGINTRON 2B 100MCG	14	318.881	22.777	14.441
PEGINTRON 2B 120MCG	6	235.863	39.310	16.133
ALFAEPOETINA	690	547.471	793	886
FILGRASTIM	464	162.308	350	351

Como apontado no estudo de Blatt *et al.*, o maior gasto foi observado com medicamentos, com um gasto entre USD 10.685-12.597, próximo ao gasto médio levantado no presente estudo (USD 12.202 por paciente). No entanto, Blatt *et al.* partem do pressuposto de que todos os pacientes receberam 52 semanas de tratamento, enquanto o presente estudo demonstra que cerca de 18% dos pacientes receberam menos de 24 semanas, e 5% mais de 72 semanas de tratamento. Considerando os pacientes que receberam menos de 24 semanas de tratamento reflete a necessidade de interrupção do tratamento para alguns pacientes. O tratamento foi interrompido com menos de 24 semanas de tratamento em 18% dos pacientes, por razões não disponíveis na presente investigação. E mbora o tratamento para além da semana 48 tenha sido estabelecido no PCDT somente em 2011, neste estudo realizado em 2009, 27% dos pacientes já recebiam tratamento por tempo superior a 51 semanas. Esta duração de tratamento passou a ser estabelecida subsequentemente para respondedores lentos caracterizados por redução < 2 log de HCV RNA na semana 12 e indetecção na semana 24. (Ministério da Saúde, 2011). Estes pacientes são respondedores lentos, onde se justifica um tratamento prolongado.

A adesão ao tratamento é um fator importante na resposta clínica de cada paciente, como relatado por McHutchison (McHutchison *et al.*, 2002). Embora o presente estudo não distinga entre os pacientes que atingiram a resposta virológica e os que descontinuaram por outras razões, a duração média de tratamento observada no Brasil indica que alguns pacientes têm necessidades não atendidas pelo tratamento com PR.

Como levantado anteriormente, com taxa de tratamento tão baixa, a epidemia da hepatite C no Brasil pode resultar em impacto social e econômico bastante significativo ao longo dos próximos anos. Estudos internacionais apontam para um aumento nos casos de cirrose e suas complicações nas próximas duas décadas, mesmo com um controle na taxa de infecção (Gary *et al.*, 2010). Como a hepatite C é uma doença de progressão lenta, o pico de casos de cirrose e de câncer hepático ocorre até 40 anos após o pico de incidência da doença.

IHCV é um fator de risco no desenvolvimento de hepatocarcinoma (HCC). IHCV tem sido apontada como a principal causa de HCC com taxas variáveis entre 44 e 66% na Itália (Fasani *et al.*, 1999; Stroffolini *et al.*, 1999), entre 27-58% na França, 60-75% na Espanha, e entre 80-90% no Japão (Yoshizawa, 2002). A probabilidade de HCC na população com HCV é difícil precisar devido à falta de estudos de seguimento de longo-prazo, mas estima-se que entre 1 a 3% dos casos de HCV desenvolvam HCC no curso de 30 anos de doença e 15 a 35% dos pacientes apresentam cirrose 25-30 anos pós a infecção (Freeman *et al.*, 2001). Uma metanálise de 21 estudos controlados relatou risco de HCC 17 vezes superior em

pacientes com IHCV, comprovado por teste enzimático anti-HCV, comparado a pacientes HCV-negativos (95% CI 14-22) (Donato *et al.*, 2002).

Baseado em modelos epidemiológicos, alinhado a um envelhecimento populacional, espera-se impacto mais significativo da hepatite C no Brasil por volta de 2030, quando a população atual com HCV progredir para cirrose, com ou sem HCC (Gary *et al.*, 2010). Dessa forma, um acesso limitado ao tratamento resulta em custo elevado no médio/longo prazo. Este estudo levanta importantes questões de como aumentar o diagnóstico e o acesso ao tratamento da hepatite C, dentro de um programa economicamente sustentável. O gasto evitado com o tratamento de cirrose, HCC e transplante hepático é um ponto importante a considerar, visto que a HCV é a causa principal do HCC (Poynard *et al.*, 2000). No entanto, para capturar o gasto do SUS com o transplante seria necessário um seguimento dos pacientes por tempo superior a 19 meses.

O custo de tratamento da hepatite C é dominado pela despesa com medicamentos, especificamente os interferons e a ribavirina. Desta forma, o aumento do acesso depende da redução do gasto com estes medicamentos. Novos tratamentos antivirais já demonstraram o potencial de reduzir a duração do tratamento com o tratamento PR e de diminuir o gasto médio por paciente curado, especialmente no retratamento. Além disso, redução nos gastos associados à anemia e neutropenia, por exemplo, pode representar um orçamento extra para a expansão do acesso ao tratamento.

A incorporação dos novos tratamentos no SUS, como os antivirais de acção direta, certamente representam importante opção para diminuir a ocorrência de cirrose e a necessidade de transplante hepático (Ministério da Saúde, 2013). Consequentemente, reduzindo o impacto da doença no gasto do SUS a médio e longo prazo com a IHCV, especialmente considerando as altas taxas de cura, a redução na duração de tratamento para alguns pacientes e melhor adesão ao tratamento.

Entre as limitações do presente estudo é importante salientar que admitiu-se como portadores de IHCV G1 todos aqueles que haviam sido tratados durante o período de estudo com peginterferon, uma vez que outros genótipos deveriam ser tratados com interferon convencional, de acordo com o critério do PCDT vigente em 2009. Adicionalmente, trabalhou-se com o pressuposto que aqueles pacientes tratados em 2009 e não haviam recebido tratamento em 2008 eram virgens de tratamento.

Conclusões

Estima-se que exista no Brasil 2.274.251 pacientes com IHCV. Destes, em um cenário otimista, apenas 1,2% são tratados anualmente, a um custo para o SUS de R\$ 185.485.003 ou

R\$ 38.643/paciente, em média. Para evitar que um número significativo desses pacientes evoluam para cirrose ou HCC, além de demandar transplante hepático em quantidade muito além da capacidade do país, urge aumentar exponencialmente o número de pacientes tratados e aumentar a taxa de cura com a incorporação de novos tratamentos. Além de disposição política para enfrentar o problema, o acesso ao tratamento será decisivo no sucesso do SUS com esta grave epidemia..

Referências bibliográficas

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:625–55.
- Blatt CR, da Cunha Bernardo NLM, Rosa JA, Bagatini F, Alexandre RF, Neto GN, Siebert U, Farias MR. Na estimate of the custo f hepatitis C treatment for the Brazilian Health System. *Value in Health Regional Issues* 1 (2012) 129-135.
- Centers for Disease Control. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep*. 1991;40(No. RR-4):1–17.
- Cheng, W et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53 j 616–623.
- CONITEC. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C. Julho de 2012.
- Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4):323–331.
- El Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87–107, vi.
- Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999; 29(6):1704–1707.
- Fonseca JC: Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva* 1999, 18(Supl.1):S3-S8.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1):809–816.
- Gary L. Davis, Miriam J. Alter, Hashem El-Serag, Thierry Poynard, Linda W. Jennings, Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression, *Gastroenterology*, Volume 138, Issue 2, February 2010, Pages 513-521.e6, ISSN 0016-5085, 10.1053/j.gastro.2009.09.067.
- Gonçalves CS, Pereira FEK, Gayotto LCC: Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1997, 39:165-170.
- http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=939
- <http://www.saude.sp.gov.br/>
- Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2010;52:430-435.
- Mussolino MF, Vaz P. Dados do mundo real: uma ferramenta para tomada de decisões em saúde. *J Bras Econ Saúde* 2013;5(1):3-12.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, et al. (2002) Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 123(4): 1061-1069.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C E COINFECÇÕES. Julho 2011.
- Ministério da Saúde 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Suplemento 2 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções - Genótipo 1 do HCV e fibrose avançada / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; Coordenação de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2011. Unidade de Informação e Vigilância – UIV.
- Ministério da Saúde: Programa Nacional de Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. 2009.
- Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131–7.
- Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A et al. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology* 1999; 56(3):189–192.
- Tabela Sigtap. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Atualizada Nov 2012
- Tanioka D, Iwasaki Y, Araki Y, Osawa T, Ikeda H, et al. (2008) Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C: importance of patient's motivation and physician's treatment experience. *Liver Int*.
- World Health Organization: Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hep* 1999, 6:35-47.
- World Health Organization: Hepatitis C – global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000, 75:17-28.
- World Health Organization: Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997, 72:341-344.
- Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1:8–17.

Comparação indireta entre dapagliflozina, sitagliptina e saxagliptina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina

Indirect comparison between dapagliflozin, sitagliptin and saxagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin

Otávio Clark¹, Luiza Borges¹, Eimy Minowa¹, Cecília Farhat², Graziela Bernardino³, Roberta Monteiro³, Douglas Eugenio Barbieri⁴

Palavras-chave:

diabetes mellitus, controle, dapagliflozina, sitagliptina, saxagliptina

Keywords:

diabetes mellitus, control, dapagliflozin, sitagliptin, saxagliptin

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática seguida de metanálise de comparação indireta, para avaliar se há diferenças entre a adição de dapagliflozina à metformina ou de um inibidor da dipeptidil-dipeptidase 4 (sitagliptina e saxagliptina) à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados. **Métodos:** Foi realizada revisão de literatura através de busca em bases de dados (MEDLINE, LILACS e CENTRAL) por estudos randomizados que tenham comparado dapagliflozina versus glipizida, assim como sitagliptina e saxagliptina versus o mesmo comparador (glipizida). A busca na literatura encontrou 445 artigos, dos quais 16 foram selecionados. Depois disso, 6 foram incluídos na análise final. Os estudos foram analisados por dois pesquisadores. Os dados referentes aos desfechos de interesse foram extraídos diretamente dos estudos quando possível e também foi realizada metanálise de comparação indireta para verificação da diferença entre os grupos. Os desfechos de interesse foram: mudança média da hemoglobina glicada basal, percentual de pacientes obtendo controle, percentual de pacientes desenvolvendo hipoglicemia e mudança média em relação ao peso basal. **Resultados:** Os três medicamentos (dapagliflozina, saxagliptina e sitagliptina) demonstraram não inferioridade em relação ao controle (glipizida), com vantagens em relação a ganho de peso e episódios de hipoglicemia. Na comparação indireta entre dapagliflozina e sitagliptina, dapagliflozina demonstrou diferença em termos da frequência de hipoglicemia, porém na comparação entre saxagliptina e dapagliflozina, o desenvolvimento da hipoglicemia foi equivalente. **Conclusões:** Diante destes resultados, concluímos que a dapagliflozina levou a reduções médias da HbA1c semelhantes aos inibidores da DPP4 (sitagliptina e saxagliptina). Em relação à mudança de peso e a porcentagem de pacientes que não atingiram o controle glicêmico ideal, também não ocorreram diferenças entre os comparadores.

ABSTRACT

Objective: To conduct a systematic review and an indirect comparison meta-analysis to assess whether there are differences between the addition of dapagliflozin to metformin or dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitor (sitagliptin and saxagliptin) to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled. **Methods:** A literature search was realized in the database MEDLINE, LILACS and CENTRAL searched for randomized trials that compared dapagliflozin versus glipizide, and also sitagliptin and saxagliptin against the same comparator (glipizide). The literature search found 445 articles of which 16 were selected. After these five articles were included in the final analyze. The data above were analyzed by two researchers. The data relating to outcomes of interest were extracted directly from the publications where feasible an indirect comparison meta-analysis was also conducted, to verify if there are any difference between the groups. The outcomes of interest were mean change in glycated hemoglobin from baseline, percentage of patients achieving control, percentage of patients developing hypoglycemia and mean change relative to baseline weight. **Results:** The three drugs analyzed (dapagliflozin, saxagliptin and sitagliptin) demonstrated non-inferiority compared to the control drug (glipizide), with advantages regarding weight gain and hypoglycemia. In the indirect comparison between sitagliptin and dapagliflozin, dapagliflozin was showed a difference in the frequency of hypoglycemia, but between saxagliptin and dapagliflozin, the development of hypoglycemia was equivalent.

Conclusions: Dapagliflozin led to reductions in HbA1c similar to dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitor (sitagliptin and saxagliptin). Regarding weight change and percentage of patients who did not achieve optimal glycemic control, there were also no differences between the comparators.

Recebido em: 11/10/2013 – Aprovado para publicação em: 16/10/2013

1. Departamento de Projetos, Evidências Consultoria, Sudeste

2. Departamento de Estatística, Universidade Metodista de São Paulo, Sudeste

3. Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, Sudeste

4. Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb, Sudeste

Endereço para correspondência: Otávio Clark – otavio.clark@evidencias.com.br. Rua Tranquillo Prosperi, 143 – Campinas, São Paulo - Brazil – ZIP: 13084-778. Phone: +55 19 8149 5375 / Fax: +55 19 3287 8310

Informações sobre auxílio recebido: Esse estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

Introdução

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que não conseguem obter um adequado controle da glicemia com o uso de biguaninas, como a metformina (MET), representam um desafio terapêutico. Até recentemente, o tratamento recomendado era combinar à metformina um medicamento de outra classe, em particular um sulfonilureia, como a glipizida (GLI). Entretanto, o uso de sulfonilureias tem efetividade por tempo limitado e está associado a ganho ponderal e a frequentes episódios de hipoglicemia (Nauck, Meininger *et al.* 2007; Gerald, Van Scoyoc *et al.* 2012; Park, Park *et al.* 2012).

A dapagliflozina (DAPA) é um medicamento de uma nova classe usado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, chamada de inibidores seletivos do co-transporte renal de sódio-glicose. Em estudos randomizados, a dapagliflozina mostrou-se tão efetiva quanto à glipizida em controlar a glicemia em pacientes diabéticos que tinham a glicemia inadequadamente controlada e estavam em uso de metformina. Em particular, a dapagliflozina mostrou vantagens como menos episódios de hipoglicemia e menor ganho ponderal (Henry, Murray *et al.* 2012; Bolinder, Ljunggren *et al.* 2013).

A sitagliptina (SIT) e a saxagliptina (SAX) são dois medicamentos de outra classe, chamada inibidores da dipeptidil-dipeptidase 4 (iDPP-4), também testados na mesma população de pacientes diabéticos, ou seja, aqueles com glicemia inadequadamente controlada e em uso de metformina. Como a dapagliflozina, eles apresentam menor ganho ponderal e menos episódios de hipoglicemia na comparação com as sulfonilureias (Gerrald, Van Scoyoc *et al.* 2012).

Estudos randomizados de não inferioridade mostraram que a sitagliptina e a saxagliptina têm efeitos bastante semelhantes (Scheen, Charpentier *et al.* 2010). A dapagliflozina, entretanto, nunca foi testada em estudos randomizados com comparação direta versus os iDPP-4. Nestes cenários em que se necessita avaliar a eficácia relativa de um ou mais medicamentos em relação aos outros, na ausência de estudos de

comparação direta, uma metanálise de comparação indireta é o método de escolha para resolver a dúvida clínica (Hoaglin, Hawkins *et al.* 2011; Jansen, Fleurence *et al.* 2011).

Assim, este estudo pretende realizar uma revisão sistemática da literatura, seguida de uma metanálise de comparação indireta, com o objetivo de avaliar se a adição de dapagliflozina à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados é diferente da adição de iDPP-4 (sitagliptina e saxagliptina).

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, buscando por estudos randomizados que tenham comparado dapagliflozina contra glipizida, assim como sitagliptina e saxagliptina contra o mesmo comparador (glipizida).

As bases de dados MEDLINE, LILACS e CENTRAL foram pesquisadas para se obter os estudos. Os termos de busca para o MEDLINE foram: (*dapagliflozin OR sitagliptin OR saxagliptin*) e (*random* OR randomized controlled trial*).

Cada registro obtido foi verificado e os estudos de interesse obtidos para avaliação posterior. Ao final, os estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram avaliados.

Os estudos incluídos foram analisados por dois pesquisadores e dados referentes à metodologia do estudo foram extraídos. Os dados referentes aos desfechos de interesse foram extraídos diretamente dos estudos ou, quando possível, calculados a partir deles.

A seguir, foi realizada uma metanálise de comparação indireta, usando o comparador comum (glipizida) (Figura 1). Estabeleceu-se um nível de significância de 5% para avaliar as diferenças entre os grupos.

Os desfechos de interesse foram a mudança média da hemoglobina glicada (HbA1c) basal, a diferença entre as mudanças médias em relação à HbA1c basal, o percentual de pacientes desenvolvendo hipoglicemia e a mudança média em relação ao peso basal.

Para a realização da metanálise de comparação indireta foi utilizado o modelo de efeito fixo para verificação da diferença entre os grupos. Os cálculos foram realizados através do programa WinBugs (Windows do programa BUGS [Bayesian Inference Using Gibbs Sampling]) que utiliza Métodos Bayesianos em Metanálise. As simulações para inferências foram baseadas em cadeias de Markov (MCMC "Markov Chain Monte Carlo") por onde se obtém as estruturas da distribuição *a posteriori* a partir de simulações iterativas do parâmetro desconhecido (Bucher, Guyatt *et al.* 1997; Lumley 2002; Ades 2003; Lu and Ades 2004; Buti, Glennly *et al.* 2011). Os resultados foram expressos em conjunto com os respectivos intervalos de credibilidade (ICred) de 95%. No caso de análises de diferenças entre as médias foram reportados os respectivos desvios-padrão (SD).

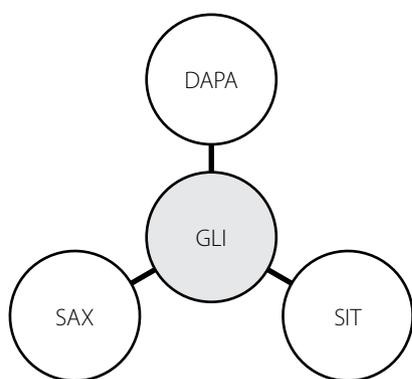


Figura 1. Diagrama da comparação indireta realizada.

Resultados

A pesquisa na literatura recuperou 445 artigos. Destes, 16 foram selecionados e cinco incluídos na análise final (Figura 2). As seis publicações incluídas (Nauck, Meininger *et al.* 2007; Goke, Gallwitz *et al.* 2010; Seck, Nauck *et al.* 2010; Nauck, Del Prato *et al.* 2011; Goke, Gallwitz *et al.* 2013; Nauck, del Prato *et al.* 2013) referem-se a três estudos randomizados realizados.

Cada um dos medicamentos de interesse (dapagliflozina, sitagliptina, saxagliptina) foi comparado contra glipizida em um estudo randomizado e publicado duas vezes.

De forma geral, os estudos foram de qualidade adequada para a avaliação dos desfechos ligados ao diabetes. Todos eram randomizados e duplo-cegos e tinham poder estatístico calculado adequadamente (Tabela 1).

Na comparação original dos estudos, os três medicamentos demonstraram não inferioridade em relação ao controle (glipizida), com vantagens em relação a ganho de peso e episódios de hipoglicemia (Tabela 2).

Metanálise de comparação indireta

Através dos resultados apresentados na Tabela 3, houve diferença entre a mudança da média de HbA1c (-0,061; ICred 95%: -3,48 a 3,43) e de peso basal (-1,2; ICred: -66,89 a 65,58) na comparação indireta entre sitagliptina e dapagliflozina, entretanto não foi estatisticamente significativo. Foi detectada uma diferença significativa referente a dapagliflozina entre os grupos em termos da frequência de hipoglicemia (0,73; ICred: 0,042 a 1,45).

Na comparação indireta da saxagliptina e dapagliflozina o desenvolvimento da hipoglicemia foi equivalente entre os grupos na comparação indireta (-0,01; ICred 95%: -0,82 a 0,83). Não houve diferença em relação a mudança média de HbA1c e peso basal entre os grupos avaliados (Tabela 4).

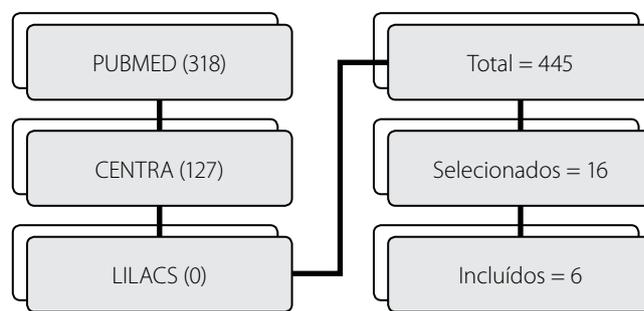


Figura 2. Diagrama PRISMA de busca de estudos.

Tabela 1. Características gerais dos estudos

Estudo	Comparação	Desfecho primário	Outros desfechos	Randomizado	Alocação oculta	Multicêntrico	Duplo cego?
Goke, 2010 e 2013 (Goke, Gallwitz <i>et al.</i> 2010; Goke, Gallwitz <i>et al.</i> 2013)	SAX vs. GLI	HbA1c	Controle de peso, episódios de hipoglicemia	A	S	S	S
Nauck 2011 e 2013 (Nauck, Del Prato <i>et al.</i> 2011; Nauck, del Prato <i>et al.</i> 2013)	DAPA vs GLI	HbA1c		A	ND	S	S
Nauck 2007 e Seck 2010 (Nauck, Meininger <i>et al.</i> 2007; Seck, Nauck <i>et al.</i> 2010)	SIT vs GLI	HbA1c		A	ND	S	S

A – adequado; S – sim; ND – não disponível

Tabela 2. Resultados dos estudos individuais

Referência	Tratamento	n	HbA1c médio (na entrada do estudo)	HbA1c média (SD)	Mudança média do HbA1c em relação ao basal	Erro padrão da mudança média em relação ao basal (HbA1c)	% pacientes obtendo controle (HbA1c < 7)	Hipoglicemia (n)	Hipoglicemia (%)	Peso basal (kg)	Peso basal (SD)	Peso (mudança média do basal em kg)	Erro padrão da mudança média do peso basal
Nauck, 2007	Sitagliptina	588	7,6	0,9	-0,51	0,04	52%	29	5%	89,5	17,4	-1,5	0,3
	Glipizida	584	7,7	0,9	-0,56	0,05	51%	187	32%	89,7	17,4	1,1	0,3
Nauck, 2011	Dapagliflozina	406	7,69	0,86	-0,52	0,86	27,4%	0,14	3,5%	88,4	16,3	-3,2	0,18
	Glipizida	408	7,74	0,89	-0,52	0,89	32%	162	40,8%	87,6	16,9	1,2	0,18
Goke, 2010	Saxagliptina	428	7,7	0,9	-0,57	0,0039	-	13	3%	88,6	18,61	-1,1	0,17
	Glipizida	430	7,7	0,9	-0,66	0,0039	-	156	36%	88,7	19,64	1,1	0,17

SD – desvio padrão.

Tabela 3. Diferenças e intervalo de credibilidade 95% entre dapagliflozina e sitagliptina para o modelo de efeito fixo.

Desfecho	Diferença média	ICred 95%
Frequência hipoglicemia	0,73	0,042 a 1,45
Mudança média HbA1c	-0,061	-3,48 a 3,43
Mudança peso basal	-1,2	-66,89 a 65,58

Tabela 4. Diferenças e intervalo de credibilidade 95% entre dapagliflozina e saxagliptina para o modelo de efeito fixo

Desfecho	Diferença média	ICred 95%
Frequência hipoglicemia	-0,01	-0,82 a 0,83
Mudança média HbA1c	-0,062	-3,49 a 3,44
Mudança peso basal	0,64	-68,77 a 70,73

Conclusão

Diante destes resultados, concluímos que a dapagliflozina levou a reduções médias da HbA1c semelhantes aos inibidores da DPP4 (sitagliptina e saxagliptina). Em relação à mudança de peso e a porcentagem de pacientes que não atingiram o controle glicêmico ideal, também não ocorreram diferenças entre os comparadores.

Referências bibliográficas

- Ades, A. E. (2003). "A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence." *Stat Med* 2(19): 2995-3016.
- Bolinder, J., O. Ljunggren, *et al.* (2013). "Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin." *Diabetes Obes Metab*.
- Bucher, H. C., G. H. Guyatt, *et al.* (1997). "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials." *J Clin Epidemiol* 50(6): 683-691.
- Buti, J., A. M. Glenny, *et al.* (2011). "Network meta-analysis of randomised controlled trials: direct and indirect treatment comparisons." *Eur J Oral Implantol* 4(1): 55-62.
- Gerrald, K. R., E. Van Scoyoc, *et al.* (2012). "Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Diabetes Obes Metab* 14(6): 481-492.
- Goke, B., B. Gallwitz, *et al.* (2010). "Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 64(12): 1619-1631.
- Goke, B., B. Gallwitz, *et al.* (2013). "Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 67(4): 307-316.
- Henry, R. R., A. V. Murray, *et al.* (2012). "Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial." *Int J Clin Pract* 66(5): 446-456.
- Hoaglin, D. C., N. Hawkins, *et al.* (2011). "Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2." *Value Health* 14(4): 429-437.
- Jansen, J. P., R. Fleurence, *et al.* (2011). "Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1." *Value Health* 14(4): 417-428.
- Lu, G. and A. E. Ades (2004). "Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons." *Stat Med* 23(20): 3105-3124.

- Lumley, T. (2002). "Network meta-analysis for indirect treatment comparisons." *Stat Med* 21(16): 2313-2324.
- Nauck, M., S. del Prato, *et al.* (2013). "[Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin]." *Dtsch Med Wochenschr* 138 Suppl 1: S6-15.
- Nauck, M. A., S. Del Prato, *et al.* (2011). "Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial." *Diabetes Care* 34(9): 2015-202.
- Nauck, M. A., G. Meininger, *et al.* (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." *Diabetes Obes Metab* 9(2): 194-205.
- Park, H., C. Park, *et al.* (2012). "Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis." *Ann Pharmacother* 46(11): 1453-1469.
- Scheen, A. J., G. Charpentier, *et al.* (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus." *Diabetes Metab Res Rev* 26(7): 540-549.
- Seck, T., M. Nauck, *et al.* (2010). "Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study." *Int J Clin Pract* 64(5): 562-576.

Avaliação econômica do tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com as terapias anti-VEGF, aflibercepte ou ranibizumabe, sob a perspectiva do sistema privado.

Economic evaluation of the treatment of wet Age-Related Macular Degeneration with anti-VEGF therapies, aflibercepte or ranibizumab, from the private payer perspective.

Mateus Ferracini¹, Mara Cristina Sakagute¹, Cinthia Pereira Nakada²

Palavras-chave:

degeneração macular relacionada à idade tipo úmida, aflibercepte, ranibizumabe, custo-minimização

Keywords:

wet age-related macular degeneration, aflibercept, ranibizumab, cost-minimization

RESUMO

Introdução: A degeneração macular relacionada à idade é a principal causa da perda irreversível de visão para pessoas a partir de 65 anos de idade e pode ocorrer na forma “seca” e “úmida”. A terapia anti-VEGF é o primeiro tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida a oferecer, aos pacientes, o potencial de melhorar a acuidade visual. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de custo-minimização. O mesmo está na forma de uma cadeia de Markov e possui seis estados, sendo, um deles, o estado de absorção “morte”. Cada um desses estados representa uma possível acuidade visual. O modelo leva em consideração custo de drogas, monitoração e administração. O horizonte de análise foi de 5 anos, com uma taxa de desconto de 5%. A análise foi feita sob a perspectiva do sistema privado. **Resultados:** A análise econômica sugere que o tratamento com aflibercepte gera uma economia de R\$ 17.101 por paciente, quando comparado ao tratamento com ranibizumabe. Análises de sensibilidade determinística foram conduzidas e suportam a robustez dos resultados. **Conclusão:** A análise de custo minimização revelou menor custo de tratamento da degeneração macular relacionada à idade tipo úmida com aflibercepte, quando comparado ao tratamento com ranibizumabe.

ABSTRACT

Introduction: The age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible vision loss for people from 65 years of age and can occur in two forms: “dry” and “wet”. The anti-VEGF therapy is the first treatment of wet age-related macular degeneration to provide patients with the potential for improving visual acuity. **Methods:** We developed a cost-minimization model in the form of a Markov chain with six health states, one being the absorption state “death.” Each of these states represents a possible visual acuity level. The model takes into account the drugs, monitoring, and administration costs. The time horizon was 5 years with a discount rate of 5%. The analysis was conducted from the private payer perspective. **Results:** The economic analysis suggests that treatment with aflibercept generates savings of R\$ 17,101 per patient when compared to treatment with ranibizumab. Sensitivity analyzes were conducted and supports the robustness of the results. **Conclusion:** The cost minimization analysis revealed lower cost of treatment of wet age-related macular degeneration with aflibercept when compared to the treatment with ranibizumab.

Recebido em: 29/10/2013 – Aprovado para publicação em: 18/11/2013

1 Bayer HealthCare, São Paulo, Brasil. Bsc

2 Bayer HealthCare, São Paulo, Brasil. Bsc, MBA

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Bayer HealthCare, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: Os autores são empregados de Bayer HealthCare, São Paulo, SP, Brasil.

Informações do patrocinador: Essa pesquisa teve o patrocínio da Bayer HealthCare. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Mateus Ferracini. Rua Domingos Jorge, 1100 - Prédio 9501 - 3º andar - Socorro - CEP 04779-900 - São Paulo - SP
Telefone: (5511)5694 4224. E-mail: mateus.ferracini@bayer.com

Introdução

A Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) é a principal causa da perda irreversível de visão para pessoas a partir de 65 anos de idade e a causa mais comum de cegueira nos países industrializados (Kulkarni & Kuppermann, 2005; WHO, 2007). Dos 45 milhões de casos estimados de cegueira pelo mundo, 8,7% são atribuídos à DMRI. É esperado que o número de pessoas afetadas dobre em 2020, por conta do envelhecimento da população (WHO, 2007).

A DMRI ocorre nas formas “seca” e “úmida”. Na DMRI seca, detritos celulares se acumulam entre a retina e a coroide, sobre a membrana de Bruch, dificultando o aporte de oxigênio e nutrientes para as células neurosensoriais da retina chamadas de fotorreceptores. Já na DMRI úmida, ocorre a formação de novos vasos sanguíneos a partir da coroide (chamados de neovasos ou neovascularização coroidal - NVC), e que penetram na retina, promovendo assim sangramentos (hemorragias) e/ou exsudação de líquido (edema) no espaço subretiniano (WHO, 2007). A sinalização para a formação da NVC ocorre através da ligação de fatores de crescimento endoteliais conhecidos como VEGF (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) a receptores específicos encontrados nos vasos sanguíneos da coroide (Brown & Regillo, 2007). Esse processo de NVC causa grandes distorções da estrutura da mácula, região da retina responsável pela visão central, levando, portanto, à perda desta visão central (Hazin *et al.*, 2009). A forma seca da DMRI pode avançar e também causar perda de visão pela morte dos fotorreceptores ou, em muitos casos, favorecer a formação da DMRI forma úmida. A cada ano, 15% das pessoas que desenvolveram DMRI úmida em um olho irão desenvolver também a doença no outro olho (WHO, 2007). Embora 90% dos casos de DMRI sejam representados pela forma seca, apenas 10% dos pacientes com DMRI seca apresentam perda visual, uma vez que a doença tem progressão lenta. Já a DMRI úmida, que totaliza em torno de 10% dos casos de DMRI, é responsável pela perda visual em cerca de 90% dos casos (Kulkarni & Kuppermann, 2005; Halpern *et al.*, 2006).

Não existe um tratamento para a DMRI seca. De acordo com o estudo conhecido como AREDS 2 (Age-Related Eye Disease study 2), complexos vitamínicos que possuem em sua formulação luteína e zeaxantina ajudam a diminuir o risco do desenvolvimento de DMRI avançada, principalmente em pacientes com ingestão nutricional pobre destes nutrientes (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group, 2013). Para DMRI úmida, vários tipos de tratamentos foram e estão sendo desenvolvidos (WHO, 2007). Inicialmente, o primeiro tipo de tratamento disponível era a fotocoagulação a laser, que produzia a queima dos neovasos, com consequência de também causar a destruição de parte da retina normal; em seguida, veio a terapia fotodinâmica com verterporfina, que queimava seletivamente os neovasos através do laser

frio (Kulkarni & Kuppermann, 2005). No entanto, nenhum dos dois tipos de tratamento promovia a melhora da acuidade visual. Isto só foi possível com o advento da terapia anti-VEGF (Kulkarni & Kuppermann, 2005, Jousseen & Bornfeld, 2009). A terapia antiangiogênica ou anti-VEGF consiste no bloqueio da ligação do VEGF ao seu receptor específico, inibindo assim diretamente o estímulo para a NVC (Jousseen & Bornfeld, 2009; Hazin *et al.*, 2009). Os antiangiogênicos aprovados para uso na DMRI são o pegaptanibe sódico (atualmente em desuso), o ranibizumabe e o aflibercepte (Verner-Cole *et al.*, 2012).

Métodos

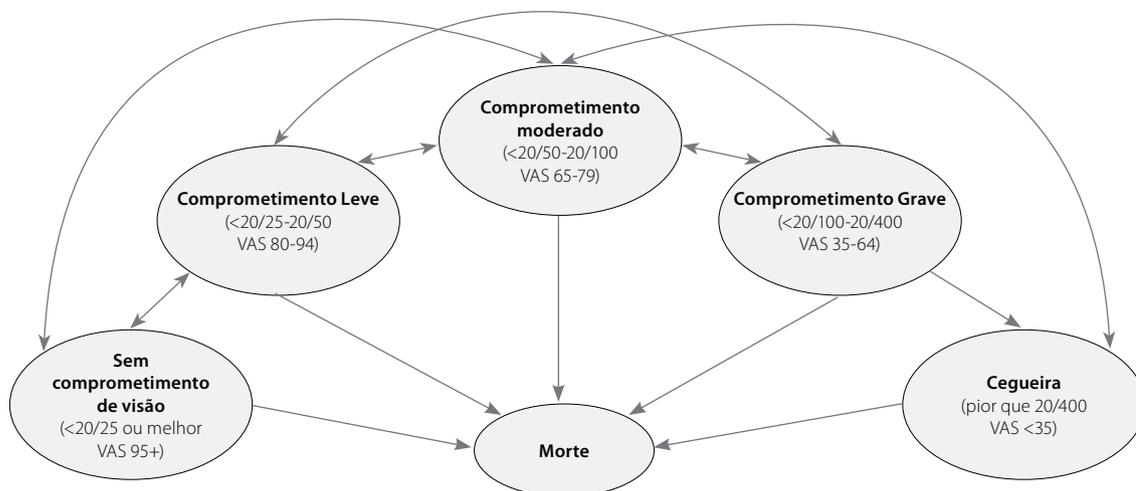
Foi desenvolvido um modelo de custo-minimização, comparando as terapias anti-VEGF aflibercepte e ranibizumabe, tendo em vista o fato de as terapias avaliadas possuírem uma eficácia equivalente. O modelo também estima a melhora da acuidade visual associada às terapias.

Em geral, o modelo é similar, em sua estrutura, ao modelo econômico de DMRI úmida, desenvolvida pelo *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* (Colquitt, 2008). A acuidade visual é definida como a acuidade visual no olho de melhor visão, como prática padrão (Resnikoff, 2008).

O modelo econômico está na forma de uma cadeia de Markov. As cadeias de Markov são úteis tanto à ocorrência quanto à temporização dos eventos (por exemplo, recepção de tratamentos, aparecimento de efeitos colaterais, declínio dos efeitos do tratamento e progressão da doença); são importantes para a comparação das opções de tratamento. Cadeias de Markov supõem que um paciente está sempre em um número finito de estados de saúde distintos. O movimento entre estados é ditado por probabilidades de transição que podem mudar com o tempo. Ciclos de Markov de um mês são usados no período de tempo do modelo.

O modelo consiste em seis estados de saúde: (1) sem problemas de visão (melhor acuidade visual corrigida (BCVA – do inglês *Best Corrected Visual Acuity*) 20/25 ou melhor); (2) comprometimento leve de visão (BCVA <20/25-20/50); (3) comprometimento moderado de visão (BCVA <20/50-20/100); (4) comprometimento grave de visão (BCVA <20/100-20/400); (5) Cegueira total (BCVA contagem de dedos sem percepção de luz) e (6) Morte (sendo o estado “morte” um estado absorvivo). A Figura 1 retrata todos os estados de saúde possíveis que os pacientes ocupam em qualquer dado momento no modelo.

Conforme prática padrão em modelos de Markov de comprometimento de visão (Brown *et al.*, 2008), a visão do paciente é definida de acordo com a melhor acuidade visual corrigida de seu olho com melhor visão. A cada ciclo do processo de Markov, alguns pacientes mantêm a sua acuidade visual, enquanto outros transitam para um dos outros possíveis estados. O modelo supõe que pacientes abandonam o



*VAS: Visual acuity score

Figura 1. Estados de Markov no Modelo de DMRI úmida

tratamento ao entrar no estado de cegueira e pacientes nesse estado podem apenas permanecer nesse mesmo estado ou mudar para um estado de morte.

Em cada estado de Markov, é suposto que os pacientes tenham a acuidade visual média para aquele estado. Logo, uma perda ou ganho de três linhas de visão corresponde a uma mudança para o próximo estado de Markov mais baixo ou mais alto (Hurley *et al.*, 2008; ETDRS, 1985).

Principais parâmetros do modelo

Foi suposto que a acuidade visual no início do modelo era a mesma acuidade visual do olho em estudo dos pacientes que participaram dos ensaios clínicos VIEW 1/VIEW 2 (Heier *et al.*, 2012) (Tabela 1).

Tabela 1. Acuidade visual inicial

Estado de Perda de visão	%
Nenhum	0
Leve	24
Moderado	45
Grave	31

A transição entre estados de saúde é medida pela porcentagem de pacientes que ganham ou perdem visão (ver Figura 1). Em cada ciclo do modelo, a porcentagem de pacientes que ganham 3 - <6 linhas de visão, vai para o próximo estado de visão melhor e, aqueles que perdem 3 - <6 linhas de visão vão para o próximo estado de visão pior. Os que ganham ou perdem 6 ou mais linhas movem-se dois estados

de saúde, para o estado de visão melhor ou pior, respectivamente. É suposto que todos os ganhos (ou perdas) em acuidade visual ocorram em um índice linear durante o primeiro ano e o segundo ano baseado em probabilidades para o Ano 1 e Ano 2, depois do que, eles descontinuem o tratamento e começam a perder visão. Para quantificar a taxa de perda de visão começando no Ano 3, um parâmetro especifica a progressão de comprometimento da visão relativo à história natural de perda de acuidade visual em pacientes com DMRI úmida. As estimativas de eficácia dos Anos 1 e 2 para os braços do modelo são apresentadas na Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente.

A Tabela 4 apresenta o número de injeções administradas durante os dois primeiros anos para cada um dos regimes. A frequência de tratamento para os regimes fixos foi obtida dos ensaios VIEW 1 e VIEW 2 (Heier *et al.*, 2012).

Os pacientes no modelo incorrem em custos médicos devido à monitoração por médicos, incluindo exames oftalmológicos abrangentes, tomografia de coerência óptica (OCT), Retinografia (fotografia do fundo de olho) e angiografia fluorescente.

Suposições sobre a monitoração de frequência em prática clínica foram feitas com a orientação de especialistas clínicos, porque a frequência de monitoração obtida a partir de ensaios publicados reflete os protocolos do ensaio ao invés da prática clínica. Também foi suposto que, depois da descontinuação do tratamento, os pacientes receberam a frequência de monitoração de melhor cuidado de suporte. Estimativas de frequência de monitoração são apresentadas na Tabela 5.

A mortalidade no modelo foi baseada em tabelas brasileiras de vida, específicas por idade, para a população em geral (IBGE, 2010). Não é suposto que pacientes com

Tabela 2. Eficácia de tratamento, Ano 1

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	26,9	5,5	3,9	1,8	Heier, 2012
Ranibizumabe	26,9	5,5	3,9	1,8	Heier, 2012

Tabela 3. Eficácia de tratamento, Ano 2

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012
Ranibizumabe	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012

Tabela 3. Eficácia de tratamento, Ano 2

Regimes	% Ganhando 3 – <6 linhas	% Ganhando 6 ou mais linhas	% Perdendo 3 – <6 linhas	% Perdendo 6 ou mais linhas	Fonte de dados
Aflibercepte	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012
Ranibizumabe	1,5	0,0	4,0	0,5	Heier, 2012

Tabela 4. Número de tratamentos durante o período do modelo

Regime	Ano 1	Ano 2	Fonte de dados
Aflibercepte 2q8*	7,0	4,8†	Heier, 2012
Ranibizumabe 0,5q4	12,0	5,4†	Heier, 2012

* Após 3 doses mensais de carga

† O número de injeções no Ano 2 foi estimado extrapolando os números de 96 semanas, a partir de dados de ensaios clínicos, para 104 semanas

Aflibercepte 2q8 = Aflibercepte 2 mg a cada 8 semanas; Ranibizumabe 0,5q4 = Ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas

Tabela 5. Número de visitas de monitoração

Regime	Exame abrangente		OCT		Retinografia		Angiografia fluorescente		Fonte de dados
	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	Ano 1	Ano 2	
Aflibercepte	12	4,7	12	4,7	3	3	3	3	Suposição baseada na opinião de especialistas clínicos
Ranibizumabe	12	5,4	12	5,4	3	3	3	3	
Melhor cuidado de suporte	2	2	2	2	2	2	2	2	

DMRI úmida tenham um risco excessivo de mortalidade (Hurley *et al.*, 2008). Os custos relacionados aos eventos adversos não foram incluídos, devido à baixa incidência dos mesmos. Estimativas dos custos relacionados a preço de drogas, custo de administração e monitoração

se encontram nas Tabelas 6 e 7. A idade média dos pacientes utilizada como parâmetro no modelo foi de 77 anos e foi baseada nos dados do estudo VIEW1/VIEW2. O horizonte de análise foi de 5 anos e a taxa de desconto utilizada de 5% ao ano.

Tabela 6. Custos de tratamento

Regime	Custo da droga	Fontes	Custo de administração	Fonte de dados
Aflibercepte (2 mg)	R\$ 3.504,41	CMED - Setembro 2013	R\$ 662,90	Tabela da associação médica brasileira. CBHPM 5a. Edição
Ranibizumabe (0,5 mg)	R\$ 3.100,87		R\$ 662,90	

Tabela 7. Custos de monitoração

Procedimento	Custos	Fonte de dados
Visita médica	R\$ 54,00	Tabela da Associação Médica Brasileira. CBHPM 5a. Edição
Angiografia fluorescente	R\$ 0,00	
Tomografia de coerência óptica	R\$ 189,20	
Retinografia	R\$ 98,50	

Resultados

A avaliação dos resultados aponta que o regime de tratamento para a DMRI úmida com aflibercepte é menos oneroso em comparação ao tratamento com ranibizumabe. Em termos de eficácia, os dois tratamentos são equivalentes. A Tabela 8 apresenta os resultados do “cenário base” do modelo e a Figura 2 expressa os mesmos graficamente.

A Figura 2 mostra que, em ambos os regimes de tratamento, os custos das drogas são os mais impactantes, seguido pelos custos de administração. Dessa forma, podemos auferir que o tratamento com aflibercepte é uma terapia menos onerosa, principalmente porque possui um menor número de aplicações, de acordo com o “cenário base” estabelecido.

Com intuito de analisar a sensibilidade do modelo aos principais parâmetros, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística, na qual os seguintes parâmetros foram avaliados: horizonte da análise, taxa de desconto e custos das drogas. As tabelas 9 a 11 mostram os resultados dessas análises.

Os resultados mostram que, mesmo com as variações dos principais parâmetros do modelo, o tratamento com aflibercepte continua sendo a opção menos onerosa. Uma análise rápida nos permite concluir que o modelo se torna menos sensível com um horizonte de análise a partir de 10 anos. Também percebemos que o resultado do modelo é sensível às variações nos custos de droga, o que já era esperado, devido ao fato de esse ser o principal componente de custo do modelo.

Tabela 8. Resultados do “cenário base”

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Aflibercepte	R 50.101	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 67.203	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22
Diferença de custo	R\$ 17.101	R\$ 12.232	R\$ 3.555	R\$ 1.314	

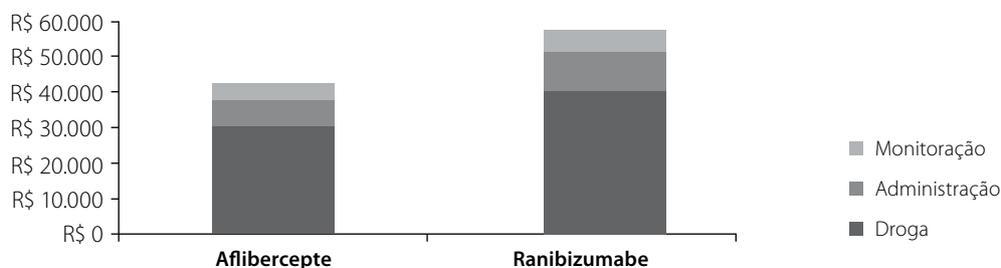


Figura 2. Resultados do “cenário base”

Tabela 9. Resultados de “cenários alternativos”: horizontes de 2 anos, 10 anos e “lifetime”

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Horizonte de 2 anos					
Aflibercepte	R\$ 48.621	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 3.208	1,63
Ranibizumabe	R\$ 65.712	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 4.512	1,63
Horizonte de 10 anos					
Aflibercepte	R\$ 51.704	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 6.291	3,58
Ranibizumabe	R\$ 68.806	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 7.605	3,58
Horizonte de “lifetime”					
Aflibercepte	R\$ 53.674	R\$ 38.189	R\$ 7.224	R\$ 8.260	3,60
Ranibizumabe	R\$ 70.775	R\$ 50.422	R\$ 10.779	R\$ 9.574	3,60

Tabela 10. Resultados de “cenários alternativos”: Taxa de desconto de 0 e 10%

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Taxa de desconto 0%					
Aflibercepte	R\$ 51.251	R\$ 38.910	R\$ 7.360	R\$ 4.980	3,50
Ranibizumabe	R\$ 68.374	R\$ 51.140	R\$ 10.933	R\$ 6.301	3,50
Taxa de desconto 10%					
Aflibercepte	R\$ 49.077	R\$ 37.534	R\$ 7.100	R\$ 4.443	2,99
Ranibizumabe	R\$ 66.158	R\$ 49.768	R\$ 10.639	R\$ 5.750	2,99

Tabela 11. Resultados de “cenários alternativos”: mudança de 20% nos custos de droga

	Total	Droga	Administração	Monitoração	Anos com acuidade visual 20/25
Aumento de 20% no custo de drogas					
Aflibercepte	R\$ 57.739	R\$ 45.827	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 77.287	R\$ 60.506	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22
Diminuição de 20% no custo de drogas					
Aflibercepte	R\$ 42.464	R\$ 30.551	R\$ 7.224	R\$ 4.688	3,22
Ranibizumabe	R\$ 57.118	R\$ 40.337	R\$ 10.779	R\$ 6.002	3,22

Conclusão

Os resultados nos levam a concluir que, entre essas duas terapias mais utilizadas, aflibercepte e ranibizumabe, o tratamento com aflibercepte é menos oneroso para o sistema privado e possui a mesma eficácia clínica, quando compa-

rado ao tratamento com ranibizumabe. Dessa forma, podemos dizer que, no cenário analisado, o tratamento para DMRI úmida com aflibercepte se apresenta como uma alternativa custo-minimizadora, frente ao tratamento com ranibizumabe, apresentando uma economia de R\$ 17.101 por paciente.

Referências bibliográficas

- Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
- Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF Agents in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Applying Clinical Trial Results to the Treatment of Everyday Patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:627-637.
- Brown A, Hodge W, Kymes S, *et al*. Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review and economic evaluation. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2008.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: www.amb.org.br Acessado em: Setembro de 2013.
- CMED- Câmara de regulação do mercado de medicamentos; Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos ao consumidor. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/ Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>
- Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 May;12(16):iii-iv, ix-201.
- (ETDRS) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
- Halpern MT, Schmier JK, Covert D, Venkataraman K. Resource utilization and costs of age-related macular degeneration. *Health Care Financing Review*. 2006;27(3):37-47.
- Hazin R, Freeman PD, Kahook MY. Age-related macular degeneration: a guide for the primary care physician. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:134-138.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, *et al*. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-2548.
- Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2008 Jun 24; 6(12).
- IBGE - 2010 Census, available at: http://www.ibge.gov.br/english/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1766&id_pagina=1
- Jousen AM, Bornfeld N. The treatment of wet age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(18):312-317.
- Kulkarni AD and Kuppermann BD. Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005;57(14):1994-2009.
- Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulliten of the World Health Organization* 2008;86:63-70.
- Verner-Cole EA, Davis SJ, Lauer AK. Aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs of Today*. 2012;48(5):317-329.
- World Health Organization. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness. Vision 2020, The Right to Sight, Action Plan. 2006-2011. 2007.

O poder dos dirigentes dos hospitais em Portugal: a perspetiva da teoria institucional nas diferenças de perceção em função do género dos enfermeiros

Portuguese hospitals leaders' power: the perspective of institutional theory on gender perception differences among nurses

Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia¹, Bruno Cardoso Garcia²,
Joana Rita Guarda da Venda Rodrigues³

Palavras-chave:

hospitais, enfermagem, diretores de hospitais, recursos humanos, género

Keywords:

hospitals, nursing, hospital chief executive officers, human resources, gender

RESUMO

Neste artigo são apresentados os resultados de um estudo sobre as perceções dos enfermeiros dos hospitais em Portugal acerca do poder detido pelo dirigente máximo do hospital a que pertencem. É dada particular atenção à temática do género, utilizando a dicotomia feminino-masculino enquanto caso particular da componente disposicional das perceções. Foi realizado um inquérito por questionário a 350 enfermeiros dos hospitais portugueses. Os resultados obtidos evidenciam estatisticamente que as perceções sobre o poder detido pelo dirigente máximo do hospital, onde cada participante no estudo desenvolve a sua atividade laboral, não apresentam diferenças em função do género.

ABSTRACT

This article presents the results of a study on the perceptions of Portuguese hospitals nurses regarding the power held by the leader of the hospital to which they belong. Particular attention is given to the issue of gender, using the dichotomy feminine-masculine as a particular case of the dispositional component of perceptions. A survey of 350 nurses of the Portuguese hospitals was conducted. The results statistically show that the perceptions about the power held by the leader of the hospital, where each study participant works, do not differ according to gender.

Recebido em: 13/09/2013 – Aprovado para publicação em: 26/11/2013

1 Universidade de Lisboa (ULisboa), Lisboa, Portugal, Doutorando em Ciências Sociais na Especialidade de Administração Pública pela Universidade Técnica de Lisboa (UTL); Licenciado em Estatística e Gestão de Informação pela Universidade Nova de Lisboa (NOVA); Professor do Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas (ISCS) da Universidade de Lisboa (ULisboa); Investigador integrado no Centro de Administração e Políticas Públicas (CAPP) – ISCS-ULisboa; Consultor da Direção-Geral da Política de Justiça (DGPJ) do Ministério da Justiça de Portugal. E-mail: pcorreia@iscsp.ulisboa.pt

2 Universidade de Lisboa (ULisboa), Lisboa Portugal, Doutorando em Ciências Sociais na Especialidade de Comportamento Organizacional na Universidade de Lisboa (ULisboa); Licenciado em Estatística e Gestão de Informação pela Universidade Nova de Lisboa (NOVA). E-mail: garcia.bruno.c@gmail.com³ Escola Superior de Enfermagem de Lisboa, Lisboa, Portugal,

3 Mestrado em Enfermagem na Universidade Católica Portuguesa; Licenciatura em Enfermagem na Escola Superior de Enfermagem de Maria Fernanda Resende; Licenciatura em Gestão no Instituto Superior de Contabilidade e Administração de Lisboa (ISCAL); Assistente na Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (ESEL). E-mail: guarda.joana@gmail.com

Correspondência: Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia, Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas da Universidade de Lisboa, Rua Almerindo Lessa, 1300-663 Lisboa, Portugal; Tel: [+351] 21 361 94 30

Financiamento: O estudo, cujos resultados se apresentam neste artigo, não foi financiado.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Introdução

O Sistema Integrado de Gestão e Avaliação do Desempenho da Administração Pública (SIADAP) foi instituído em Portugal, em 2008, com a Lei n.º 66-B/2007, de 28 de Dezembro e desde então tem-se verificado uma intensificação do debate político, académico e público sobre os instrumentos de avaliação de desempenho na administração pública.

A gestão integrada do desempenho inerente aos sistemas de avaliação caracteriza-se pela calendarização e fixação, de forma quantitativa, de objetivos de desempenho dos programas de atividades, sendo que o cumprimento efetivo é depois medido e reportado. Esta sequência decorre num ciclo de gestão anual em que a definição quantitativa e calendarizada de objetivos para o ano seguinte contempla, em maior ou menor medida, dependendo do grau de sofisticação da gestão da organização, a) a missão, b) as atribuições, c) os objetivos estratégicos plurianuais, d) os resultados da avaliação do desempenho, e) as disponibilidades orçamentais, f) os mapas de pessoal e, com particular relevo para o presente artigo, g) os compromissos assumidos pelo dirigente máximo de cada organização.

A teoria institucional e o conceito de ranking podem ajudar a compreender melhor as percepções desenvolvidas pelos colaboradores relativamente aos dirigentes máximos das organizações onde trabalham (no caso do corrente estudo, os hospitais), face ao exercício do poder institucional que estes detêm. Além disso, este enquadramento teórico deverá permitir aprofundar o entendimento sobre a forma como os dirigentes máximos dos hospitais implementam e interpretam os sistemas de avaliação de desempenho (Correia, 2011, 2012). A teoria institucional, enquanto mera base teórica, não é condição bastante para um entendimento adequado do fenómeno, sendo que um importante contributo pode resultar da medição efetiva das percepções dos enfermeiros. É esta medição que permite construir, e em última instância pode constituir, um valioso auxiliar na tomada de decisões para os hospitais. A análise das percepções dos enfermeiros sobre o poder efetivamente detido pelos dirigentes máximos, em função de variáveis de caracterização que influenciem direta ou indiretamente a sua atividade e/ou decisões, permite dar resposta a um conjunto relevante de interrogações. Considere-se neste grupo de variáveis de caracterização, a título de exemplo, o género, a idade, a antiguidade organizacional ou natureza das funções exercidas.

O estudo aqui apresentado incidiu precisamente numa destas variáveis de caracterização, o género dos enfermeiros, e na variável de medida relativa ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital face aos demais dirigentes do mesmo, num contexto posterior à intensificação do debate sobre os sistemas de avaliação de desempenho e sobre as lideranças das organizações, em Portugal. Este trabalho avaliou a validade estatística da afirmação de que as percepções

dos enfermeiros sobre o poder detido pelos dirigentes máximos dos hospitais em Portugal são diferentes em função do género, sugerindo que não é necessário implementar medidas que garantam esse desejável equilíbrio.

As implicações da implementação de sistemas de avaliação de desempenho nas percepções dos enfermeiros face aos dirigentes máximos dos hospitais – a perspectiva da teoria institucional e do conceito de ranking

A implementação de sistemas de avaliação de desempenho em geral, e no Ministério da Saúde em particular, é um processo que envolve a gestão da mudança. Enquanto tal, é natural que provoque distorções, mais ou menos intensas, na forma como os enfermeiros percebem os dirigentes máximos dos hospitais. A teoria institucional, secundada pelo conceito de ranking, pode fornecer uma perspectiva sobre a forma como são negociadas, por chefias e colaboradores, as tensões surgidas neste processo. Para aplicar esta perspectiva torna-se necessário estabelecer dois pressupostos.

O primeiro pressuposto consiste no reconhecimento dos sistemas de avaliação de desempenho enquanto instituições (Correia, 2012), *per se*, à luz das definições de Ostrom, e de Jepperson (Ostrom, 1990; Jepperson, 1991), como um padrão social caracterizado por uma sequência de interações-padrão.

Partindo deste reconhecimento, a teoria institucional pode dar um primeiro contributo na compreensão da relação enfermeiros-chefias, no que respeita aos processos de legitimação.

Inerente a este pressuposto, consideremos que a procura de estabilidade em termos de recursos leva a que as organizações e os indivíduos anseiem por legitimação, que pode ser alcançada através do estabelecimento de relações de natureza política, legal, organizacional ou cultural (Correia, 2012). Estes processos e tentativas de legitimação, ensaiadas quer por indivíduos quer por organizações, alteram, muitas vezes de modo dramático, a forma como os vários agentes de uma organização se relacionam entre si e percebem a atividade dos restantes membros.

Os processos de legitimação assumem várias formas, sendo de particular interesse para o estudo corrente os mecanismos de implementação tecnológica. Um sistema de avaliação e de desempenho pode ser interpretado como uma tecnologia ou sistema de informação organizacional, e deste prisma constitui um mecanismo eficaz de legitimação individual ou organizacional. Desta interpretação decorre que não existe determinismo tecnológico (Fountain, 2001) dado que as tecnologias e sistemas de informação são implementados por dirigentes e colaboradores, de forma a refletir o envolvimento

legal, político, social e a própria cultura organizacional, levando a resultados finais diferentes do que seria expectável na base de uma lógica simplesmente tecnológica e de eficiência. A implementação tecnológica enquanto fator de legitimação deverá ter conduzido dirigentes e serviços com envolventes legais, políticas e sociais distintas, e com culturas organizacionais diversas, a aplicar processos de implementação de sistemas de avaliação de desempenho (interpretados enquanto tecnologias e/ou sistemas de informação) que tiveram resultados finais potencialmente bastante diferentes. O modo como os sistemas de avaliação de desempenho foram implementados e continuam a ser aplicados em cada hospital, não sendo determinista, necessariamente influenciou, num conjunto abrangente de aspetos, as percepções dos enfermeiros que a este passaram a estar sujeitos, particularmente ao nível do poder organizacional detido pelo dirigente máximo face à generalidade da estrutura hospitalar.

O segundo pressuposto, também importante, consiste no reconhecimento dos sistemas de avaliação de desempenho, dado o seu carácter de sistema de avaliação e monitorização, enquanto um tipo particular de instituição: uma instituição geradora de rankings (Correia, 2012). Partindo do enquadramento proporcionado pela teoria institucional é essencial detalhar o papel das listas ordenadas, ou rankings, e as suas consequências nas organizações. Os rankings produzem efeitos que devem ser acautelados, dado que se refletem profundamente nas organizações e nos indivíduos que as constituem.

A forma como as pressões de disciplina coerciva se transformam num mecanismo de autogestão foi já detalhadamente descrita e trabalhada no passado (Foucault, 1977, 1980; Covalski *et al.*, 1998). Para os propósitos deste trabalho importa reter que este mecanismo reforça influências através de mudanças nas percepções (cuja aferição foi objetivo do estudo apresentado neste artigo), expectativas e comportamentos dos componentes das organizações.

Entre os três fatores a examinar na estrutura de monitorização que os rankings devem garantir, destaca-se, neste artigo, o da monitorização contínua. Os rankings são aplicados, em última instância, para interpretar uma multiplicidade de motivações e comportamentos, mesmo que a sua ligação aos rankings seja pouco clara. Porém, a divulgação de rankings origina uma vigilância implícita, que por sua vez produz um efeito que os dirigentes máximos das organizações designam como ubíqua, dado que até mesmo decisões relativamente banais são reportadas. Assim, os sistemas de avaliação de desempenho introduzem, geram e fazem circular rankings a que serviços e indivíduos reagem como a um poder disciplinador. Esta reação é apreendida essencialmente como resposta adaptativa de um conjunto de agentes que se debatem para apaziguar a sua identidade enquanto profissionais a quem foi imposta uma lógica de responsabi-

lidade. Os rankings dos sistemas de avaliação de desempenho estimulam a monitorização, vigilância e normalização de procedimentos facilitadores da disciplina e, nesse processo, alteram não só o modo como a sociedade em geral encara a administração hospitalar, como também impõem mudanças à forma como os presidentes dos conselhos de administração dos hospitais encaram a sua atividade e as suas relações com os seus pares e colaboradores (incluindo, obviamente, os enfermeiros). Porém, muito do que acontece no processo de implementação e monitorização, principalmente o que corre pior ao longo do exercício, acaba por, de um modo ou de outro, ser assacado ao dirigente máximo do hospital, pelos seus colaboradores, sendo que os enfermeiros não são exceção neste comportamento. Este aspeto da vivência no contexto hospitalar é adequadamente descrita pela teoria da escolha racional, que refere que as estratégias de maximização de preferências giram em torno da troca de condescendência por primazias, enquanto parte de uma negociação social que, a não ser mantida, pode levar à destruição do padrão de poder institucional existente (Levi, 1990).

De acordo com outros estudos sobre dinâmicas organizacionais, a aceitação de atividades intrinsecamente técnicas, de que são exemplo os sistemas de avaliação de desempenho, é governada por três influências centrais. A primeira tem a ver com a correspondência entre os objetivos impostos e as identidades e estruturas existentes na organização (Espeland, 1998; Kalev *et al.* 2006; Dobbin e Kelly, 2007). A segunda engloba o conhecimento de estratégias de desacoplamento anteriormente aplicadas, no sentido de afastamento total da implementação da política original (Westphal e Zajac, 1998, 2001). Finalmente, a terceira refere-se ao poder detido pela chefia máxima da organização relativamente aos seus diretores (Sauder e Espeland, 2009). Este estudo incidiu particularmente nesta terceira influência, tendo a noção do poder detido pelo dirigente máximo do hospital face aos seus diretores, estado na base da construção da questão efetivamente colocada aos enfermeiros hospitalares para aferição das suas percepções.

Metodologia

A componente empírica deste estudo teve início com a inquirição de 350 enfermeiros pertencentes a 20 hospitais distintos, em Portugal, 319 dos quais apresentaram resposta válida quer à variável de caracterização género, quer à variável de medida do nível das percepções. O instrumento de recolha de dados baseou-se num inquérito por questionário. A utilização da fórmula de cálculo da dimensão amostral para proporções, considerando um cenário de variância máxima, um nível de significância de 0,05 (5,00%), e uma dimensão populacional infinita permitiu quantificar a precisão absoluta do estudo em cerca de 0,0549 (5,49%).

Na variável de caracterização referente ao género foram utilizadas as categorias usuais, referindo-se ao género de cada enfermeiro que participou na investigação:

- Feminino
- Masculino

A variável de medida quantitativa, referente ao nível das percepções dos enfermeiros relativamente ao poder detido pelo dirigente máximo do hospital, foi criada por Correia (Correia, 2012), com base no conceito de distribuição de poder entre a direção (Sauder e Espeland, 2009), e teve a seguinte formulação:

- Grau em que considero que o dirigente máximo da organização tem poder sobre os restantes dirigentes

Foi utilizada uma escala por intervalo, numérica, de Likert com 10 pontos, ancorada nos extremos (extremo inferior: "muito baixo"; extremo superior: "muito elevado"), e com a possibilidade de assinalar a opção "não sabe/não responde".

Não foi possível utilizar o teste de igualdade das médias na determinação das relações estatísticas presentes nos dados, uma vez que não se verificou uma das suas condições de aplicabilidade: normalidade da distribuição dos níveis das percepções sobre o poder detido pelo dirigente máximo do hospital, em cada categoria de género. Por esse motivo, optou-se pela utilização do teste não paramétrico de Mann-Whitney (Mann e Whitney, 1947), que foi empregue na determinação da existência, estatisticamente significativa, de valores mais elevados de níveis de percepções para enfermeiros do género masculino do que para enfermeiros do género feminino, ou vice-versa. Em qualquer um dos testes anteriormente referidos, o nível de significância utilizado foi de 0,05 (5,00%).

Resultados

Das 319 observações, apurou-se que (Tabela 1) 249 correspondiam a enfermeiros do género feminino (78,1%) e 70 a colaboradores do género masculino (21,9%).

O gráfico apresentado na Figura 1 mostra a distribuição dos resultados obtidos para a variável de medida relativa ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital. Con-

siderando a globalidade das 319 observações válidas, o valor médio apurado para o nível das percepções dos enfermeiros relativos a esta variável foi de 6,70 pontos, correspondendo a um nível elevado (entre 5 e 8 pontos).

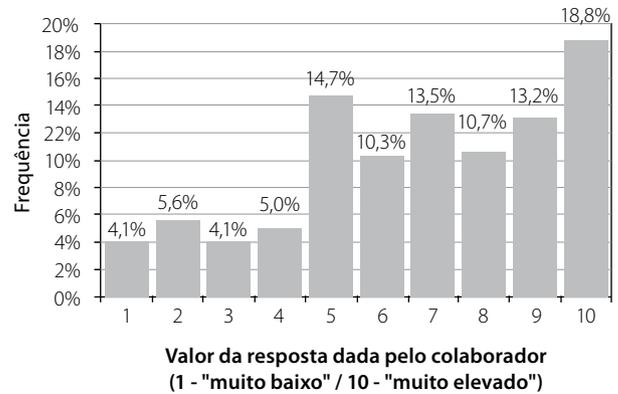


Figura 1. Distribuição da variável de medida relativa às percepções dos enfermeiros face ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes

A Figura 2 apresenta os valores obtidos para as médias dos níveis de percepção dos enfermeiros dos hospitais em Portugal, face ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes, segundo o género do respondente. É possível observar que os enfermeiros do género masculino apresentam um valor médio de 6,77 pontos, 0,10 pontos acima do valor médio dos enfermeiros do género feminino, que apresentam uma média de 6,67 pontos (ambos correspondendo a níveis elevados). A questão que se coloca é saber se esta diferença observada pode ser atribuída a flutuações aleatórias ou se corresponde a uma diferença de resultados estatisticamente significativa. Para tal, e de acordo com o referido no tópico dedicado à metodologia, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

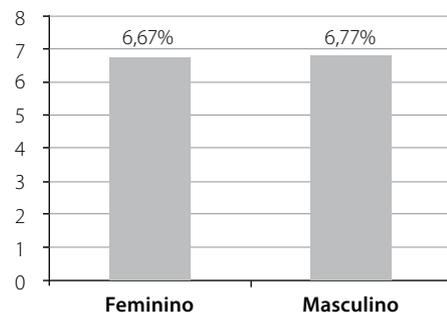


Figura 2. Valores dos níveis de percepção dos enfermeiros dos hospitais em Portugal, face ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes, segundo o género

Tabela 1. Numero de observações por categoria de género e respetivo peso percentual

Género	Número de observações	Percentagem do total
Feminino	249	78,1%
Masculino	70	21,9%
Total	319	100,0%

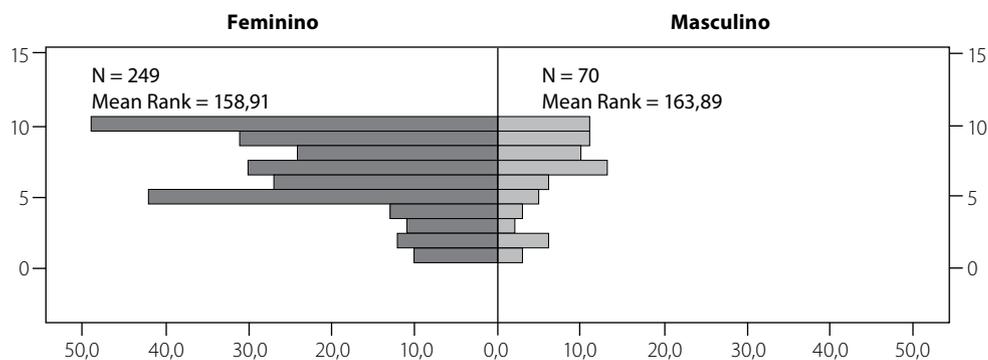


Figura 3. Distribuição de frequências da variável de medida relativa às percepções dos enfermeiros face ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes, segundo o género

Detalhes sobre as distribuições da variável de medida para enfermeiros do género feminino e masculino são apresentados na Figura 3. Na Tabela 2 figuram os resultados obtidos por intermédio da aplicação do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Destaca-se em particular o *p-valor* obtido, igual a 0,687. Uma vez que o nível de significância definido à partida (0,05) é superior ao *p-valor*, não existem evidências estatísticas que conduzam à rejeição da hipótese nula do teste, ou seja, não existem evidências estatísticas de valores mais elevados de níveis de percepção sobre o poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes, em enfermeiros dos hospitais do género masculino do que em enfermeiros dos hospitais do género feminino, em Portugal.

Tabela 2. Resultados do teste de Mann-Whitney para a variável de medida relativa às percepções dos enfermeiros face ao poder detido pelo dirigente máximo de cada hospital sobre os restantes dirigentes, agrupada segundo o género

Valor do teste Mann-Whitney	8.442,500
Valor de Z	-0,403
<i>p-valor</i> (bicaudal)	0,687

Discussão e conclusões

A análise dos dados referentes a este estudo permitiu encontrar relações que indicam que os enfermeiros do género masculino dos hospitais em Portugal não têm valores de níveis de percepção significativamente mais elevados do que os enfermeiros do género feminino, no que respeita ao poder detido pelo dirigente máximo do seu hospital sobre os restantes dirigentes.

Estes resultados divergem das conclusões de outros trabalhos que destacam a existência de expectativas distintas

para com a atividade laboral em função do género (Gruneberg, 1979). Por exemplo, os homens tendem a valorizar mais as oportunidades de influenciar decisões importantes e dirigir o trabalho de outros colaboradores na organização, enquanto as mulheres são mais propensas a considerar como fatores relevantes a possibilidade de executar tarefas que contribuam para a sua realização pessoal, ou a possibilidade de executar tarefas que contribuam para a existência de boas relações com os colegas (Schuler, 1975). Em simultâneo, os homens tendem a sentir-se mais satisfeitos com as chefias que as mulheres (Zawacki *et al.*, 1995). Em teoria, homens mais inclinados a sentir-se mais satisfeitos com as chefias que as mulheres, estariam provavelmente mais propensos a considerar essas mesmas chefias mais competentes e, por conseguinte, detentoras de maior poder organizacional, o que não parece verificar-se à luz dos dados recolhidos nesta pesquisa.

Na mesma linha, outros estudos conduzidos em ambientes de trabalho e atividades profissionais diversificadas realçam que, de um modo geral, os indivíduos do género feminino exercem funções em que as oportunidades de progressão na carreira, níveis de autoridade, *status* e remuneração são inferiores (Hull, 1999; Rout, 1999; Johnson e Johnson, 2000). A ser verdade, este fenómeno poderia afetar a forma como os enfermeiros hospitalares percecionam o poder dos dirigentes máximos. Em paralelo, a introdução e aplicação de um sistema intensificador de desigualdade e discriminação de género, como poderia ser o caso dos sistemas de avaliação de desempenho laboral, poderia revelar-se como um dos vetores deste conjunto de fenómenos multidimensional. Importa realçar, todavia, que existem dois aspetos centrais que apontam em sentido contrário, designadamente: a) a igualdade dos níveis remuneratórios e a igualdade de oportunidades de progressão na carreira para os dois géneros, igualdade essa que está garantida por força de lei e b) a proporção de enfermeiros do género feminino está em maioria, estando representada numa proporção que se aproxima de

quatro para um relativamente aos enfermeiros do género masculino, abundando ainda exemplos de chefias intermédias e dirigentes máximos de hospitais do género feminino, com legitimidade, *status*, autoridade e poder institucional.

Daqui resulta que a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de percepção dos enfermeiros do sexo masculino e feminino, nos hospitais, em relação ao poder detido pelo dirigente máximo do seu hospital sobre os restantes dirigentes, não pode ser explicada pelos estudos de Hull, Rout ou Johnson e Johnson (Hull, 1999; Rout, 1999; Johnson e Johnson, 2000). Aparentemente, os enfermeiros do sexo feminino reconhecem aos dirigentes máximos tanto poder como aquele que lhes é reconhecido pelos enfermeiros do género masculino. As considerações de Gruneberg, Schuler ou Zawacki (Schuler, 1975; Gruneberg, 1979; Zawacki *et al.*, 1995) parecem também não refletir mais de perto o fenómeno mensurado, nem tão pouco as diferenças a nível da constituição bioquímica e psicológica de cada género que poderiam justificar uma maior propensão do género feminino no reconhecimento e aceitação de figuras de autoridade face ao género masculino, ou vice-versa. Deverão ser prosseguidos novos estudos sobre esta temática com o propósito de esclarecer os fenómenos, efetivamente em causa, que fundamentam a ausência de diferença de percepções aqui reportada entre os géneros.

Estes resultados constituem ainda um contributo de relevo, a juntar ao conjunto cada vez mais abrangente de resultados já existentes, para o desacreditar do fenómeno conhecido genericamente como *paradox of the contented working woman* (Tolbert e Moen, 1998) segundo o qual as mulheres manifestam níveis de percepção mais elevados acerca das variáveis relacionadas com a atividade profissional. Neste estudo foi dada particular atenção à variável laboral, teórico-institucional, poder detido pelo dirigente máximo da organização sobre os restantes dirigentes. Os resultados obtidos contribuem com evidências no sentido da aceitação da possibilidade de continuação, nas primeiras décadas do novo século, da tendência para o nivelamento das percepções laborais de mulheres e homens, registada ao longo dos anos noventa do século passado (Souza-Poza e Souza-Poza, 2003), com indivíduos do género masculino a apresentarem, de forma consistente e continuada, valores de percepções similares aos de indivíduos do género feminino. O impacto, reportado por Correia, das percepções dos colaboradores sobre os sistemas de avaliação de desempenho na satisfação, lealdade e envolvimento laborais (Correia, 2012), com todas as consequências que daí resultam, contribui com um ponto adicional de interesse para que esta temática continue sob análise, à medida que o século XXI avança.

O atual e renovado contexto de debate, em Portugal, sobre as lideranças das organizações e sobre os sistemas de avaliação de desempenho, deverá ser campo fértil para

novos estudos. Reveste-se de particular interesse estudar os perfis de percepções dos enfermeiros acerca do poder detido pelo dirigente máximo sobre os restantes dirigentes, no hospital onde trabalham, segundo outras variáveis de caracterização organizacional e sociodemográfica que possam ser fatores de desigualdade e discriminação, como sejam a natureza das funções exercidas, a antiguidade organizacional, ou a idade. Adicionalmente, novos estudos poderão originar contributos relevantes se os testes à validade destes resultados forem alargados dentro do setor da saúde (por exemplo, a outro tipo de profissionais como sejam enfermeiros em contexto de centros de saúde, médicos ou auxiliares de ação médica) ou estendidos a outros setores. Poderão abranger não apenas outros setores de atividade em Portugal, mas também contextos públicos e privados noutras regiões geográficas (como sejam o Brasil, que se reveste de particular interesse pela sua dimensão, relevo global crescente e idioma comum), de modo a tornar as conclusões mais abrangentes e robustas.

Referências bibliográficas

- Correia, Pedro. Sobre o SIADAP, a Teoria Institucional e o Ministério da Justiça em Portugal. *Scientia Iuridica*, 60 (325), 101-130, 2011.
- Correia, Pedro. O Impacto do Sistema Integrado de Gestão e Avaliação do Desempenho da Administração Pública (SIADAP) na Satisfação dos Colaboradores – O Caso dos Serviços do Ministério da Justiça em Portugal. Tese de Doutoramento em Ciências Sociais na Especialidade de Administração Pública: Universidade Técnica de Lisboa, 2012.
- Covaleski, Mark; *et al.* The Calculated and the Avowed: Techniques of Discipline and Struggles over Identity in Big Six Public Accounting Firms, *Administrative Science Quarterly*, 43, 293-327, 1998.
- Dobbin, Frank; Kelly, Erin. How to Stop Harassment: The Professional Construction of Legal Compliance in Organizations. *American Journal of Sociology*, 112 (4), 1203-1243, 2007.
- Espeland, Wendy. *The Struggle for Water: Politics, Rationality and Identity in the American Southwest*. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1998.
- Foucault, Michel. *Discipline and Punish: The Birth of the Prison*, London, UK: Allen Lane, 1977.
- Foucault, Michel. *Power/Knowledge: Selected Interviews and Other Writings 1972-1977*, Gordon, Colin (eds.). New York: Pantheon, 1980.
- Fountain, Jane. *Building the Virtual State: Information Technology and Institutional Change*. Washington, DC: Brookings Institution Press, 2001.
- Gruneberg, Michael. *Understanding Job Satisfaction*. London: MacMillan and Co., 1979.
- Jepperson, Ronald. Institutions, Institutional Effects, and Institutionalism. In: Powell, Walter; DiMaggio, Paul (eds.). *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago: University of Chicago Press, 143-163, 1991.

- Hull, Kathleen. The Paradox of the Contented Female Lawyer. *Law & Society Review*, 33 (3), 687-703, 1999.
- Johnson, Gloria; Johnson, W. Roy. Perceived Overqualification and Dimensions of Job Satisfaction: A Longitudinal Analysis. *Journal of Psychology*, 34 (5), 537-556, 2000.
- Kalev, Alexandra; *et al.* Best Practices or Best Guesses? Assessing the Efficacy of Corporate Affirmative Action and Diversity Policies. *American Sociological Review*, 71, 589-617, 2006.
- Levi, Margaret. A Logic of Institutional Change. In: Cook, Karen; Levi, Margaret (eds.). *The Limits of Rationality*. Chicago: University of Chicago Press, 401-418, 1990.
- Mann, Henry; Whitney, Donald. On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18 (1), 50-60, 1947.
- Ostrom, Elinor. *Governing the Commons: The Revolution of Institutions for Collective Action*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
- Rout, Usha. Gender Differences in the Stress, Satisfaction and Mental Well-Being among General Practitioners in England. *Psychology, Health & Medicine*, 4 (4), 345-355, 1999.
- Sauder, Michael; Espeland, Wendy. The Discipline of Rankings: Tight Coupling and Organizational Change. *American Sociological Review*, 74 (2), 63-82, 2009.
- Schuler, Randall. Sex, Organization Level and Outcome Importance: Where the Differences Are?. *Personnel Psychology*, 28, 365-375, 1975.
- Sousa-Poza, Alfonso; Sousa-Poza, Andrés. Gender Differences in Job Satisfaction in Great Britain, 1991-2000: Permanent or Transitory?. *Applied Economics Letters*, 10 (11), 691-694, 2003.
- Tolbert, Pamela; Moen, Phyllis. Men's and Women's Definitions of "Good" Jobs". *Work & Occupations*, 25 (2), 168-195, 1998.
- Westphal, James; Zajac, Edward. Symbolic Management of Stockholders: Corporate Governance Reforms and Shareholder Reactions. *Administrative Science Quarterly*, 43, 127-153, 1998.
- Westphal, James; Zajac, Edward. Decoupling Policy from Practice: The Case of Stock Repurchase Programs. *Administrative Science Quarterly*, 46, 202-228, 2001.
- Zawacki, Robert; *et al.* Who Has Higher Job Satisfaction. Male or Female Nurses?. *Nursing Management*, 26 (1), 54-55, 1995.



Edição 2013 do CONBRASS repetiu o sucesso e apresentou muitas novidades

Essa foi a oitava edição do CONBRASS e não poderia ser diferente. Auditório lotado em mais uma edição do Conbrass – Congresso Brasileiro de Auditoria em Sistemas de Saúde.

Realizado nos dias 16, 17 e 18 de Outubro de 2013, no Hotel Braston São Paulo, estavam inscritos quase 200 profissionais da Saúde Suplementar de todo o Brasil, que a cada ano mostram um interesse maior em atualizar seus conhecimentos e discutir temas de fundamental importância.

Este ano o Conbrass inseriu em seu programa, um dia inteiramente dedicado ao Home Care e a abertura oficial do evento contou com a presença do Vereador da cidade de São Paulo Dr. Paulo Frange, Ana Maria Silva da Comissão Científica, Geanne Maria Uchôa Sales do Instituto do Câncer do Ceará, do Sr. Edgar Casarejos do Portal Câncer Hoje

Palestrantes renomados deram um brilho especial ao evento, com seus temas cuidadosamente escolhidos. Como sempre o Dr. Stephen Doral Stefani, além de membro da Comissão Científica, contribuiu brilhantemente com sua apresentação, assim como o Dr. Sérgio Parra Miguel com o inesgotável tema Judicialização na Saúde, que atrai sempre os inscritos mesmo após 1:30h de palestra.

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

Só temos que agradecer aos nossos patrocinadores e apoiadores que acreditaram no nosso trabalho e assim viabilizaram o Conbrass, que de outra maneira não teria acontecido. Esperamos poder contar novamente com cada um destes valiosos colaboradores e, para que o IX CONBRASS – 2014 seja ainda maior, contamos também com outros apoios, indispensáveis para um evento desta envergadura.

Lia Bernardo

Coordenadora Executiva

Artigo publicado no JBES embasa decisão de cobertura de medicamento oral contra câncer



O artigo publicado na edição do JBES de Abril de 2013 *“Budgetary impact of oral chemotherapy incorporation in Brazil: a real world data analysis from the private payer perspective”* de autoria do Dr. Otávio Clark da Evidências Consultoria, sobre medicamentos orais contra câncer deu embasamento científico ao substitutivo que incluiu esses medicamentos entre as coberturas obrigatórias das operadoras de saúde. O substitutivo da Câmara dos Deputados ao Projeto de Lei do Senado (PLS) 352/2011, da senadora Ana Amélia (PP-RS), foi aprovado pelo Senado Federal no dia 22 de outubro.

De acordo com a senadora, cerca de 40% dos tratamentos oncológicos empregam medicamentos de uso domiciliar e, em 15 anos, 80% dos casos serão tratados em casa. “Estudo inédito, conduzido pelo doutor em ciências médicas Otávio Clark, reforça a importância da aprovação dessa lei. A pesquisa comprova que a inclusão do tratamento do câncer em casa, com o uso da quimioterapia oral, é mais eficiente para o paciente com câncer, sustentável financeiramente aos planos de saúde e com potenciais efeitos positivos ao melhor funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS)”, apontou a senadora em artigo publicado no Jornal Zero Hora do Rio Grande do Sul em 25 de Outubro de 2013. O estudo demonstrou que a adoção de todos os medicamentos orais disponíveis contra qualquer tipo de câncer custaria mensalmente aos planos de saúde R\$ 0,39 por usuário.

O JBES cumpriu mais uma vez o seu papel de fornecer subsídios científicos para a tomada de decisão, seja no setor público ou privado de saúde. Decisões como esta têm o poder de transformar definitivamente as realidades de serviços de saúde, indústrias e principalmente as vidas de pacientes e seus familiares.



2º CONGRESSO ACESSO AO MERCADO BRASIL

25 e 26 de março de 2014

Local: Hotel Mercure, São Paulo – SP

Informações: www.eyeforpharma.com/market-access-brazil

ISPOR 19TH INTERNATIONAL MEETING

Examining the Role of Big Data in Health Care Decision Making

31 de maio a 4 de junho de 2014

Local: Palais Des Congrès de Montréal – Montreal, Canada.

GESTÃO ESTRATÉGICA DOS NEGÓCIOS EM SAÚDE - MODALIDADE EAD

03 de fevereiro a 15 de novembro de 2014

O curso de aperfeiçoamento Gestão Estratégica dos Negócios em Saúde conterà 18 módulos, perfazendo um total de 183 horas/aula.

O curso será oferecido na modalidade de educação à distância, contará com um Ambiente virtual de aprendizagem (AVA) e com material didático em linguagem HTML.

O material didático será composto por textos de apoio elaborados especificamente para esse curso. O professor poderá indicar leituras complementares que também serão disponibilizadas no Ambiente Virtual de Aprendizagem.

Inscrições e informações:

<http://www.unifesp.br/grupos/gridec/GENS.html>

CARTA DE AGRADECIMENTO | thank you letter

Aos pareceristas

Uma grande obra é o resultado de muito trabalho e dedicação.

Nesta última edição de 2013, gostaríamos de agradecer o empenho e a dedicação dos pareceristas que, de maneira voluntária e anônima, têm contribuído grandemente para a qualidade editorial do JBES.

Nosso muito obrigado a estes profissionais que colocaram o seu conhecimento, tempo e trabalho a serviço do primeiro periódico brasileiro dedicado à Economia da Saúde.



Dr. Denizar Vianna Araujo

UERJ, PAHO, CLAPBIO

Dra. Gabriela Tannus Branco de Araujo

UNIFESP, AXIABIO

Dr. Gilberto de Lima Lopes Jr.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

Dr. João Paulo dos Reis Neto

CAPESESP

Enf. Karla Regina Dias de Oliveira

Unimed Brasil

Dra. Maria Angélica Pires Ferreira

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dr. Marcelo Fonseca

UNIFESP, AXIABIO

Dr. Otávio Clark

EVIDÊNCIAS

Dr. Reinaldo Ramalho

FECCOESO, AMB

Esta revista está chegando às suas mãos, graças ao patrocínio institucional das seguintes empresas:

This journal is arriving at your hands thanks to the following companies institutional sponsorship:

